(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 36 346 T2** 2007.05.24

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 036 063 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 36 346.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/25185**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 962 838.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/026926**
(86) PCT-Anmeldetag: **25.11.1998**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **03.06.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.09.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 213/75*** (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

66475 P	**26.11.1997**	**US**
67324 P	**05.12.1997**	**US**
79107 P	**23.03.1998**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J., US

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(72) Erfinder:
LU, Tianbao, Collegeville, PA 19426, US; TOMCZUK, E., Bruce, Collegeville, PA 19426, US; MARKOTAN, P., Thomas, Morgantown, PA 19543, US; SIEDEM, Colleen, Kennett Square, PA 19348, US

(54) Bezeichnung: **HETEROARYL AMINOGUANIDIN- UND ALKOXYGUANIDINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS PROTEASEHEMMER**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Verbindungen, die als proteolytische Enzyminhibitoren funktionieren, und insbesondere eine neue Klasse von Thrombininhibitoren.

Stand der Technik

[0002] Proteasen sind Enzyme, die Proteine an einzelnen, spezifischen Peptidbindungen spalten. Proteasen können in vier generische Klassen einklassifiziert werden: Serin-, Thiol- oder Cysteinyl-, Säure- oder Aspartyl- und Metalloproteasen (Cuypers et al., J. Biol. Chem. 257: 7086 (1982)). Proteasen sind wesentlich für eine Vielzahl biologischer Aktivitäten, wie etwa Verdauung, Bildung und Auflösung von Blutgerinnseln, Reproduktion und die Immunreaktion auf fremde Zellen und Organismen. Aberrante Proteolyse ist assoziiert mit einer Reihe von Erkrankungszuständen bei Menschen und anderen Säugern. Die menschlichen Neutrophilen-Proteasen, Elastase und Cathepsin G, sind damit in Zusammenhang gebracht worden, daß sie zu Erkrankungszuständen beitragen, die durch Gewebezerstörung gekennzeichnet sind. Diese Erkrankungszustände schließen Emphysem, rheumatoide Arthritis, Hornhautulcera und Glomerulonephritis ein. (Barret, in Enzyme Inhibitors as Drugs, Sandler, Hrg., University Park Press, Baltimore, (1980)). Zusätzliche Proteasen, wie etwa Plasmin, C-1-Esterase, C-3-Convertase, Urokinase, Plasminogenaktivator, Acrosin und Kallikreine, spielen Schlüsselrollen in normalen biologischen Funktionen von Säugern. In vielen Fällen ist es günstig, die Funktion eines oder mehrerer proteolytischer Enzyme im Verlaufe der therapeutischen Behandlung eines Säugers zu stören.

[0003] Serinproteasen schließen solche Enzyme wie Elastase (menschlicher Leukozyt), Cathepsin G, Plasmin, C-1-Esterase, C-3-Convertase, Urokinase, Plasminogenaktivator, Acrosin, Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin, Faktor Xa und Kallikreine ein.

[0004] Human-Leukozytenelastase wird durch polymorphonukleäre Leukozyten an Entzündungsstellen freigesetzt und ist somit eine Ursache für eine Reihe von Erkrankungszuständen. Cathepsin G ist eine weitere menschliche Neutrophilen-Serinprotease. Von Verbindungen mit der Fähigkeit, die Aktivität dieser Enzyme zu hemmen, wird erwartet, daß sie eine entzündungshemmende Wirkung haben, die nützlich ist bei der Behandlung von Gicht, rheumatoider Arthritis und anderen entzündlichen Erkrankungen und bei der Behandlung von Emphysem. Chymotrypsin und Trypsin sind Verdauungsenzyme. Inhibitoren dieser Enzyme sind nützlich bei der Behandlung von Pancreatitis. Inhibitoren von Urokinase und Plasminogenaktivator sind nützlich bei der Behandlung von Erkrankungszuständen mit übermäßigem Zellwachstum, wie etwa gutartiger Prostatahypertrophie, Prostatakarzinomen und Psoriasis.

[0005] Die Serinprotease Thrombin besetzt eine zentrale Rolle in der Hämostase und Thrombose und induziert, als ein multifaktorielles Protein, eine Reihe von Wirkungen an Thrombozyten, Endothelzellen, Glattmuskelzellen, Leukozyten, dem Herzen und Neuronen. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade durch entweder den intrinsischen Weg (Kontaktaktivierung) oder den extrinsischen Weg (Aktivierung durch Exposition von Plasma gegenüber einer Nicht-Endotheloberfläche, Schädigung an Gefäßwänden oder Gewebefaktor-Freisetzung) führt zu einer Reihe von biochemischen Ereignissen, die auf Thrombin hinauslaufen. Thrombin spaltet Fibrinogen, was letztendlich zu einem hämostatischen Pfropf führt (Gerinnselbildung), aktiviert Thrombozyten in potenter Weise durch eine einzigartige proteolytische Spaltung des Zelloberflächen-Thrombinrezeptors (Coughlin, Seminars in Hematology 31(4): 270–277 (1994)) und autoamplifiziert seine eigene Produktion durch einen Feedback-Mechanismus. Somit haben Inhibitoren der Thrombinfunktion therapeutisches Potential in einem Patienten mit kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen.

[0006] Faktor Xa ist eine weitere Serinprotease im Gerinnungsweg. Faktor Xa assoziiert sich mit Faktor Va und Calcium auf einer Phospholipidmembran, wodurch ein Prothrombinase-Komplex gebildet wird. Dieser Prothrombinase-Komplex wandelt dann Prothrombin in Thrombin um (Claeson, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5: 411–436 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47–S58 (1994)). Man glaubt, daß Inhibitoren von Faktor Xa einen Vorteil gegenüber Mitteln bieten, die Thrombin direkt hemmen, da direkte Thrombinhibitoren immer noch signifikante neue Thrombinerzeugung erlauben (Lefkovits und Topol, Circulation 90(3): 1522–1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47–S58 (1994)).

[0007] In-vivo-diagnostische Abbildungsverfahren für intravaskuläre Thromben sind bereits berichtet worden. Diese Abbildungsmethoden verwenden Verbindungen, die mit radioaktiven oder paramagnetischen Atomen nachweisbar markiert sind. Thrombozyten, die mit dem Gamma-Emitter In-111 markiert sind, können zum Bei-

spiel als ein Abbildungsmittel zum Nachweis von Thromben eingesetzt werden (Thakur, M. L. et al., Thromb Res. 9: 345 (1976); Powers et al., Neurology 32: 938 (1982)). Das thrombolytische Enzym Streptokinase, markiert mit Tc-99m, ist als ein Abbildungsmittel vorgeschlagen worden (Wong, U.S.-Patent Nr. 4,418,052 (1983)). Die Fibrin-Bindungsdomänen von aus Staphylococcus aureus gewonnenem Protein A, markiert mit den Gamma-Emittern I-125 und I-131, sind als Abbildungsmittel vorgeschlagen worden (Pang, U.S.-Patent Nr. 5,011,686 (1991)). Monoklonale Antikörper mit Spezifität für Fibrin (im Gegensatz zu Fibrinogen) und markiert mit Tc-99m sind als Abbildungsmittel vorgeschlagen worden (Berger et al., U.S.-Patent Nr. 5,024,829 (1991); Dean et al., U.S.-Pat. Nr. 4,980,148 (1990)). Die Verwendung des paramagnetischen Kontrastmittels Gadoliniumdiethylentriaminpentaessigsäure bei Magnetresonanzabbildung von Patienten, die mit Thrombolyse auf akuten Myokardinfarkt behandelt wurden, ist berichtet worden (DeRoos, A. et al., Int. J. Card. Imaging 7: 133 (1991)). Radioaktiv und paramagnetisch markierte alpha-Ketoamid-Derivate sind ebenfalls als Thrombus-Abbildungsmittel vorgeschlagen worden (Abelman et al., U.S.-Patent Nr. 5,656,600).

[0008] Edwards et al., J. Amer. Chem. Soc. 114: 1854–63 (1992), beschreibt Peptidyl-α-ketobenzoxazole, die die Serinproteasen Human-Leukozytenelastase und Schweine-Pankreaselastase reversibel inhibieren.

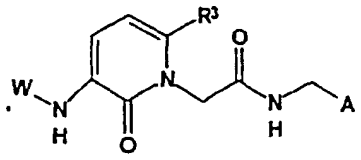
[0009] Europäische veröffentlichte Anmeldung 363 284 beschreibt Analoge von Peptidase-Substraten, in denen das Stickstoffatom der leicht abspaltbaren Amidgruppe des Substratpeptids durch Wasserstoff oder eine substituierte Carbonyleinheit ersetzt worden ist.

[0010] Australische veröffentlichte Anmeldung 86245677 beschreibt ebenfalls Peptidaseinhibitoren mit einer aktivierten elektrophilen Ketoneinheit, wie. etwa Fluormethylenketon oder α-Ketocarboxyl-Derivate.

[0011] Brown et al., J. Med. Chem. 37: 1259–1261 (1994), beschreibt oral wirksame, nicht-peptidische Inhibitoren von Human-Leukozytenelastase, die Trifluormethylketon- und Pyridinoneinheiten enthalten.

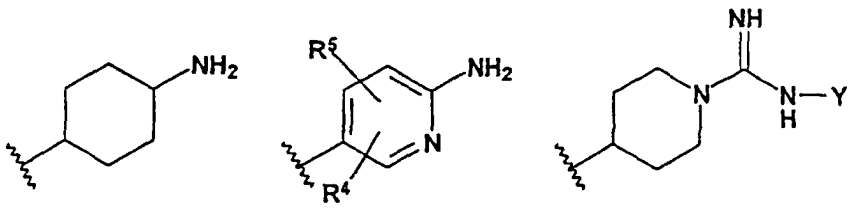
[0012] H. Mack et al., J. Enzyme Inhibition, 9: 73–86 (1995), beschreibt starre Amidinophenylalanin-Thrombininhibitoren, die eine Pyridinoneinheit als eine zentrale Kernstruktur enthalten.

[0013] PCT Internationale veröffentlichte Anmeldung WO 97/01338 beschreibt Pyridinonverbindungen mit der Formel:



I

worin W R^1, R^1OCO, R^1CO, R^1SO_2 oder $(R^1)_m(CH_2)_nNH_qCO$ ist:
R^1 $R^2(CH_2)_n$, $(R^2)(OR^2)CH(CH_2)_p$, $(R^2)_2CH(CH_2)_n$ und $R^2O(CH_2)_p$ ist;
R^2 Wasserstoff, fakultativ substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, ein mono- oder bicyclischer heterocyclischer Ring, $COOR^6$, lineares oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder bicyclisches C_{7-12}-Alkyl ist;
R^3 Wasserstoff, lineares oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder Trifluormethyl ist;
A eines von:



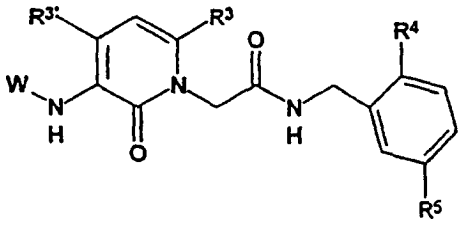
trans
II

III

IV

ist, worin Y Wasserstoff, Hydroxy oder CN ist; und
R^6 Wasserstoff oder lineares oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl ist.

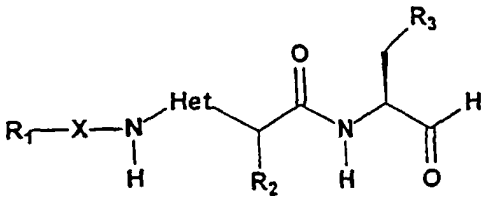
[0014] PCT Internationale veröffentlichte Anmeldung WO97/30708 offenbart Pyridinonverbindungen der allgemeinen Formel:



V

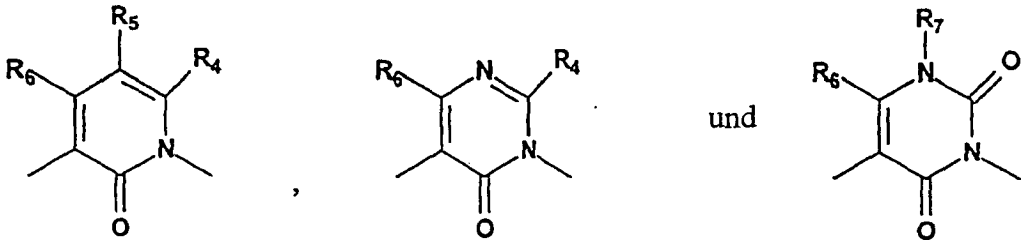
[0015] Die Verbindungen werden auch als nützlich zum Inhibieren von Thrombin und damit zusammenhängenden Thromboseverschlüssen offenbart.

[0016] PCT veröffentlichte Anmeldung WO 96/18644 beschreibt Verbindungen mit der Formel:

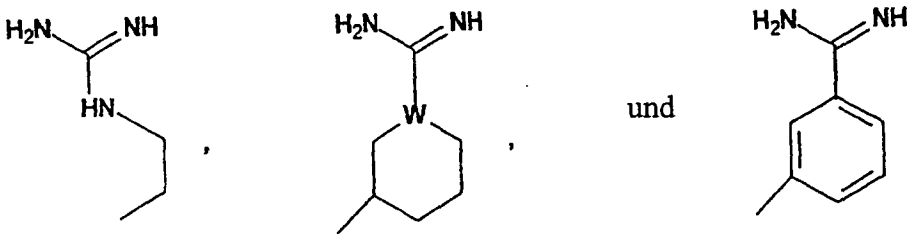


VI

worin
Het ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus



und R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus



[0017] Die Verbindungen werden als spezifische Inhibitoren von Thrombin beschrieben.

[0018] Es besteht weiterhin ein Bedürfnis für nicht-peptidische Verbindungen, die potente und selektive Proteaseinhibitoren sind und die größere Bioverfügbarkeit und weniger Nebenwirkungen als gegenwärtig verfügbare Proteaseinhibitoren besitzen. Demgemäß sind neue Klassen von potenten Proteaseinhibitoren, die durch potente inhibitorische Fähigkeit und niedrige Säugertoxizität gekennzeichnet sind, potentiell wertvolle therapeutische Mittel für eine Vielzahl von Zuständen, einschließlich der Behandlung einer Reihe von proteolytischen Erkrankungszuständen bei Säugern.

Zusammenfassung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung ist auf neuartige Aminoguanidin- und Alkoxyguanidinverbindungen mit Formel VII (unten) gerichtet. Ebenfalls bereitgestellt werden Verfahren zur Herstellung von Verbindungen von Formel VII. Die neuartigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind potente Inhibitoren von Proteasen, insbesondere trypsinartigen Serinproteasen, wie etwa Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin, Plasmin und Faktor Xa. Bestimmte der Verbindungen zeigen antithrombotische Aktivität über direkte, selektive Inhibition von Thrombin oder sind Zwischenprodukte, die zur Herstellung von Verbindungen mit antithrombotischer Aktivität nützlich sind. Verbindungen von Formel VII können auch bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren oder Behandeln aberranter Proteolyse, Thrombose, Ischämie, Schlaganfall, Restenose oder Entzündung in einem Säuger verwendet werden.

[0020] Die Erfindung schließt eine Zusammensetzung zum Inhibieren des Verlustes von Blutplättchen, Inhibieren der Bildung von Blutplättchenaggregaten, Inhibieren der Bildung von Fibrin, Inhibieren der Thrombenbildung und Inhibieren der Embolusbildung in einem Säuger ein, die eine Verbindung der Erfindung in einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger umfaßt. Dieser Verbindungen können fakultativ gerinnungshemmende Mittel, Antiblutplättchenmittel und thrombolytische Mittel einschließen. Die Zusammensetzungen können zu Blut, Blutprodukten oder Säugerorganen zugesetzt werden, um die gewünschten Inhibitionen zu bewirken.

[0021] Verbindungen von Formel VII können auch zur Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren oder Behandeln von aberranter Proteolyse; Myocardinfarkt; instabiler Angina; Schlaganfall; Restenose; tiefer Venenthrombose; disseminierter intravaskulärer Koagulation, verursacht durch Trauma, Sepsis oder Tumormetastase; Hämodialyse; kardiopulmonaler Bypass-Operation; Atemnotsyndrom; endotoxischem Schock; rheumatoider Arthritis; Colitis ulcerosa; Induration; Metastase; Hyperkoagulabilität während Chemotherapie; Alzheimer-Krankheit; Down-Syndrom; Fibrinbildung im Auge; und Wundheilung verwendet werden. Andere Verwendungen von Verbindungen der Erfindung sind als gerinnungshemmende Mittel, entweder eingebettet in oder physikalisch gebunden an Materialien, die bei der Herstellung von Vorrichtungen verwendet werden, bei der Blutabnahme, Blutzirkulation und Blutlagerung verwendet werden, wie etwa Katheter, Blutdialysemaschinen, Spritzen und Röhrchen zur Blutabnahme, Blutleitungen und Stents.

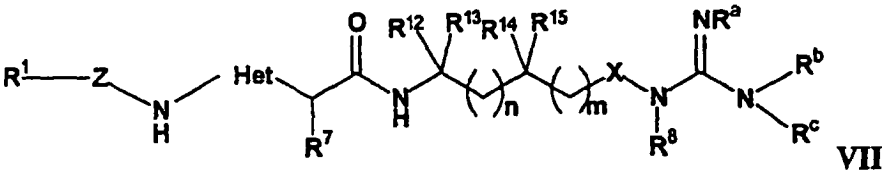
[0022] Das Verringern der Thrombogenität einer Oberfläche in einem Säuger kann erreicht werden durch Binden einer Verbindung der Erfindung, entweder kovalent oder nicht-kovalent, an die Oberfläche.

[0023] In einem weiteren Aspekt schließt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen ein, die nützlich für in-vivo-Abbildung von Thromben in einem Säuger sind, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen, die außerhalb des Körpers nachgewiesen werden kann. Bevorzugt sind Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und eine nachweisbare Markierung, wie etwa ein radioaktives oder paramagnetisches Atom, umfassen.

[0024] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung diagnostische Zusammensetzungen bereit, die nützlich sind für in-vivo-Abbildungen von Thromben in einem Säuger, die einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und eine diagnostisch wirksame Menge einer Verbindung oder Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung umfassen.

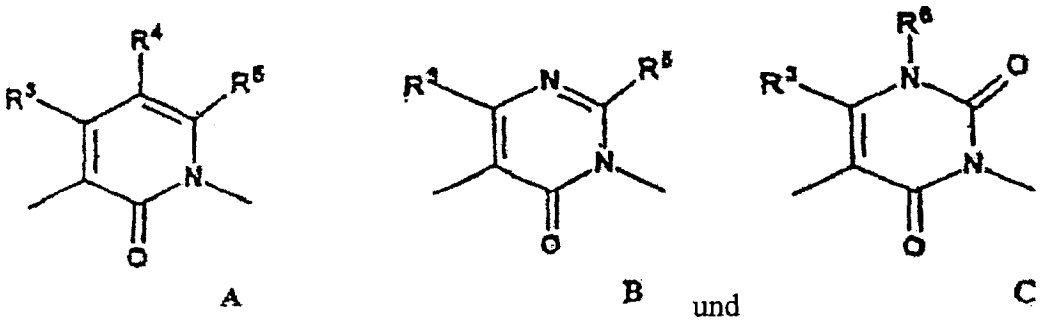
Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0025] Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen Verbindungen von Formel VII:



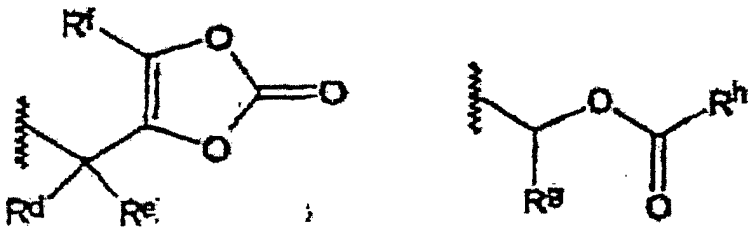
VII

oder ein Solvat, Hydrat oder pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon ein; wobei:
R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, ein Heterocyclus oder Heterocycloalkyl ist, von denen jedes optional mit 1–5 von Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{6-10}-Aryl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkoxy, C_{1-6}-Aminoalkyl, C_{1-6}-Aminoalkoxy, Amino, Mono-(C_{1-4})-alkylamino, Di-(C_{1-4})-alkylamino, C_{2-6}-Alkylcarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}-Hydroxyalkyl, C_{2-6}-Hydroxyalkoxy, (C_{1-6})-Alkoxy-(C_{2-6})-alkoxy, Mono- und Di-C_{1-4}-alkylamino-(C_{2-6})-alkoxy, C_{2-10}-Mono(carboxyalkyl)amino, Bis-(C_{2-10}-carboxyalkyl)amino, C_{6-14}-Ar-(C_{1-6})-alkoxycarbonyl, C_{2-6}-Alkinylcarbonyl, C_{1-6}-Alkylsulfonyl, C_{2-6}-Alkenylsulfonyl, C_{2-6}-Alkinylsulfonyl, C_{6-10}-Arylsulfonyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonyl, C_{1-6}-Alkylsulfinyl, C_{1-6}-Alkylsulfonamido, C_{6-10}-Arylsulfonamido, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}-Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}-Carboxyalkoxy, C_{2-6}-Carboxyalkyl, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy substituiert sein kann,
Z $-SO_2-$, -OCO-, -CO-, $-NR^2CO-$ oder eine kovalente Bindung ist,
wobei R^2 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxy-(C_{2-10})-alkyl, Amino-(C_{2-10})-alkyl, Monoalkylamino-(C_{2-10})-alkyl, Dialkylamino-(C_{2-10})-alkyl oder Carboxyalkyl ist;
Het aus der Gruppe bestehend aus



A B und C

ausgewählt ist,
wobei
R^3, R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, optional substituiertes Aryl, optional substituiertes Aralkyl, optional substituiertes Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, Alkoxycarbonylmethyl, Carboxymethyl, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ oder OR^x sind,
wobei R^x, in jedem Fall, unabhängig eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylgruppen optional eine oder mehrere Ungesättigtheiten aufweisen können;
R^6 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Cyano-(C_{2-10})-alkyl, Hydroxy-(C_{2-10})-alkyl, Alkoxy-(C_{2-10})-alkyl, Mono- und Dialkylamino-(C_{2-10})-alkyl oder Carboxyalkyl ist;
R^7 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder C_{2-6}-Alkenyl ist;
R^8 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino-(C_{2-10})-alkyl, Dialkylamino-(C_{2-10})-alkyl oder Carboxyalkyl ist;
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxyalkyl sind;
oder R^{12} und R^{13} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_y-$ zu bilden, wobei y 2 bis 7 ist, während R^{14} und R^{15} wie oben definiert sind;
oder R^{14} und R^{15} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_q-$ zu bilden, wobei q 2 bis 7 ist, während R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind;
oder R^{12} und R^{14} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_r-$ zu bilden, wobei r 0 (eine Bindung) oder 1 bis 7 ist, während R^{13} und R^{15} wie oben definiert sind;
X Sauerstoff oder NR^9 ist,
wobei R^9 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl optional mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl substituiert sein kann;
R^a, R^b und R^c unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ sind, wobei
R^w Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl



oder

ist,
wobei R^d und R^e unabhängig Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl sind, R^f Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl ist, R^g Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl ist und R^h Aralkyl oder C_{1-6}-Alkyl ist;
n von Null bis 8 ist und
m von Null bis 6 ist;
wobei, sofern nicht anderweitig definiert:
Der Ausdruck „Alkyl" für sowohl gerad- als auch verzweigtkettige Reste mit bis zu 12 Kohlenstoffen steht;
Der Ausdruck „Alkenyl" für einen gerad- oder verzweigtkettigen Rest mit 2–20 Kohlenstoffatomen steht;
Der Ausdruck „Alkoxy" für einen gerad- oder verzweigtkettigen Rest mit 1–20 Kohlenstoffatomen steht, der an ein Sauerstoffatom gebunden ist;
Der Ausdruck „Alkinyl" für einen gerad- oder verzweigtkettigen Rest mit 2–20 Kohlenstoffatomen steht, wobei

mindestens eine Dreifachbindung zwischen zwei der Kohlenstoffatome in der Kette vorliegt;
Der Ausdruck „Aryl" für monocyclische oder bicyclische aromatische Gruppen steht, die von 6–12 Kohlenstoffatome im Ringteil enthalten;
Der Ausdruck „Heteroaryl" für Gruppen steht, die 5 bis 14 Ringatome aufweisen; 6, 10 oder 14 n-Elektronen aufweisen, die in einer cyclischen Anordnung geteilt werden; und Kohlenstoffatome und 1, 2 oder 3 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelheteroatome enthalten;
Der Ausdruck „Aralkyl" oder „Arylalkyl" für C_{1-6}-Alkylgruppen steht, die einen Arylsubstituenten aufweisen;
Der Ausdruck „Cycloalkyl" für Cycloalkylgruppen steht, die 3–9 Kohlenstoffatome enthalten;
Der Ausdruck „Monoalkylamin" für eine Aminogruppe steht, die mit einer Alkylgruppe substituiert ist, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;
Der Ausdruck „Dialkylamin" für eine Aminogruppe steht, die mit zwei Alkylgruppen substituiert ist, die jeweils 1–6 Kohlenstoffatome aufweisen;
Der Ausdruck „Heterocyclus" oder „heterocyclischer Ring" für ein stabiles 5- bis 7-gliedriges mono- oder bicyclisches oder stabiles 7- bis 10-gliedriges bicyclisches heterocyclisches Ringsystem steht, von dem ein beliebiger Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und das aus Kohlenstoffatomen und aus 1–3 Heteroatomen, die aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind, besteht, und wobei die Stickstoff- und Schwefelheteroatome optional oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom optional quaternisiert sein kann, und das eine beliebige bicyclische Gruppe enthält, in der ein beliebiger der oben definierten heterocyclischen Ringe an einen Benzolring kondensiert ist.

[0026] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen, die in den Schutzumfang der vorliegenden Erfindung fallen, schließen Verbindungen von Formel VII ein, wobei R^1 eines von C_{6-10}-Ar-(C_{1-4})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{4-7}-Cycloalkyl-(C_{1-4})-alkyl, einem Heterocyclus oder Heterocyclo-(C_{1-4})-alkyl ist, wobei der Heterocyclus ein 5- bis 7-gliedriger mono- oder 9- bis 10-gliedriger bicyclischer heterocyclischer Ring ist, der gesättigt oder ungesättigt sein kann, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind.

[0027] Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen schließen Verbindungen von Formel VII ein, wobei R^1 Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Naphthylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Thienyl, Thienylmethyl, Chinolinyl oder Chinolinylmethyl ist, von denen jedes optional mit einem, zwei oder drei optionalen Substituenten substituiert ist, die im voranstehenden Absatz aufgelistet sind, insbesondere Halo, wie etwa Chlor oder Fluor, Methoxy, Methyl, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Methylsulfonyl, Amino oder Dimethylamino.

[0028] Nützliche Werte für R^1 schließen zum Beispiel Benzyl, Fluorbenzyl, Chlorbenzyl, Iodbenzyl, Dichlorbenzyl, Brombenzyl, Trifluormethylbenzyl, Methylsulfonylbenzyl, Di(trifluormethyl)benzyl, Methylbenzyl, t-Butylbenzyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Hydroxybenzyl, Carboxybenzyl, Aminobenzyl, Methylaminobenzyl, n-Butylaminobenzyl, Amidinobenzyl, Guanidinobenzyl, Formyliminoaminobenzyl, Acetimidoylaminobenzyl, Methoxycarbonylbenzyl, Ethoxycarbonylbenzyl, Carboxymethoxybenzyl, Naphthylmethyl, Hydroxynaphthylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, Chlorphenyl, Iodphenyl, Dichlorphenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphenyl, Methylsulfonylphenyl, Di(trifluormethyl)phenyl, Methylphenyl, t-Butylphenyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyphenyl, Aminophenyl, Methylaminophenyl, n-Butylaminophenyl, Amidinophenyl, Guanidinophenyl, Formyliminoaminophenyl, Acetimidoylaminophenyl, Methoxycarbonylphenyl, Ethoxycarbonylphenyl, Carboxymethoxyphenyl, Naphthyl, Hydroxynaphthyl, Cyclohexyl und Cyclopentyl ein. Zusätzliche nützliche Werte schließen Pyridyl, Thienyl, Isochinolinyl, Pyridylmethyl, Isochinolinylmethyl, Tetrahydrochinolinyl und Tetrahydrochinolinylmethyl ein.

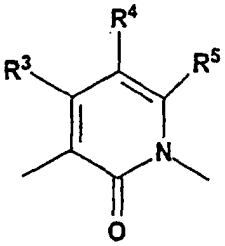
[0029] Bevorzugtere Werte für R^1 schließen Phenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Ethylphenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Vinylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-2-methylphenyl, 2-Chlor-5-trifluormethylphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)phenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 4-Methylcarbonylaminophenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3-Cyanophenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, Pentafluorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 3-Chlor-2-(cyanophenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 4-Phenylphenyl, 2-Propylbutyl, 5-Chloro-2-methoxyphenyl, 2-Cyanophenyl, 2-(N-Hydroxy)aminophenyl, 2-(4-Biphenylmethoxy)phenyl, 2-(3-Biphenylmethoxy)phenyl, Benzyl, 2-(Phenylsulfonyl)phenyl, 2,4-Bis(methylsulfonyl)phenyl, 2-Chlor-4-methylsulfonylphenyl, Benzyl, 3-Chlorbenzyl, 3-Trifluormethylbenzyl, 2-Trifluormethylbenzyl, 2-Iodbenzyl, 2-Chlorbenzyl, 2-Brombenzyl, 3-Fluorbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 2-Chlor-6-fluorbenzyl, 2-Fluorbenzyl, 2,3-Dichlorbenzyl, 3,4-Difluorbenzyl, 2,4-Dichlorbenzyl, 2,5-Dichlorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, 2-Methylbenzyl, 5-Chlor-2-methoxybenzyl, 2-Cyanobenzyl, 2-(4-Biphenylmethoxy)ben-

zyl, 2-(3-Biphenylmethoxy)benzyl, 2-(Phenylsulfonyl)benzyl, 2,4-Bis(methylsulfonyl)benzyl, 3-Methylsulfonylbenzyl, 2-Chlor-4-methylsulfonylbenzyl, 1-Naphthalinylmethyl, 2-Naphthalinylmethyl und 2-Naphthalinyl ein.

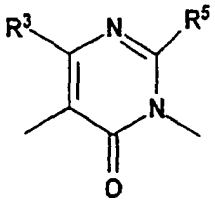
[0030] Zusätzliche bevorzugte Werte für R^1 schließen Dansyl, Thien-2-yl, Pyridin-2-yl, 3-Methylchinolin-1-yl, 1-Methylimidazol-4-yl, Chinolin-5-yl, Chinolin-8-yl, 6-Bromnaphthalin-2-yl, 6-Chlornaphthalin-2-yl, 5-Chlorthien-2-yl, 5-Methyl-8-chinolinyl, 8-Chinolinylmethyl, 5-Methyl-8-chinolinylmethyl, 4-Benzo-2,1,3-thiadiazolyl und 5-Chlor-1,3-dimethyl-4-pyrazolyl ein.

[0031] Bevorzugte Werte für R^2 in Formel VII schließen Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{2-10}-Hydroxyalkyl, C_{2-10}-Aminoalkyl, C_{2-7}-Carboxyalkyl, Mono-(C_{1-4}-alkyl)-amino-(C_{1-8})-alkyl und Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-(C_{1-8})-alkyl ein. Geeignete Werte für R^2 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Aminoethyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl, 4-Carboxypropyl und 2-(Dimethylamino)ethyl ein, wobei Wasserstoff am bevorzugtesten ist.

[0032] Bevorzugte Het-Gruppen schließen



und



ein.

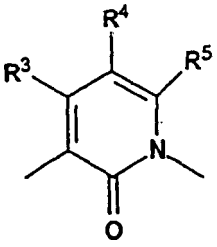
[0033] Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen R^3, R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{6-14}-Aryl, insbesondere C_{6-10}-Aryl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-4})-alkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxymethyl, Alkoxycarbonylmethyl oder Cycloalkyloxycarbonyl sind.

[0034] Nützliche Werte für R^3, R^4 und R^5 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Methoxy, Ethoxy, Carboxamid, Nitro, Phenyl, Cyclopropyl, Hydroxy, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Benzyl ein.

[0035] Bevorzugte R^3- und R^4-Gruppen schließen Wasserstoff, C_{1-12}-Alkyl und C_{2-6}-Alkenyl ein. Ein am meisten bevorzugter Wert für R^3 und R^4 ist Wasserstoff.

[0036] Bevorzugte R^5-Gruppen schließen Wasserstoff, Halogen, C_{1-5}-Alkyl, C_{3-5}-Alkenyl, C_{3-5}-Cycloalkyl, Trifluormethyl und C_{1-4}-Alkoxy ein, bevorzugter C_{1-4}-Alkyl, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

[0037] Ein besonders bevorzugtes Het, wenn R^3 und R^4 unabhängig so ausgewählt sind, daß sie Wasserstoff oder Methyl sind, ist



,

wobei R aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propenyl, Allyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, R-sec-Butyl, S-sec-Butyl, Isobutyl, 1-Pentyl, R-2-Pentyl, S-2-Pentyl, 3-Pentyl, S-1-(2-Methyl)butyl, R-2-(3-Methyl)butyl, 1-(3-Methyl)butyl, R-1-(2-Methyl)butyl, Cyclopentyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Hexyl, S-2-Hexyl, R-2-Hexyl, R-3-Hexyl und S-3-Hexyl ausgewählt ist. Ein besonders bevorzugtes Het gemäß diesem Aspekt hat Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl als R^5.

[0038] Bevorzugte Werte für Z schließen $-SO_2-$ oder eine kovalente Bindung ein.

[0039] Eine bevorzugte R^7-Gruppe ist Wasserstoff.

[0040] Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen von Formel VII, in denen R^8 Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-6})-alkyl ist.

[0041] Bevorzugte Verbindungen, wenn X NR^9 ist, sind diejenigen, in denen R^9 Wasserstoff oder C_{1-6}-Alkyl ist, optional substituiert mit einem, zwei oder drei, vorzugsweise einem, von Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Carboalkoxy, Phenyl, Cyano, Trifluormethyl, Acetylamino, Pyridyl, Thiophenyl, Furyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl.

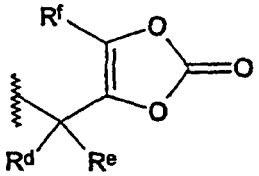
[0042] Geeignete Werte für R^9 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, Carboxymethyl und Carboxyethyl ein.

[0043] Am meisten bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen X Sauerstoff ist.

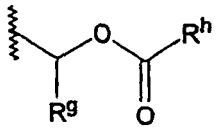
[0044] Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen von Formel VII, in denen R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{2-10}-Hydroxyalkyl oder C_{2-7}-Carboxyalkyl sind. Nützliche Werte für R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl und 4-Carboxypropyl ein. Zusätzliche bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen R^{12} und R^{13} zusammen genommen sind, um $-(CH_2)_y-$ zu bilden, wobei y 2 ist.

[0045] Bevorzugte Werte für R^a, R^b und R^c in Formel VII sind unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Cyano oder $-CO_2R^w$, wobei R^w in jedem Falle vorzugsweise eines von C_{1-4}-Alkyl, C_{4-7}-Cycloalkyl oder Benzyloxycarbonyl ist. Geeignete Werte für R^a, R^b und R^c schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ und $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ ein. In den am meisten bevorzugten Ausführungsformen sind R^a, R^b und R^c jeweils Wasserstoff.

[0046] Ebenfalls bevorzugt an R^a, R^b und R^c ist die Gruppe $-CO_2R^w$, wobei R^w eines von



oder



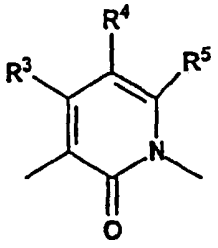
ist, wobei R^d-R^h wie oben definiert sind. Wenn R^a, R^b und R^c $-CO_2R^w$ sind, wobei R^w eine von diesen Einheiten ist, sind die resultierenden Verbindungen Prodrugs, die wünschenswerte Formulierungs- und Bioverfügbarkeitseigenschaften besitzen. Ein bevorzugter Wert für jeweils R^d, R^e und R^g ist Wasserstoff, für R^f ist Methyl und bevorzugte Werte für R^h schließen Benzyl und tert-Butyl ein.

[0047] Bevorzugte Werte für n in Formel VII schließen von Null bis 6 ein, bevorzugter von Null bis 4 und am bevorzugtesten Null, 1 oder 2.

[0048] Bevorzugte Werte für m sind von Null bis 4, am bevorzugtesten Null, 1 oder 2.

[0049] In den am meisten bevorzugten Verbindungen sind m und n beide Null.

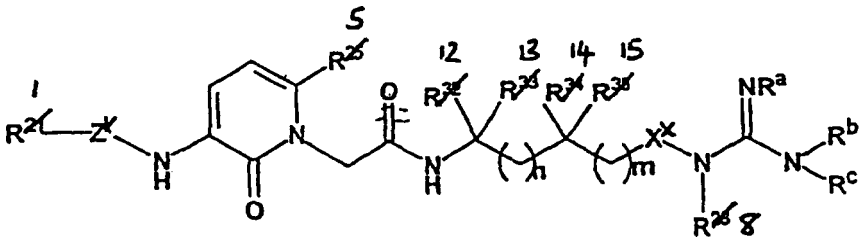
[0050] Gemäß einem besonders bevorzugten Aspekt werden Verbindungen von Formel VII bereitgestellt, worin Z $-SO_2-$ ist, R^1 substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Aralkyl ist, Het



ist, X O ist, R^8 Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-4})-alkyl ist und R^a, R^b und R^c alle Wasserstoff sind. Ein ganz besonders bevorzugter Aspekt ist auf diejenigen Verbindungen gerichtet, in denen R^1 substituiertes oder

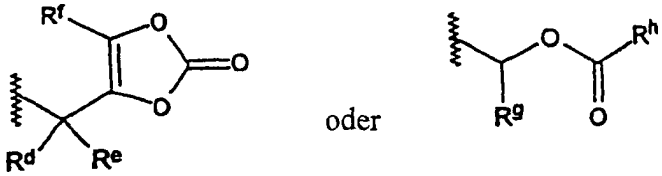
unsubstituiertes Benzyl oder Phenyl ist, X O ist und R^8 Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-6})-alkyl ist und R^a, R^b und R^c alle Wasserstoff sind.

[0051] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen besitzt Formel VIII:



VIII

oder ein Solvat, Hydrat oder pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon; wobei
Z -OCO-, -CO-, -SO_2-, -NHCO- oder eine kovalente Bindung ist;
R^1 $R^{22}(CH_2)_k$, wobei k 0–4 ist, $(R^{22})(OR^{22})CH(CH_2)_p$, wobei p 1–4 ist, $(R^{22})_2CH(CH_2)_k$, wobei k 0–4 ist und R^{22} gleich oder verschieden sein kann und wobei $(R^{22})_2$ auch ein Ringsubstituent an CH sein kann, dargestellt von C_{3-7}-Cycloalkyl, bicyclischem C_{7-12}-Alkyl oder einem 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und der von ein bis drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S, enthält, und $R^{22}O(CH_2)_p$, wobei p 1–4 ist, ist;
R^{22} Wasserstoff; Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren von C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, COOH oder $CONH_2$; Naphthyl; Biphenyl; ein 5- bis 7-gliedriger monocyclischer oder ein 9- bis 10-gliedriger bicyclischer heterocyclischer Ring, der gesättigt sein kann, oder



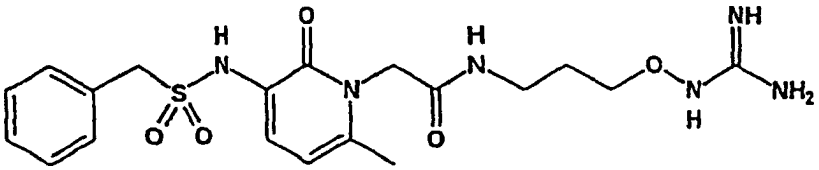
wobei R^d und R^c unabhängig Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl sind, R^f Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl ist, R^g Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl ist und R^h Aralkyl oder C_{1-6}-Alkyl ist;
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-10}-Carboxyalkyl oder C_{2-10}-Hydroxyalkyl sind oder R^{12} und R^{13} zusammen genommen werden, um -$(CH_2)_y$- zu bilden, wobei y 2 bis 5 ist, während R^{14} und R^{15} wie oben definiert sind; oder R^{14} und R^{15} zusammen genommen werden, um -$(CH_2)_y$- zu bilden, wobei q 2 bis 5 ist, während R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind; oder R^{12} und R^{14} zusammen genommen werden, um -$(CH_2)_r$- zu bilden, wobei r 0 (eine Bindung) oder 1 bis 4 ist, während R^{13} und R^{15} wie oben definiert sind;
R^8 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-4})-alkyl ist;
X O ist;
n von Null bis 4 ist; und
m Null bis 2 ist.

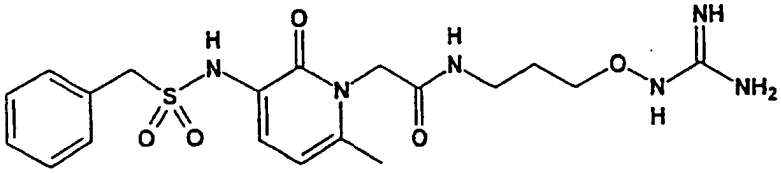
[0052] Eine nützliche Klasse von Verbindungen ist die Ausführungsform, in der Z eine kovalente Bindung oder -SO_2- ist. Eine weitere nützliche Unterklasse von Verbindungen ist die Ausführungsform, in der R^1 $R^{22}(CH_2)_k$, $(R^{22})_2CH(CH_2)_k$, Phenyl oder $(Phenyl)_2$-CH ist.

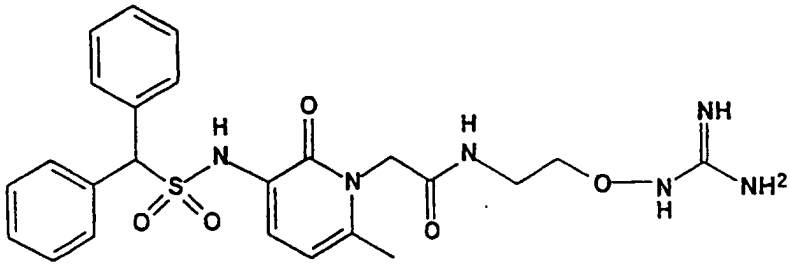
[0053] Eine weitere nützliche Klasse von Verbindungen ist die Ausführungsform, in der R^5 C_{1-4}-Alkyl ist und insbesondere in der R^5 Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl ist.

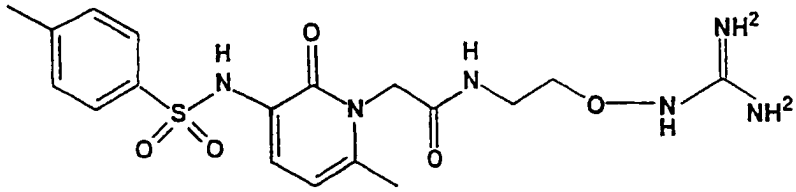
[0054] Eine weitere nützliche Klasse von Verbindungen ist die Ausführungsform, in der R^8 Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl ist und X O ist.

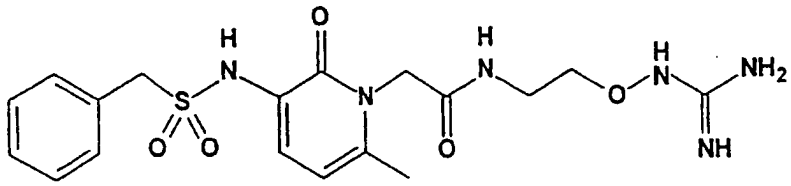
[0055] Beispielhafte Strukturen von Verbindungen innerhalb des Schutzumfanges der Erfindung schließen die folgenden ein:

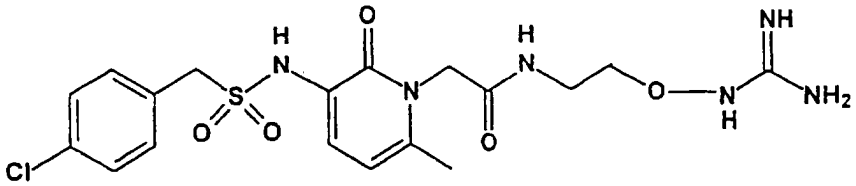


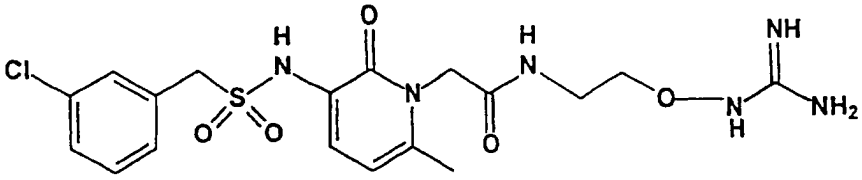


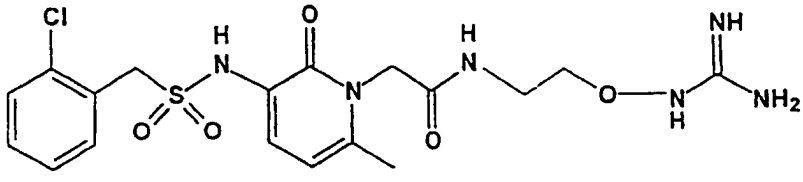


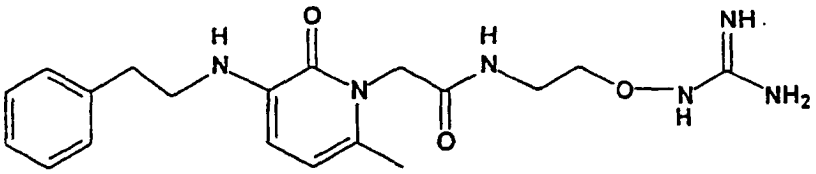












sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon, zum Beispiel die Hydrochlorid- und Acetat-Salze davon.

[0056] Beispiele für neuartige einzelne Verbindungen, die in den Schutzumfang der vorliegenden Erfindung fallen, schließen ein:
3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(3-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-Benzylsulfonylamino-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(1-(1-guanidinooxymethyl)cyclopropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(4-guanidinooxy)piperidinylcarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Trifluormethylbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Trifluormethylbenzyl)sulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Iodbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Brombenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-((2-Chlor-6-fluor)benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,3-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3,4-Difluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,4-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,5-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3,4-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(1-Naphthalinylmethylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Naphthalinylmethylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Methylbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3,4-Dichlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyri-

dinon-Trifluoracetat;
3-(2-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Phenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Methylsulfonylphenyl)sulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Naphthalinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Bromphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Iodphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3,4-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Chlor-4-fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Isopropylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3,5-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Thienylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(1-Naphthalinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Chlor-6-methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Brom-6-methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoroacetat;
3-(3-Chlor-2-methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,4-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Vinylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;

3-(2-Butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Chlor-3-nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Methylcarbonylaminophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-tert-Butylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Cyanophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Methylsulfonylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-Dansylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Pentafluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-Di(4-nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Propylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Methyl-5-nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Trifluormethoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-(3-Chlor-2-cyanophenoxy)phenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Chlor-4-fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Chlor-6-methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Phenylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(5-Chlorthiophen-2-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(6-Bromnaphthalin-2-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Bromphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Chinolin-8-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Chinolin-5-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridi-

non-Trifluoracetat;
3-(3-Methylchinolin-8-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(2-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(4-Ethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)-N-methylaminocarbonylmethyl)-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-ethyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-propyl-1-{2-(guanidinyloxyethyl)aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-ethylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-benzylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-butylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N-methoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N,N',N''-triethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N,N'-diethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon; und
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N-ethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon.

[0057] Man sollte auch verstehen, daß die vorliegende Erfindung so gedacht ist, daß sie Stereoisomere ebenso wie optische Isomere, z.B. Mischung von Enantiomeren, sowie einzelne Enantiomere oder Diastereomere, die als eine Folge der strukturellen Asymmetrie in den ausgewählten Verbindungen der vorliegenden Reihe herrühren, einschließt.

[0058] Die Verbindungen von Formel VII können auch solvatisiert sein, insbesondere hydratisiert. Hydratisierung kann während der Herstellung der Verbindungen oder Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, eintreten, oder die Hydratisierung kann über die Zeit aufgrund der hygroskopischen Natur der Verbindungen eintreten.

[0059] Bestimmte Verbindungen innerhalb des Schutzumfangs von Formel VII sind Derivate, die als Prodrugs bezeichnet werden. Der Begriff „Prodrug" bezeichnet ein Derivat eines bekannten direkt wirkenden Arzneistoffes, wobei dieses Derivat verbesserte Zuführungseigenschaften und therapeutischen Wert besitzt, verglichen mit dem Arzneistoff, und in den aktiven Arzneistoff mit einem enzymatischen oder chemischen Prozeß umgewandelt wird. Nützliche Prodrugs sind diejenigen, in den R^a, R^b und/oder R^c $-CO_2R^w$ sind, worin R^w oben definiert ist. Siehe U.S.-Patent Nr. 5,466,811 und Saulnier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 1985–1990 (1994).

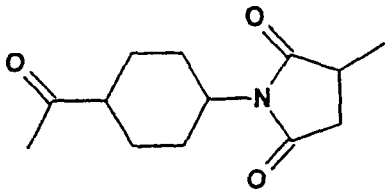
[0060] Wenn irgendeine Variable mehr als einmal in irgendeinem Konstituenten oder in Formel VII auftritt, ist ihre Definition bei jedem Auftreten unabhängig von ihrer Definition bei jedem weiteren Auftreten. Auch sind Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen nur zulässig, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen.

[0061] In einem weiteren Aspekt schließt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen ein, die nützlich sind für in-vivo-Abbildung von Thromben in einem Säuger, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen, die außerhalb des Körpers nachgewiesen werden kann. Bevorzugt sind Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und eine nachweisbare Markierung umfassen, wie etwa ein radioaktives oder paramagnetisches Atom.

[0062] Gemäß einem bevorzugten Aspekt sind nützliche Verbindungen diejenigen, in denen der R^1-Substituent mit einer nachweisbaren Markierung substituiert ist, wie etwa einem radioaktiven Iod-Atom, wie etwa I-125, I-131 oder I-123. In diesem Aspekt ist R^1 vorzugsweise Phenyl, mit einer para-I-123-, para-I-125- oder para-I-131-Substitution, oder Benzyl, mit einer meta-I-123-, meta-I-125- oder meta-I-131-Substitution.

[0063] Die nachweisbare Markierung kann auch ein radioaktives oder paramagnetisches Chelat sein, in dem ein geeigneter Ligand (L) an einen R^1-Substituenten gebunden ist, entweder direkt oder über eine zweiwertige Verknüpfungsgruppe A''. Alternativ ersetzt die Gruppe -A''-L die Gruppen -Z-R^1 in Formel VII. Mit geeignetem Liganden ist eine organische Einheit gemeint, die ein radioaktives oder paramagnetisches Metall-Ion chelatisieren kann.

[0064] In diesen Verbindungen schließt die zweiwertige Verknüpfungsgruppe A'' Gruppen ein, die kovalent mit einer freien Aminogruppe und dem Chelatbildner binden können. A'' kann zum Beispiel -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=NH)-$(CH_2)_6$-C(=NH)-, -C(=O)-$(CH_2)_6$-C(=O)-,



und dergleichen sein.

[0065] Auch schließt der chelatisierende Ligand, L, in den durch Formel VII dargestellten Verbindungen, Gruppen ein, die sich kovalent oder nicht-kovalent an entweder ein radioaktives oder paramagnetisches Atom binden können. Die Chelatbildner schließen diejenigen ein, die üblicherweise zum Komplexieren radioaktiver oder paramagnetischer Atome verwendet werden. Diese schließen Chelatbildner ein, die 3 bis 12, vorzugsweise 3 bis 8, Methylenphosphonsäuregruppen, Methylencarbohydroxamsäuregruppen, Carboxyethylidengruppen oder insbesondere Carboxymethylengruppen enthalten, die an ein Stickstoffatom gebunden sind. Wenn nur eine oder zwei der Säuregruppen an ein Stickstoffatom gebunden sind, dann ist das Stickstoff an ein weiteres Stickstoffatom mit solchen Gruppen durch eine optional substituierte Ethylengruppe oder durch bis zu vier getrennte Ethyleneinheiten, die durch ein Stickstoff- oder Sauerstoff- oder Schwefelatom getrennt sind, gebunden. Bevorzugt als ein Komplexbildner ist Diethylentrimin-N,N,N',N'',N''-pentaessigsäure (DTPA). DTPA ist im Stand der Technik als ein Chelatbildner für das radioaktive Atom Indium-111 (In-111), Technetium-99m (Tc-99m) und das paramagnetische Atom Gadolinium (Gd) gut bekannt. Khaw, et al., Science 209: 295 (1980); Paik C. H. et al., U.S.-Patent-Nr. 4,652,440 (1987); Gries, H et al., U.S.-Patent-Nr. 4,957,939 (1990). Ein bevorzugter chelatisierender Ligand, L, ist 1-(p-Aminobenzyl)-diethylentriaminpentaessigsäure. Ebenfalls eingeschlossen als Chelatbildner sind Verbindungen, die Sulfhydryl- oder Amineinheiten enthalten, deren Gesamtheit in jeder Kombination wenigstens vier beträgt. Diese Sulfhydryl- oder Amineinheiten sind voneinander durch wenigstens zwei Atome getrennt, die entweder Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sein können. Besonders bevorzugt für Chelatbildner, L, ist Metallothionein, das im Stand der Technik als ein Chelatbildner für Tc-99m gut bekannt ist.

[0066] Der Ausdruck „Alkyl", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf sowohl gerad- als auch auf verzweigtkettige Reste mit bis zu 12 Kohlenstoffen, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, 4,4-Dimethylpentyl, Octyl, 2,2,4-Trimethylpentyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl.

[0067] Der Ausdruck „Alkenyl" wird hierin so verwendet, daß er einen gerad- oder verzweigtkettigen Rest mit 2–20 Kohlenstoffatomen bedeutet, sofern die Kettenlänge nicht darauf beschränkt ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl und dergleichen. Vorzugsweise ist die Alkenylkette 2 bis 10 Kohlenstoffatome lang, bevorzugter 2 bis 8 Kohlenstoffatome lang, am bevorzugtesten von 2 bis 4 Kohlenstoffatome lang.

[0068] Der Ausdruck „Alkinyl" wird hierin so verwendet, daß er eine gerad- oder verzweigtkettigen Rest mit 2–20 Kohlenstoffatomen bedeutet, sofern die Kettenlänge nicht darauf beschränkt ist, wobei wenigstens eine Dreifachbindung zwischen zwei der Kohlenstoffatome in der Kette auftritt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Acetylen, 1-Propylen, 2-Propylen und dergleichen. Vorzugsweise ist die Alkinylkette 2 bis 10 Kohlenstoffatome lang, bevorzugter 2 bis 8 Kohlenstoffatome lang, am bevorzugtesten von 2 bis 4 Kohlenstoffatome lang.

[0069] In allen Fällen hierin, in denen eine Alkenyl- oder Alkinyleinheit als eine Substituentengruppe auftritt, ist die ungesättigte Bindung, d.h. die Vinylen oder Acetylen-Bindung, vorzugsweise nicht direkt an eine Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefeleinheit gebunden.

[0070] Der Ausdruck „Alkoxy" wird hierin so verwendet, daß er einen gerad- oder verzweigtkettigen Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, sofern die Kettenlänge nicht darauf beschränkt ist, gebunden an ein Sauerstoffatom, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und dergleichen. Vorzugsweise ist die Alkoxykette 1 bis 10 Kohlenstoffatome lang, bevorzugter 1 bis 8 Kohlenstoffatome lang.

[0071] Der Ausdruck „Aryl", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf monocyclische oder bicyclische aromatische Gruppen, die von 6 bis 12 Kohlenstoffe im Ringteil, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffe im Ringteil enthalten, wie etwa Phenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl.

[0072] Der Ausdruck „Heteroaryl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf Gruppen mit 5 bis 14 Ringatomen; 6, 10 oder 14 π-Elektronen geteilt in einer cyclischen Anordnung; und Kohlenstoffatome und 1, 2 oder 3 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelheteroatome enthaltend (wobei Beispiele für Heteroarylgruppen sind: Thienyl-, Benzo[b]thienyl-, Naphtho[2,3-b]thienyl-, Thianthrenyl-, Furyl-, Pyranyl-, Isobenzofuranyl-, Benzoxazolyl-, Chromenyl-, Xanthenyl-, Phenoxathiinyl-, 2H-Pyrrolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Indolizinyl-, Isoindolyl-, 3H-Indolyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Purinyl-, 4H-Chinolizinyl-, Isochinolyl-, Chinolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Chinazolinyl-, Cinnolinyl-, Pteridinyl-, 4αH-Carbazolyl-, Carbazolyl-, β-Carbolinyl-, Phenanthridinyl-. Acridinyl-, Perimidinyl-, Phenanthrolinyl-, Phenazinyl-, Isothiazolyl-, Phenothiazinyl-, Isoxazolyl-, Furazanyl- und Phenoxazinylgruppen).

[0073] Der Ausdruck „Aralkyl" oder „Arylalkyl", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf C_{1-6}-Alkylgruppen, wie oben diskutiert, mit einem Arylsubstituenten, wie etwa Benzyl, Phenylethyl oder 2-Naphthylmethyl.

[0074] Der Ausdruck „Cycloalkyl", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf Cycloalkylgruppen, die 3 bis 9 Kohlenstoffatome enthalten. Typische Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Cyclononyl.

[0075] Der Ausdruck „bicyclisches C_{1-12}-Alkyl" soll Bicyclo[2.2.1]heptyl (Norbornyl), Bicyclo[2.2.2]octyl, 1,1,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptyl (Bornyl) und dergleichen einschließen.

[0076] Der Ausdruck „Alkoxy" bezieht sich auf irgendeine der obigen Alkylgruppen, die an ein Sauerstoffatome gebunden ist.

[0077] Der Ausdruck „Halogen" oder „Halo", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf Chlor, Brom, Fluor oder Iod, wobei Chlor bevorzugt ist.

[0078] Der Ausdruck „Monoalkylamin,", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf eine Aminogruppe, die mit einer Alkylgruppe mit von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

[0079] Der Ausdruck „Dialkylamin", wie hierin für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezieht sich auf eine Aminogruppe, die mit zwei Alkylgruppen substituiert ist, die jede von 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen.

[0080] Der Ausdruck „Hydroxyalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine der obigen Alkylgruppen, die mit einer oder mehreren Hydroxyleinheiten substituiert sind.

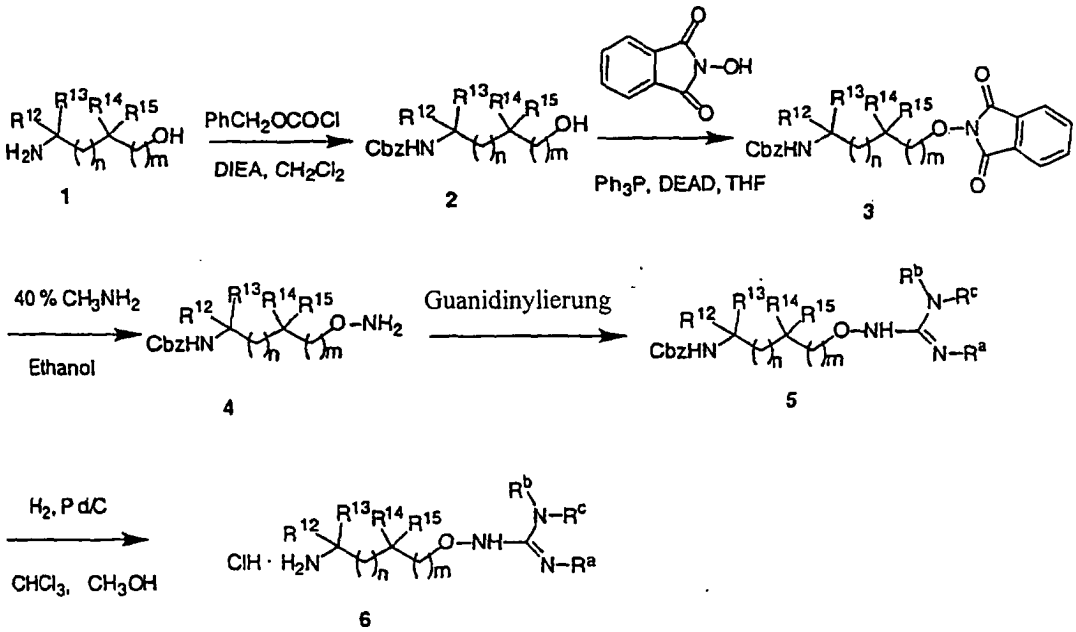
[0081] Der Ausdruck „Carboxyalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine der obigen Alkylgruppen, die mit einer oder mehreren Carbonsäureeinheiten substituiert sind.

[0082] Der Ausdruck „Heterocyclus" oder „heterocyclischer Ring", wie hierin verwendet, ausgenommen wo angegeben, steht für ein stabiles 5- bis 7-gliedriges mono- oder bicyclisches oder stabiles 7- bis 10-gliedriges bicyclisches heterocyclisches Ringsystem, von dem jeder Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und das aus Kohlenstoffatomen und von einem bis drei Heteroatomen besteht, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus N, O und S besteht, und wobei die Stickstoff- und Schwefelheteroatome optional oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom optional quaternisiert sein kann, und einschließlich jeder bicyclischen Gruppe, in der jeder der oben definierten heterocyclischen Ringe an einen Benzolring kondensiert ist. Besonders nützlich sind Ringe, die ein Sauerstoff- oder Schwefel-, ein bis zwei Stickstoffatome oder ein Sauerstoff- oder Schwefel-, kombiniert mit einem oder zwei Stickstoffatomen enthalten. Der heterocyclische Ring kann an jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, das zur Schaffung einer stabilen Struktur führt. Beispiele für solche heterocyclischen Gruppen schließen Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxopiperazinyl, 2-Oxopiperidinyl, 2-Oxopyrrolidinyl, 2-Oxoazepinyl, Azepinyl, Pyrrolyl, 4-Piperidonyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiazolyl, Thiazolidinyl, Isothiazolyl, Chinuclidinyl, Isothiazolidinyl, Indolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Thiadiazolyl, Benzopyranyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Thienyl, Benzothienyl, Thiamorpholinyl, Thiamorpholinylsulfoxid, Thiamorpholinylsulfon und Oxadiazolyl ein. Morpholino ist dasselbe wie Morpholinyl.

[0083] Der Ausdruck „Heteroatom" wird hierin so verwendet, daß er ein Sauerstoffatom („O"), ein Schwefelatom („S") oder ein Stickstoffatom („N") bedeutet. Es wird anerkannt werden, daß, wenn das Heteroatom Stickstoff ist, es eine NR^aR^b-Einheit bilden kann, worin R^a und R^b unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1- bis C_8-Alkyl sind oder zusammen mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden.

[0084] Schemata 1 und 2 umreißen die Synthese von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, in denen R^1-Z -R^1-SO_2- ist.

Schema 1

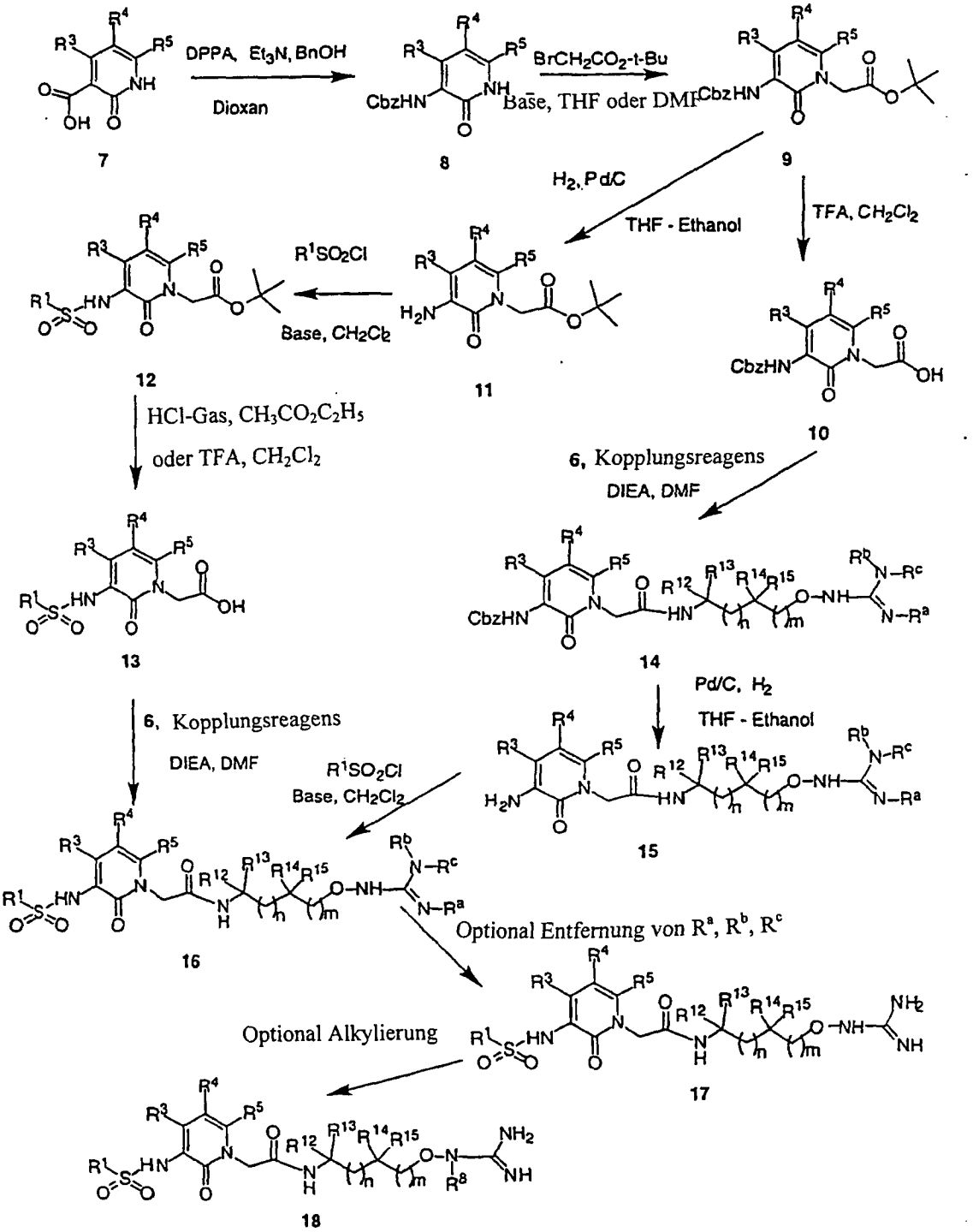


worin R^{12}–R^{15}, R^a, R^b, R^c, n und m sind, wie oben definiert.

[0085] In Schema 1 wird ein Aminoalkohol 1 unter Verwendung einer standardmäßigen Amino-Schutzgruppe, wie etwa Benzyloxycarbonyl (Cbz), geschützt, um Verbindung 2 zu ergeben. Der geschützte Aminoalkohol 2 wird unter Verwendung eines Mitsunobu-Kopplungsverfahrens (Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981)) an N-Hydroxyphthalimid gekoppelt, um Verbindung 3 zu liefern. Bevorzugte Kopplungsbedingungen schließen die Verwendung eines Lösemittels, wie etwa Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, und eines Dialkylazodicarboxylats, wie etwa Diethylazodicarboxylat, ein. Das Abspalten der Phthalimid-Schutzgruppe, um Alkoxyamin 4 zu bilden, wird unter Verwendung von Standardbedingungen, die im Stand der Technik gut bekannt sind (Greene, T. W., Wuts, P. G. W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)), wie etwa Methylamin oder Hydrazin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Ethanol oder Iso-

propanol, durchgeführt. Guanidinylierung des resultierenden Alkoxyamins 4 zu 5 wird unter Verwendung substituierter Guanidinylierungsreagentien, wie etwa N,N'-Bis(tert-butoxycarbonyl)-S-methylthioharnstoff (Bergeron, R. J. und McManis, J. S., J. Org. Chem., 52: 1700 (1987)) oder N-R^a,N-R^b,N-R^c-1H-Pyrazol-1-carboxamidin (Bernatowicz, M. S., et al., Tetrahedron Letter 34: 3389 (1993)), durchgeführt. Das Abspalten der Amino-Schutzgruppe, um Zwischenprodukte 6 zu ergeben, wird unter Verwendung von Standardverfahren, die im Stand der Technik gut bekannt sind (Greene, T. W., Wuts, P. G. W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, Inc. New York (1991)), wie etwa Palladium auf Kohlenstoff, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Chloroform in Methanol oder Ethanol, durchgeführt. In einigen Fällen ist es vorteilhaft, eine Säure zuzugeben, wie etwa Salzsäure.

Schema 2



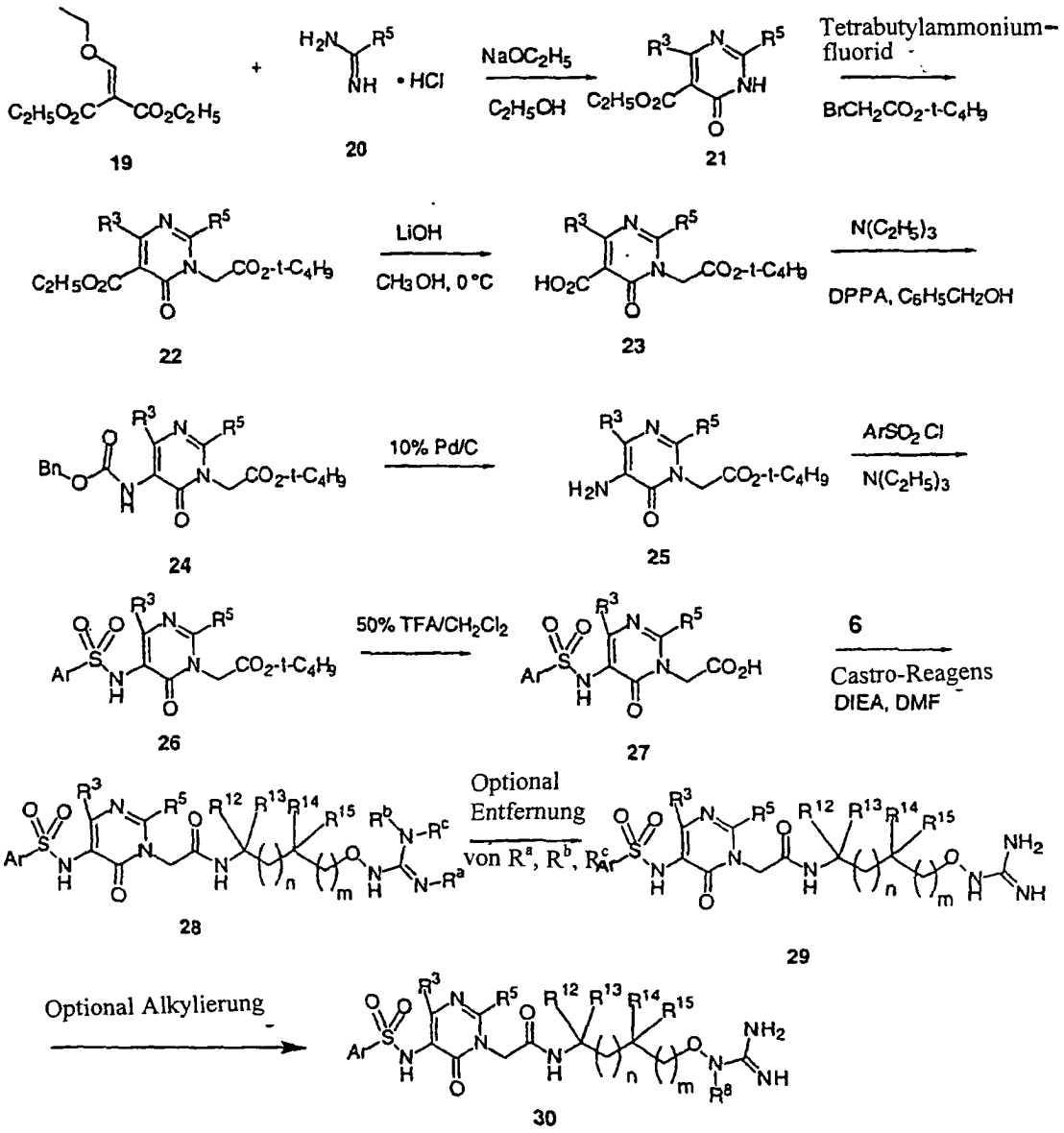
worin R^1, R^3–R^5, R^{12}–R^{15}, R^8, R^a, R^b, R^c, n und m oben definiert sind.

[0086] In Schema 2 wird eine 2-Hydroxypyridincarbonsäure 7 mit Diphenylphosphorylazid (DPPA), Triethyla-

min und Benzylalkohol in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Dioxan, umgesetzt, um das geschützte Aminopyridinon 8 zu liefern. Dies wird mit einem Glycin-Äquivalent, wie etwa tert-Butylbromacetat, unter Verwendung einer Base, wie etwa Lithiumhexamethyldisilazid, Cäsiumcarbonat oder Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, alkyliert, um Verbindung 9 zu ergeben. Die tert-Butylgruppe wird dann unter Verwendung von Standardbedingungen, die im Stand der Technik gut bekannt sind (Greene, T. W., Wuts, P. G. W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)), wie etwa HCl-Gas in Ethylacetat oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, entfernt, um Säure 10 zu liefern. Die Säure 10 wird an Zwischenprodukt 6 unter Verwendung eines standardmäßigen Peptid-Kopplungsreagens, wie etwa Castro-Reagens (BOP) oder PyBOP, und Base, wie etwa Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N-Dimethylformamid, gekoppelt, um Verbindung 14 herzustellen. Die Cbz-Gruppe wird durch Hydrierung über einem Katalysator, wie etwa Palladium auf Kohlenstoff, in einem Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran und Alkohol, abgespalten. Das Amin 15 wird mit einem Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie etwa 4-Methylmorpholin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid, behandelt, um Verbindung 16 zu liefern.

[0087] Alternativ wird die Cbz-Gruppe von Verbindung 9 unter Verwendung eines Standardverfahrens, wie etwa Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie etwa Palladium auf Kohlenstoff, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran und Ethanol, abgespalten. Das Amin 11 wird mit Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie etwa 4-Methylmorpholin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid, umgesetzt, um 12 zu liefern. Die tert-Butylgruppe wird unter Verwendung eines Standardverfahrens, das im Stand der Technik gut bekannt ist (Greene, T. W., Wuts, P. G. W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)), wie etwa HCl-Gas in Ethylacetat oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, abgespalten, um Säure 13 zu liefern. Die Säure 13 wird an Zwischenprodukt 6 unter Verwendung eines standardmäßigen Peptid-Kopplungsreagens, wie etwa Castro-Reagens (BOP) oder PyBOP, und einer Base, wie etwa Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N-Dimethylformamid, gekoppelt, um Verbindung 16 zu ergeben. Die R^a, R^b und R^c können fakultativ unter Verwendung eines Standardverfahrens abgespalten werden. Im Falle von R^a und R^b = tert-Butoxycarbonyl (Boc) und R^c = Wasserstoff können die Boc-Gruppen durch Behandlung mit einer Säure, wie etwa Trifluoressigsäure oder Salzsäure, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid oder Dioxan, abgespalten werden, um Verbindung 17 zu liefern. Verbindung 17 kann dann optional mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie etwa Natriumbicarbonat, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N'-Dimethylformamid, alkyliert werden, um Verbindung 18 zu ergeben.

Schema 3

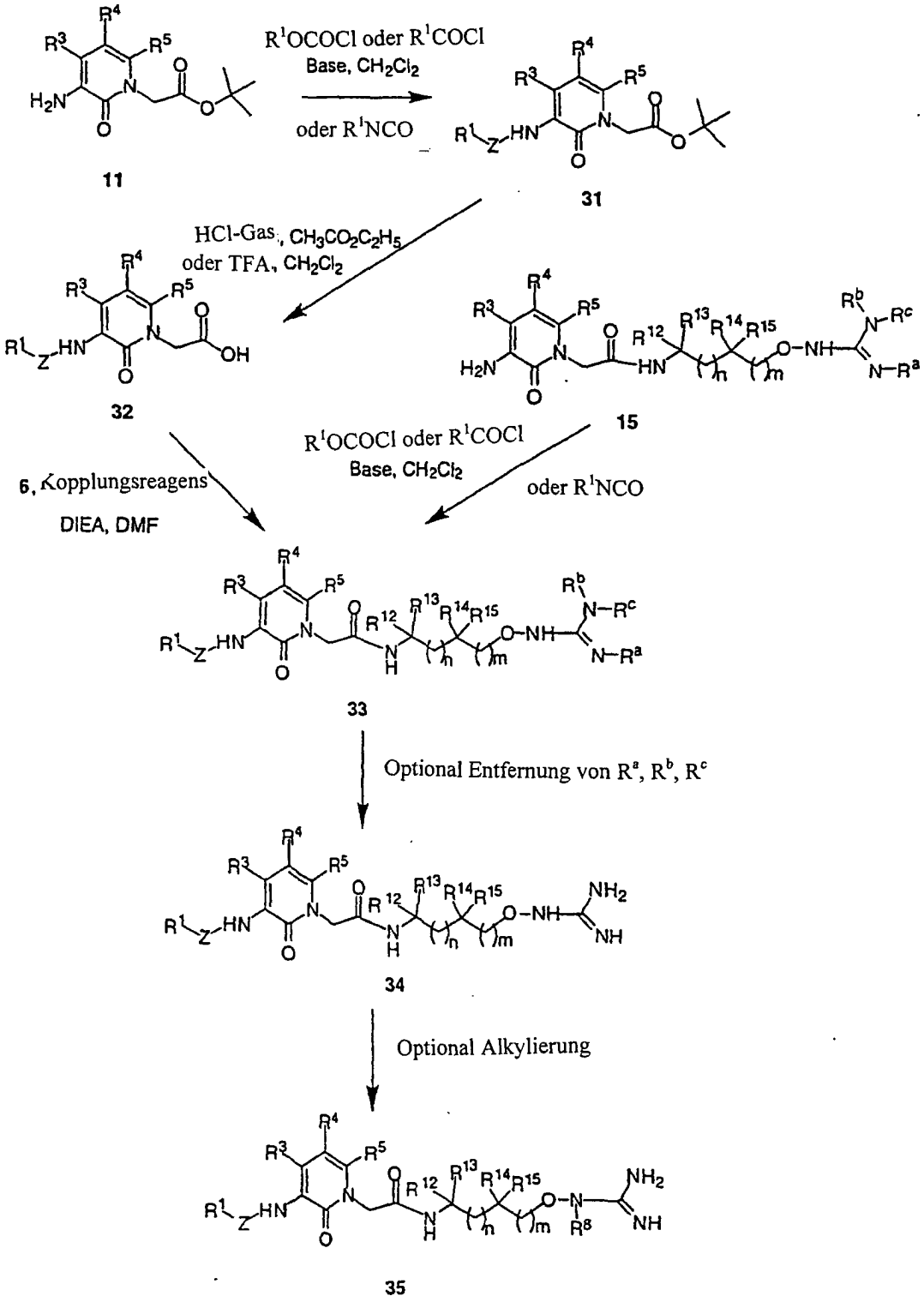


worin R^3, R^5, R^{12}–R^{15}, R^a, R^b, R^c, n und m oben definiert sind und Ar Aryl ist.

[0088] In Schema 3 wird Diethylethoxymethylenmalonat 19 mit Amidin 20 in Gegenwart einer Base, wie etwa Natriumethoxid, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Ethanol, behandelt, um substituiertes Pyrimidin 21 zu liefern. Verbindung 21 wird mit einem Glycin-Äquivalent, wie etwa tert-Butylbromacetat, unter Verwendung einer Base, wie etwa Tetrabutylammoniumfluorid, Lithiumhexamethyldisilazid oder Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, alkyliert, um Ester 22 zu ergeben. Der Ester wird mit Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methanol oder Ethanol, hydrolysiert, um Säure 23 zu liefern. Die Säure wird dann mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) in Gegenwart von Base, wie etwa Triethylamin, behandelt, um das Acylazid zu bilden, das die Curtius-Umlagerungsreaktion mit Benzylalkohol durchläuft, um das durch Benzyloxycarbonyl (Cbz) geschützte 5-Aminopyrimidon 24 zu bilden. Die Cbz-Gruppe von Verbindung 24 wird unter Verwendung eines Standardverfahrens, wie etwa Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie etwa Palladium auf Kohlenstoff, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran und Ethanol, abgespalten. Das Amin 25 wird mit einem Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie etwa 4-Methylmorpholin oder Triethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid, behandelt, um 26 zu liefern. Die tert-Butylgruppe wird unter Verwendung eines Standardverfahrens, das im Stand der Technik gut bekannt ist (Greene, T. W., Wuts, P. G. W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)), wie etwa Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, abgespalten, um Säure 27 zu liefern. Die Säure 27 wird an Zwischenprodukt 6 unter Verwendung standardmäßiger Peptid-Kopplungsreagentien, wie etwa Castro-Reagens (BOP) oder PyBOP, und einer Base, wie etwa Diisopropylethylamin oder Triethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N-Dime-

thylformamid, gekoppelt, um Verbindung 28 zu ergeben. Die R^a, R^b und R^c können optional unter Verwendung eines Standardverfahrens abgespalten werden. Im Falle von R^a und R^b = tert-Butoxycarbonyl (Boc) und R^c = Wasserstoff können die Boc-Gruppen durch Behandlung mit einer Säure, wie etwa Trifluoressigsäure oder Salzsäure, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid oder Dioxan, abgespalten werden, um Verbindung 29 zu liefern. Verbindung 29 kann fakultativ mit einem Säurehalogenid in Gegenwart einer Base, wie etwa Natriumbicarbonat, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N-Dimethylformamid, alkyliert werden, um Verbindung 30 zu ergeben.

Schema 4

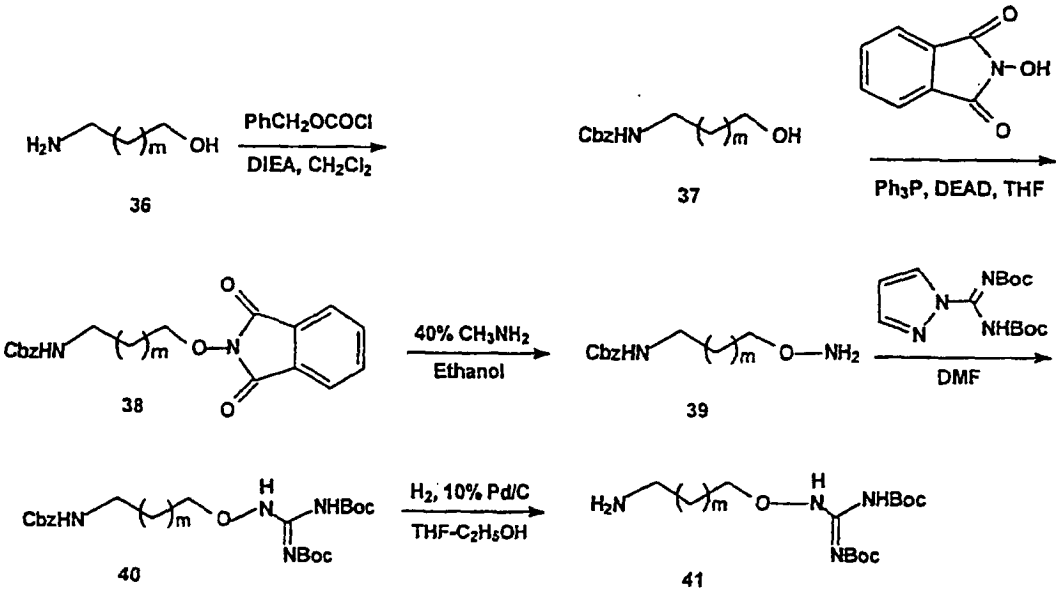


[0089] Schema 4 veranschaulicht die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, in denen Z = -OCO-, -CO- oder -NR_2CO-. Das Amin 11 wird mit einem Alkoxycarbonylchlorid oder einem Aryloxycarbonyl-

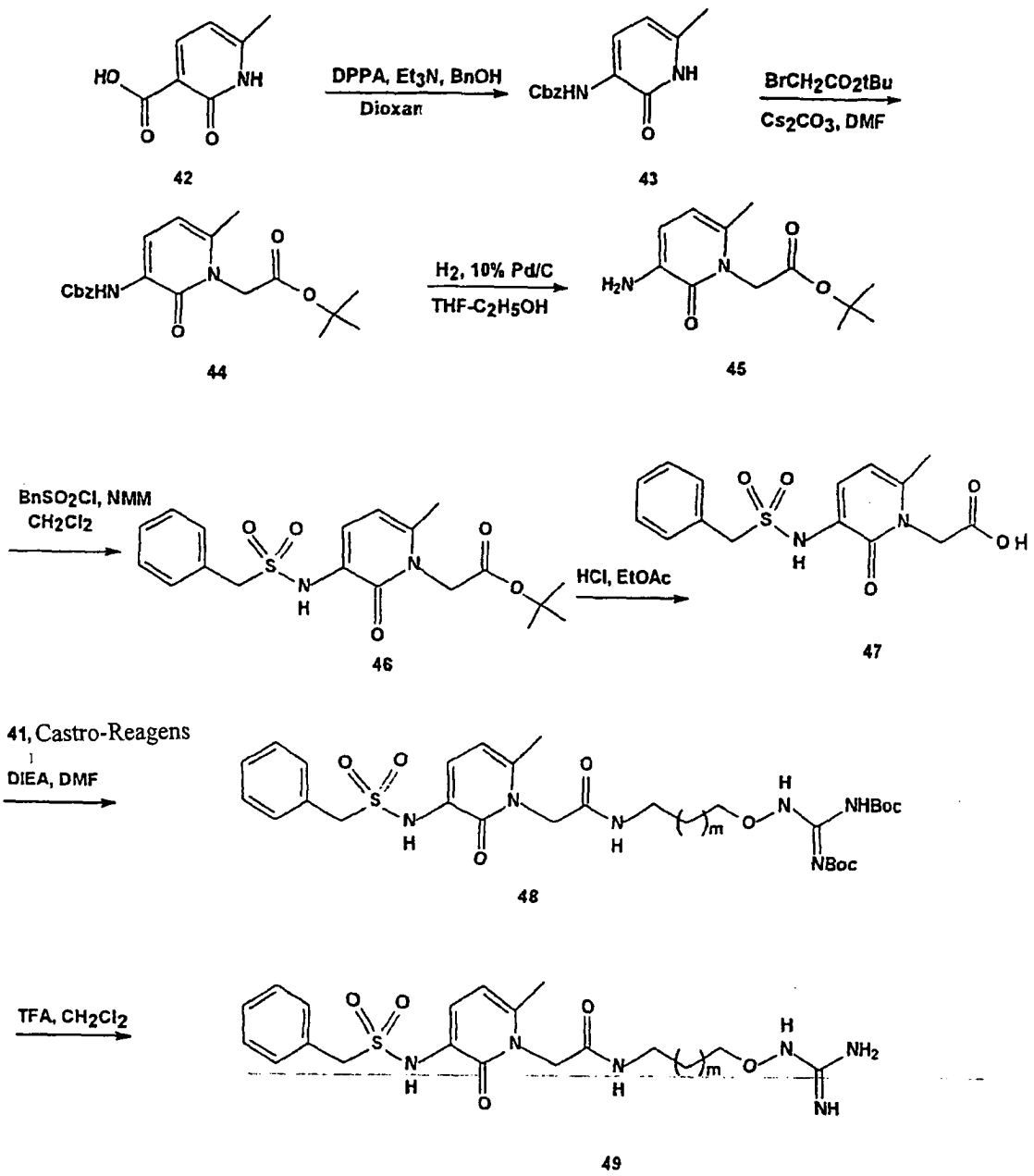
chlorid oder einem Acylchlorid in Gegenwart einer Base, wie etwa 4-Methylmorpholin oder Triethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid, umgesetzt oder mit einem Isocyanat in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid oder Toluol, behandelt, um 31 zu liefern. Die tert-Butylgruppe wird unter Verwendung von Standardverfahren, die im Stand der Technik gut bekannt sind (Greene, T. W., Wuts, P. G. W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)), wie etwa HCl-Gas in Ethylacetat oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, abgespalten, um Säure 32 zu liefern. Die Säure 32 wird an Zwischenprodukt 6 unter Verwendung eines standardmäßigen Peptid-Kopplungsreagens, wie Castro-Reagens (BOP) oder PyBOP, und einer Base, wie etwa Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N-Dimethylformamid, gekoppelt, um Verbindung 33 zu ergeben. Alternativ wird das Amin 15 mit einem Alkoxycarbonylchlorid, Aryloxycarbonylchlorid oder Acylchlorid in Gegenwart einer Base, wie etwa 4-Methylmorpholin oder Triethylamin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid, behandelt oder mit einem Isocyanat in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid oder Toluol, behandelt, um Verbindung 33 zu liefern. Die R^a, R^b und R^c können optional unter Verwendung eines Standardverfahrens abgespalten werden. Im Falle von R^a und R^b = tert-Butoxycarbonyl (Boc) und R^c = Wasserstoff können die Boc-Gruppen durch Behandlung mit einer Säure, wie etwa Trifluoressigsäure oder Salzsäure in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methylenchlorid oder Dioxan, abgespalten werden, um Verbindung 34 zu liefern. Die Verbindung 34 kann dann optional mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie etwa Natriumbicarbonat, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa N,N-Dimethylformamid, alkyliert werden, um Verbindung 35 zu ergeben.

[0090] Schemata 5 und 6 liefern Beispiele für Zwischenprodukte und Syntheseschritte, die in den Schemata 1 und 2 beschrieben sind, um Verbindungen von Formel VII herzustellen, in denen R^1-Z R^1-SO_2- ist. Die Variable „m" in den Schemata hat einen Wert von 0 bis 8, vorzugsweise 0 oder 1. Die Syntheseschritte in diesen Schemata sind in den Beispielen 1 und 2 hierin exemplifiziert.

Schema 5



Schema 6



[0091] Die pharmazeutisch unbedenklichen Salze der Verbindungen von Formel VII (in Form wasser- oder öllöslicher oder -dispergierbarer Produkte) schließen die herkömmlichen nichttoxischen Salze oder die quartären Ammoniumsalze ein, die z.B. aus anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden. Beispiele für solche Säureadditionssalze schließen Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat ein. Basensalze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie etwa Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie etwa Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen, wie etwa Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin, und Salze mit Aminosäuren, wie etwa Arginin, Lysin, usw., ein. Auch können die basischen stickstoffhaltigen Gruppen mit solchen Agentien quaternisiert werden wie Niederalkylhalogeniden, wie etwa Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden-, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten, wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten; langkettigen Halogeniden, wie etwa Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden; Aralkylhalogeniden, wie Benzyl- und Phenethylbromiden, und anderen. Bevorzugte Säuren zur Bildung von Säureadditionssalzen schließen HCl und Essigsäure ein.

[0092] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stellen eine neuerartige Klasse potenter Inhibitoren von Metallo-, Säure-, Thiol- und Serinproteasen dar. Beispiele für die Serinproteasen, die durch Verbindungen im Schutzumfang der Erfindung inhibiert werden, schließen Leukozyten-Neutrophilenelastase, ein proteolytisches Enzym, das in der Pathogenese von Emphysem impliziert ist; Chymotrypsin und Trypsin, Verdauungsenzyme; Pancreaselastase und Cathepsin G, eine Chymotrypsin-ähnliche Protease, die ebenfalls mit Leukozyten assoziiert ist; Thrombin und Faktor Xa, proteolytische Enzyme im Blutgerinnungsweg, ein. Inhibition von Thermolysin, einer Metalloprotease, und Pepsin, einer Säureprotease, sind ebenfalls in Betracht gezogene Verwendungen von Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise eingesetzt, um trypsinartige Proteasen zu inhibieren.

[0093] Eine Endgebrauchanwendung der Verbindungen, die Chymotrypsin und Trypsin inhibieren, liegt in der Behandlung von Pancreatitis. Für ihre Endgebrauchanwendung werden die Potenz und andere biochemische Parameter der Enzym-inhibierenden Eigenschaften der Verbindungen der vorliegenden Erfindung leicht mit standardmäßigen biochemischen Techniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, bestimmt. Tatsächliche Dosisbereiche für ihre spezifische Endgebrauchanwendung werden natürlich von der Natur und Schwere des Erkrankungszustandes des zu behandelnden Patienten oder Tieres abhängen, wie bestimmt durch den zuständigen Diagnostiker. Es wird erwartet, daß ein nützlicher Dosisbereich etwa 0,01 bis 10 mg pro kg pro Tag für einen wirksamen therapeutischen Effekt sein wird.

[0094] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die sich durch ihre Fähigkeit hervorheben, Thrombin zu inhibieren, können für eine Reihe therapeutischer Zwecke eingesetzt werden. Als Thrombininhibitoren inhibieren Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Thrombinproduktion. Daher sind diese Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen nützlich, die gekennzeichnet sind durch abnorme venöse oder arterielle Thrombose, die entweder Thrombinproduktion oder -wirkung involviert. Diese Zustände schließen tiefe Venenthrombose; disseminierte intravaskuläre Koagulopathie, die während septischem Schock, viralen Infektionen und Krebs auftritt; Myokardinfarkt; Schlaganfall; Herzarterien-Bypass; Fibrinbildung im Auge; Hüftersatz; und Thrombusbildung, die aus entweder thrombolytischer Therapie oder perkutaner transluminaler Coronarangioplastie (PCTA) resultiert, ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Andere Verwendungen schließen die Verwendung besagter Thrombininhibitoren als Antikoagulantien ein, entweder eingebettet in oder physikalisch gebunden an Materialien, die bei der Herstellung von Vorrichtungen verwendet werden, die bei Blutabnahme, Blutzirkulation und Blutlagerung verwendet werden, wie etwa Katheter, Blutdialysemaschinen, Blutabnahmespritzen und -röhrchen und Blutleitungen. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch als ein Antikoagulans in extrakorporalen Blutkreisläufen verwendet werden.

[0095] Es ist gezeigt worden, daß Stents Restenose verringern, aber thrombogen sind. Eine Strategie zur Verringerung der Thrombogenität von Stents ist, die Stentoberfläche mit einem Thrombin-inhibierenden Mittel zu beschichten, diese darin einzubetten, daran zu adsorbieren oder kovalent zu binden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können für diesen Zweck eingesetzt werden. Verbindungen der Erfindung können an lösliche und/oder biologisch abbaubare Polymere gebunden oder in diesen eingebettet und danach auf Stentmaterialien aufgebracht werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Polyhydroxypropylmethacrylamid-Phenol, Polyhydroxyethylaspartamid-Phenol oder Polyethylenoxid-Polylysin, substituiert mit Palmitoylresten, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Copolymere von Polymilch- und Polyglykolsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipathische Blockcopolymere von Hydrogelen einschließen. Siehe europäische Anmeldung 761 251, europäische Anmeldung 604 022, kanadisches Patent Nr. 2,164,684 und veröffentlichte PCT-Anmeldungen Nrn. WO 96/11668, WO 96/32143 und WO 96/38136.

[0096] Wegen der Wirkungen von Thrombin auf einen Wirt von Zelltypen, wie etwa Glattmuskelzellen, Endothelzellen und Neutrophilen, finden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zusätzliche Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von posttraumatischer Lungeninsuffizienz; entzündlichen Reaktionen; Wundheilung; Reperfusionsschädigung; Atherosklerose; und Restenose im Anschluß an eine Verletzung, wie etwa Ballonangioplastie, Atherektomie und Plazierung eines arteriellen Stents.

[0097] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nützlich sein bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neoplasie und Metastase sowie neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Krankheit.

[0098] Wenn eingesetzt als Thrombininhibitoren, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer wirksamen Menge innerhalb des Dosierungsbereiches von etwa 0,1 bis etwa 500 mg/kg, vorzugsweise zwischen 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht mit einem Regime von einzelnen oder zwei bis vier aufgeteilten täg-

lichen Dosen verabreicht werden.

[0099] Wenn eingesetzt als Inhibitoren von Thrombin, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Thrombolytika verwendet werden, wie etwa Gewebeplasminogenaktivator, Streptokinase und Urokinase. Zusätzlich können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit anderen antithrombotischen oder gerinnungshemmenden Arzneistoffen verwendet werden, wie etwa, aber nicht beschränkt auf, Fibrinogen-Antagonisten und Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten.

[0100] Die Thrombininhibitoren können auch mit löslichen Polymeren als anzielbaren Arzneistoffträgern gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamid-Phenol, Polyhydroxyethylaspartamid-Phenol oder Polyethylenoxid-Polylysin, substituiert mit Palmitoylresten, einschließen. Überdies können die Thrombininhibitoren an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren gekoppelt werden, die nützlich sind bei der Erzielung kontrollierter Freisetzung eines Arzneistoffes, zum Beispiel Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Copolymere von Polymilch- und Polyglykolsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipathische Blockcopolymere von Hydrogelen.

[0101] Humanleukozytenelastase wird durch polymorphonukleäre Leukozyten an Entzündungsstellen freigesetzt und ist somit eine Ursache für eine Reihe von Erkrankungszuständen. Es wird erwartet, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine entzündungshemmende Wirkung besitzen, die nützlich ist bei der Behandlung von Gicht, rheumatoider Arthritis und anderen entzündlichen Erkrankungen und bei der Behandlung von Emphysem. Die Leukozytenelastase-inhibierenden Eigenschaften von Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden mit dem unten beschriebenen Verfahren bestimmt. Cathepsin G ist ebenfalls in den Erkrankungszuständen von Arthritis, Gicht und Emphysem und zusätzlich Glomerulonephritis und Lungeninfestationen, die durch Infektionen in der Lunge verursacht werden, impliziert worden. In ihrer Endgebrauchanwendung werden die Enzym-inhibierenden Eigenschaften der Verbindungen von Formel I mit standardmäßigen biochemischen Techniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, leicht bestimmt.

[0102] Die Cathepsin G-inhibierenden Eigenschaften von Verbindungen innerhalb des Schutzumfanges der vorliegenden Erfindung werden mit dem folgenden Verfahren bestimmt. Eine Zubereitung von teilweise gereinigtem menschlichen Cathepsin G wird mit dem Verfahren von Baugh et al., Biochemistry 15: 836 (1979) erhalten. Leukozytengranula sind eine wichtige Quelle für die Herstellung von Leukozytenelastase und Cathepsin G (chymotrypsinähnliche Aktivität). Leukozyten werden lysiert und Granula werden isoliert. Die Leukozytengranula werden mit 0,20 M Natriumacetat, pH 4,0 extrahiert, und Extrakte werden gegen 0,05 M Tris-Puffer, pH 8,0, der 0,05 M NaCl enthält, über Nacht bei 4°C dialysiert. Eine Proteinfraktion fällt während der Dialyse aus und wird durch Zentrifugation isoliert. Diese Fraktion enthält den Großteil der chymotrypsinähnlichen Aktivität von Leukozytengranula. Spezifische Substrate werden für jedes Enzym hergestellt, nämlich N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilid und Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid. Das letztere wird nicht durch Leukozytenelastase hydrolysiert. Enzymzubereitungen werden in 2,00 ml 0,10 M Hepes-Puffer, pH 7,5, der 0,50 M NaCl, 10% Dimethylsulfoxid und 0,0020 M Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid enthält, als einem Substrat getestet. Hydrolyse des p-Nitroanilid-Substrats wird bei 405 nm und bei 25°C überwacht.

[0103] Ein nützlicher Dosisbereich für die Anwendung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Neutrophilenelastaseinhibitoren und als Cathepsin-G-Inhibitoren hängen von der Natur und Schwere des Erkrankungszustandes ab, wie bestimmt durch den begleitenden Diagnostiker, wobei ein Bereich von 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, pro Tag, nützlich für die vorgenannten Erkrankungszustände ist.

[0104] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die Urokinase oder Plasminogenaktivator inhibieren, sind potentiell nützlich bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung übermäßiger Zellwachstumserkrankungszustände. Als solche können Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch nützlich sein bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von gutartiger Prostatahypertrophie und Prostatakarzinom, der Behandlung von Psoriasis und als Abtreibungsmittel. Für ihre Endgebrauchanwendung werden die Potenz und andere biochemische Parameter der Enzym-inhibierenden Eigenschaften von Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch standardmäßige biochemische Techniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, leicht bestimmt. Tatsächliche Dosisbereiche für diese Anwendung werden von der Natur und Schwere des Erkrankungszustandes des Patienten oder Tieres, der/das behandelt werden soll, abhängen, wie bestimmt vom begleitenden Diagnostiker. Es ist zu erwarten, daß ein allgemeiner Dosisbereich 0,01 bis 10 mg pro kg pro Tag für einen wirksamen therapeutischen Effekt sein wird.

[0105] Zusätzliche Verwendungen für Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die Analyse kom-

merzieller Reagensenzyme für Aktivstellenkonzentration ein. Chymotrypsin wird zum Beispiel als ein Standardreagens zur Verwendung bei der klinischen Quantifizierung der Chymotrypsin-Aktivität in Pancreassäften und Faezes vertrieben. Solche Tests sind diagnostisch für Magen-Darm- und Pancreasstörungen. Pancreaselastase wird ebenfalls als ein Reagens zur Quantifizierung von α1-Antitrypsin in Plasma kommerziell vertrieben. Plasma-α1-Antitrypsin steigt in der Konzentration während des Verlaufes mehrerer entzündlicher Erkrankungen, und α1-Antitrypsin-Mängel sind assoziiert mit erhöhtem Auftreten von Lungenerkrankung. Verbindungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Tests durch titrametrische Standardisierung der als ein Reagens vertriebenen kommerziellen Elastase zu erhöhen. Siehe U.S.-Patent Nr. 4,499,082.

[0106] Proteaseaktivität in bestimmten Proteinextrakten während der Reinigung bestimmter Proteine ist ein wiederauftretendes Problem, das die Ergebnisse von Proteinisolierungsverfahren komplizieren und beeinträchtigen kann. Bestimmte Proteasen, die in solchen Extrakten vorhanden sind, können während Reinigungsschritten durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibiert werden, die fest an verschiedene proteolytische Enzyme binden.

[0107] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können irgendeinem Tier verabreicht werden, das die nützlichen Effekte der Verbindungen der Erfindung erfahren kann. An erster Stelle unter solchen Tieren stehen Menschen, obgleich die Erfindung nicht darauf beschränkt sein soll.

[0108] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können mit allen Mitteln verabreicht werden, die ihren beabsichtigten Zweck erreichen. Verabreichung kann zum Beispiel durch parenterale, subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, transdermale, bukkale oder okulare Wege erfolgen. Alternativ, oder gleichzeitig, kann die Verabreichung über den oralen Weg erfolgen. Die verabreichte Dosierung wird von dem Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, der Art der gleichzeitigen Behandlung, falls überhaupt, der Behandlungshäufigkeit und der Natur des gewünschten Effektes abhängig sein.

[0109] Zusätzlich zu den pharmakologisch wirksamen Verbindungen können die neuen pharmazeutischen Zubereitungen geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Träger enthalten, die Füllstoffe und Hilfsstoffe umfassen, die die Verarbeitung der wirksamen Verbindungen zu Zubereitungen erleichtern, die pharmazeutisch verwendet werden können.

[0110] Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung werden in einer Weise hergestellt, die per se bekannt ist, zum Beispiel mittels herkömmlicher Misch-, Granulier-, Drageeherstellungs-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren. So können pharmazeutische Zubereitungen für orale Verwendung erhalten werden durch Zusammenbringen der wirksamen Verbindungen mit festen Füllstoffen, optional Vermahlung der resultierenden Mischung und Verarbeitung der Granülen-Mischung, wobei geeignete Hilfsstoffe, falls gewünscht oder notwendig, zugegeben werden, um Tabletten oder Drageekerne zu erhalten.

[0111] Geeignete Hilfsstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie etwa Saccharide, zum Beispiel Lactose oder Saccharose, Mannitol oder Sorbitol, Cellulosezubereitungen und/oder Calciumphosphate, zum Beispiel Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Bindemittel, wie etwa Stärkepaste, die zum Beispiel Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethyl-cellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon verwenden. Falls gewünscht, können Desintegrationsmittel zugegeben werden, wie etwa die obengenannten Stärken und auch Carboxymethylstärke, vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginsäure oder ein Salz derselben, wie etwa Natriumalginat. Zusatzstoffe sind, vor allem, Fließregulierungsmittel und Gleitmittel, zum Beispiel Silica, Talkum, Stearinsäure oder Salze derselben, wie etwa Magnesiumstearat oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Drageekerne werden mit geeigneten Coatings bereitgestellt, die, falls gewünscht, magensaftbeständig sind. Für diesen Zweck können konzentrierte Saccharidlösungen verwendet werden, die fakultativ Gummi arabicum, Talkum, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten können, Lacklösungen und geeignete organische Lösemittel oder Lösemittelmischungen. Um Beschichtungen herzustellen, die magensaftresistent sind, werden Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie etwa Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Farbstoffe oder Pigmente können zu den Tabletten oder Drageebeschichtungen zugegeben werden, zum Beispiel zur Identifizierung oder um Kombinationen von Dosen der aktiven Verbindung zu kennzeichnen.

[0112] Andere pharmazeutische Zubereitungen, die oral verwendet werden können, schließen Push-Fit-Kapseln, hergestellt aus Gelatine, sowie weiche, versiegelte Kapseln, hergestellt aus Gelatine und einem Weich-

macher, wie etwa Glycerol oder Sorbitol, ein. Die Push-Fit-Kapseln können die wirksamen Verbindungen in Form von Granülen enthalten, die mit Füllern, wie etwa Lactose, Bindemitteln, wie etwa Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie etwa Talkum oder Magnesiumstearat, und fakultativ Stabilisatoren vermischt sein können. In weichen Kapseln sind die wirksamen Verbindungen vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten gelöst oder suspendiert, wie etwa Fettölen oder flüssigem Paraffin. Zusätzlich können Stabilisatoren zugesetzt werden.

[0113] Geeignete Formulierungen für parenterale Verabreichung schließen wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in wasserlöslicher Form, zum Beispiel wasserlösliche Salze, alkalische Lösungen und Cyclodextrin-Einschlußkomplexe, ein. Besonders bevorzugte alkalische Salze sind Ammoniumsalze, die zum Beispiel mit Tris, Cholinhydroxid, Bis-Tris-Propan, N-Methylglucamin oder Arginin hergestellt sind. Ein oder mehrere modifizierte oder nicht-modifizierte Cyclodextrine können eingesetzt werden, um die Wasserlöslichkeit von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu stabilisieren und zu erhöhen. Nützliche Cyclodextrine für diesen Zweck sind in U.S.-Patent Nrn. 4,727,064, 4,764,604 und 5,024,998 offenbart.

[0114] Zusätzlich können Suspensionen der wirksamen Verbindungen als geeignete ölige Injektionssuspensionen verabreicht werden. Geeignete lipophile Lösemittel oder Vehikel schließen Fettöle ein, zum Beispiel Sesamöl oder synthetische Fettester, zum Beispiel Ethyloleat oder Triglyceride oder Polyethylenglykol-400 (die Verbindungen sind löslich in PEG-400). Wäßrige Injektionssuspensionen können Substanzen enthalten, die die Viskosität der Suspension erhöhen, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbitol und/oder Dextran. Fakultativ könnte die Suspension auch Stabilisatoren enthalten.

[0115] Verbindungen von Formel VII können mit radioaktivem Tod markiert werden, wie unten in Beispiel 3 beschrieben oder durch Verwendung einer Austauschreaktion. Austausch von heißem Iod für kaltes Iod ist gut bekannt im Stand der Technik. Alternativ kann eine mit radioaktivem Iod markierte Verbindung aus der entsprechenden Bromverbindung über ein Tributylstannyl-Zwischenprodukt hergestellt werden. Siehe U.S.-Patent Nr. 5,122,361.

[0116] Die vorliegende Erfindung schließt auch Zusammensetzungen ein, die nützlich sind für in-vivo-Abbildung von Thromben in einem Säuger, wobei die Zusammensetzungen eine Verbindung von Formel VII umfassen, die mit einem radioaktiven Atom komplexiert ist.

[0117] Für die Verbindungen von Formel VII schließen geeignete radioaktive Atome Co-57, Cu-67, Ga-67, Ga-68, Ru-97, Tc-99m, In-111, In-113m, Hg-197, Au-198 und Pb-203 ein. Insbesondere ist Technetium-99m (Tc-99m) wegen seiner Kerneigenschaften ein ideales radioaktives Atom für die Abbildung. Es ist ein gamma-Emitter und besitzt eine Einzelphotonenenergie von 140 keV, eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden, und es ist leicht erhältlich aus einem Mo-99/Tc-99-Generator. Rhenium-186 und -188 zeigen ebenfalls Gamma-Emission, die ermöglicht, daß sie abgebildet werden. Bevorzugte Zusammensetzungen enthalten das radioaktive Atom Tc-99m.

[0118] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden geeigneterweise durch Kompletieren einer Verbindung von Formel VII mit Radioisotopen, die für externen Nachweis geeignet sind, hergestellt.

[0119] Die Verbindungen von Formel VII können mit jeder der vielen im Stand der Technik bekannten Techniken markiert werden, um eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zu liefern. Diese Verbindungen können zum Beispiel durch einen Chelatbildner, wie etwa Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder Metallothionein, markiert werden, die beide kovalent an die Verbindung von Formel VII gebunden werden können.

[0120] Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die Technetium-99m enthalten, durch Ausbildung einer wäßrigen Mischung von Technetium-99m und einem Reduktionsmittel und einem wasserlöslichen Liganden und anschließendes Inkontaktbringen der Mischung mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, die durch Formel VII dargestellt ist, hergestellt. Die Abbildungsverbindungen dieser Erfindung werden zum Beispiel hergestellt, indem Technetium-99m (in einem oxidierten Zustand) mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem Chelatbildner in Gegenwart eines Reduktionsmittels umgesetzt wird, um einen stabilen Komplex zwischen Technetium-99m in einem reduzierten Zustand (Valenzzustand IV oder V) zu bilden.

[0121] Eine Ausführungsform der Verbindung der vorliegenden Erfindung wird hergestellt, indem eine Verbindung von Formel VII mit einem DTPA-Chelatbildner mit Technetium-99m markiert wird. Dies kann erreicht werden durch Zusammenbringen einer vorbestimmten Menge (wie 5 µg bis 0,5 mg) Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einer wäßrigen Lösung, die Citratpuffer und Zinn(II)-Reduktionsmittel enthält, dann Zugeben von

frisch eluiertem Natriumpertechnetat, das einen vorbestimmten Gehalt an Radioaktivität enthält (wie 15 mCi). Nach Ermöglichen einer Inkubation der Mischung bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in eine abgeschirmte Spritze durch einen sterilen Filter (0,2–0,22 Mikron) überführt, dann in eine 0,9% Kochsalzlösung für Injektion, falls gewünscht, abgegeben.

[0122] Eine weitere Ausführungsform der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung wird hergestellt durch Markieren einer Verbindung von Formel VII mit einem Metallothionein-Chelatbildner mit Technetium-99m. Dies kann erreicht werden durch Zusammenbringen von wäßrigem Natriumpertechnetat-99m mit wäßrigem Zinn(II)-glucoheptonat, um einen löslichen Komplex von Technetium-99m (in reduziertem Zustand) mit zwei Glucoheptonat-Molekülen zu bilden, dann Kombinieren dieser Lösung mit einer Verbindung der Formel VII mit einem daran gebunden Metallothionein. Nach Inkubieren der Mischung für einen Zeitraum unter Bedingungen, die einen Austausch des Technetiums-99m aus dem Glucoheptonat-Komplex zum Metallothionein der Verbindung von Formel VII ermöglichen, wird die mit Technetium markierte Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung gebildet.

[0123] Die Quelle für Technetium-99m sollte vorzugsweise wasserlöslich sein. Bevorzugte Quellen sind Alkali- und Erdalkalimetallpertechnetat (TcO_4-). Technetium-99m wird am bevorzugtesten in Form frischen Natriumpertechnetats aus einem sterilen Technetium-99m-Generator (wie aus einem herkömmlichen Mo-99/Tc-99m-Generator) erhalten. Jede andere Quelle von physiologisch unbedenklichem Technetium-99m kann jedoch verwendet werden.

[0124] Reduktionsmittel zur Verwendung im Verfahren sind physiologisch unbedenklich für Reduktion von Technetium-99m von seinem oxidierten Zustand zum Valenzzustand IV oder V oder für Reduktion von Rhenium von seinem oxidierten Zustand. Reduktionsmittel, die verwendet werden können, sind Zinn(II)-chlorid, Zinn(II)-fluorid, Zinn(II)-glucoheptonat, Zinn(II)-tartarat und Natriumdithionit. Die bevorzugten Mittel sind Zinn(II)-Reduktionsmittel, insbesondere Zinn(II)-chlorid oder Zinn(II)-glucoheptonat. Zinn(II)-chlorid ($SnCl_2$) ist zum Beispiel das Reduktionsmittel und kann in einem Bereich von 1–1000 µg/ml verwendet werden. Besonders bevorzugt Konzentrationen sind 30–500 µg/ml.

[0125] Zitronensäurekomplexe mit Technetium-99m bilden schnell einen stabilen Technetium-99m-Citrat-Komplex. Bei Kontakt mit einer Verbindung von Formel VII wird im wesentlichen quantitative Übertragung von Technetium-99m von seinem Citrat-Komplex zu den Chelatbildnern der Verbindung von Formel VII schnell und unter milden Bedingungen erreicht. Die Menge an Zitronensäure (als Natriumcitrat) kann von 0,5 mg/ml bis zu der Menge, die maximal im Medium löslich ist, reichen. Bevorzugte Mengen an Zitronensäure schwanken von 15 bis 30 µg/ml.

[0126] Die Menge an Verbindung von Formel VII mit einem Chelatbildner kann von 0,001 bis 3 mg/ml, vorzugsweise 0,017 bis 0,15 mg/ml reichen. Schließlich kann Technetium-99m in Form von Pertechnetat in Mengen von vorzugsweise 1–50 mCi verwendet werden. Die Menge an mCi pro mg Verbindung der vorliegenden Erfindung beträgt vorzugsweise 30–150.

[0127] Alternative Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung schließen eine mit In-111 markierte Verbindung der vorliegenden Erfindung ein.

[0128] Die vorliegende Erfindung schließt auch Zusammensetzungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein, die nützlich sind für in-vivo-Abbildung von Thromben in einem Säuger, die aus einer Verbindung, dargestellt durch Formel VII, komplexiert an eine paramagnetisches Atom, bestehen.

[0129] Bevorzugte paramagnetische Atome sind zweiwertige oder dreiwertige Ionen von Elementen mit einer Atomzahl von 21 bis 29, 42, 44 und 58 bis 70. Geeignete Ionen schließen Chrom(III), Mangan(II), Eisen(III), Eisen(II), Cobalt(II), Nickel(II), Kupfer(II), Praseodym(III), Neodym(III), Samarium(III) und Ytterbium(III) ein. Wegen ihrer sehr starken magnetischen Momente sind Gadolinium(III), Terbium(III), Dysoprosium(III), Holmium(III) und Erbium(III) bevorzugt. Besonders bevorzugt für das paramagnetische Atom ist Gadolinium(III).

[0130] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden durch Zusammenbringen einer Verbindung von Formel VII mit einem paramagnetischen Atom. Das Metalloxid oder ein Metallsalz (zum Beispiel Nitrat, Chlorid oder Sulfat) eines geeigneten paramagnetischen Atoms wird zum Beispiel in einem Medium gelöst oder suspendiert, das aus Wasser und einem Alkohol, wie etwa Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, besteht. Diese Mischung wird zu einer Lösung einer äquimolaren Menge der Verbindung von Formel VII in einem ähnlichen wäßrigen Medium zugegeben und gerührt. Die Reaktionsmischung kann mäßig

erhitzt werden, bis die Reaktion abgeschlossen ist. Unlösliche Zusammensetzungen, die sich bilden, können durch Filtrieren isoliert werden, während lösliche Zusammensetzungen durch Verdampfen des Lösemittels isoliert werden können. Wenn Säuregruppen auf dem Chelatbildner auch in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung vorhanden sind, können anorganische oder organische Basen, und sogar Aminosäuren, zugegeben werden, um den sauren Komplex in einen neutralen Komplex umzuwandeln, um die Isolierung oder Reinigung homogener Zusammensetzungen zu erleichtern. Organische Basen oder basische Aminosäuren können als Neutralisierungsmittel verwendet werden, ebenso anorganische Basen, wie etwa Hydroxide, Carbonate oder Bicarbonate von Natrium, Kalium oder Lithium.

[0131] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind nützlich für in-vivo-Abbildung von Thromben in einem Säuger, wobei sie einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und eine diagnostisch wirksame Menge einer radioaktiv markierten Verbindung von Formel VII umfassen. Zusammensetzungen, die diejenigen, die oben beschrieben sind, können geeigneterweise in diesen diagnostischen Zusammensetzungen verwendet werden.

[0132] Die „diagnostisch wirksame Menge" der Zusammensetzung, die als eine Dosis erforderlich ist, wird von dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden Säugerart und den physikalischen Eigenschaften des spezifischen unter Betrachtung stehenden Säugers abhängen. Diese Faktoren und ihre Beziehung, um diese Dosis zu bestimmen, sind Fachleuten auf dem Gebiet medizinischer Diagnostik gut bekannt. Auch kann die diagnostisch wirksame Menge und Verabreichungsmethode zugeschnitten werden, um optimale Wirksamkeit zu erreichen, wird aber von solchen Faktoren wie Gewicht, Ernährung, gleichzeitiger Medikation und anderen Faktoren abhängen, die die Fachleute auf dem Gebiet der Medizin erkennen werden. In jeder Hinsicht sollte die Dosis für Abbildung ausreichend sein zum Nachweis des Vorhandenseins des Abbildungsmittels an der Stelle eines fraglichen Thrombus. Radiologische Abbildung wird typischerweise erfordern, daß die von der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegende Erfindung bereitgestellte Dosis etwa 5 bis 20 µCi, vorzugsweise etwa 10 µCi beträgt. Magnetresonanzabbildung wird erfordern, daß die bereitgestellte Dosis etwa 0,001 bis 5 mmol/kg, vorzugsweise etwa 0,005 bis 0,5 mmol/kg einer Verbindung von Formel VII, komplexiert mit einem paramagnetischen Atom, beträgt. In jedem Fall ist es im Stand der Technik bekannt, daß die tatsächliche Dosis von der Stelle des Thrombus abhängen wird.

[0133] „Pharmazeutisch unbedenkliche Träger" für in-vivo-Gebrauch sind in der Pharmazie gut bekannt und sind zum Beispiel beschrieben in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro Hrg. 1985).

[0134] Die vorliegende Erfindung umfaßt auch diagnostische Zusammensetzungen, die für Lagerung oder Verabreichung hergestellt werden. Diese würden zusätzlich Konservierungsstoffe, Stabilisatoren und Farbstoffe enthalten. Natriumbenzoat, Sorbinsäure und Ester von p-Hydroxybenzoesäure können zum Beispiel als Konservierungsstoffe zugesetzt werden. aaO bei 1449. Zusätzlich können Antioxidationsmittel und Suspendiermittel verwendet werden.

[0135] Die in-vivo-Abbildungsmethoden, die die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwenden, bieten auch mehrere Vorteile gegenüber früheren Abbildungstechniken für den Nachweis oder die Überwachung des Vorhandenseins, der Größe, der Regression oder des Wachstums eines Thrombus. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen, Zusammensetzungen und diagnostische Zusammensetzungen bereit, die sich fest an das mit einem Thrombus assoziierte Thrombin binden und dadurch den „Hintergrund" aufgrund zirkulierender Radioaktivität oder Paramagnetismus verringern, die/der von nicht-gebundenem Abbildungsmittel stammt. Überdies wird erwartet, daß in-vivo-Abbildung durch intrakoronare Injektion der Verbindungen, Zusammensetzungen oder diagnostischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung fast sofort eintritt, da diese Abbildungsmittel das an den Thrombus gebundene Thrombin sofort sättigen würden.

[0136] Demgemäß können Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung auch für in-vivo-Abbildung eines Thrombus in einem Säuger verwendet werden, wobei dieses die Schritte umfaßt: (1) Verabreichen einer diagnostisch annehmbaren Menge einer Verbindung, Zusammensetzung und diagnostischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung an einen Säuger und (2) Nachweisen eines Thrombus in einem Blutgefäß.

[0137] Bei in-vivo-Verwendung der Verbindungen, Zusammensetzungen oder diagnostischen Zusammensetzungen mit diesem Verfahren wird „Verabreichung" parenteral erreicht, in entweder einer systemischen oder lokal gezielten Weise. Systemische Verabreichung wird durchgeführt durch Injizieren der Verbindungen, Zusammensetzungen oder diagnostischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in eine geeignete

und zugängliche Vene oder Arterie. Dies schließt Verabreichung durch die ankecubutale Vene ein, ist aber nicht hierauf beschränkt. Lokal gezielte Verabreichung wird durchgeführt durch Injizieren der Verbindungen, Zusammensetzungen oder diagnostischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung proximal in Fließrichtung in eine Vene oder Arterie, von der man den Verdacht hat, daß sie Thromben distal zur Injektionsstelle enthält. Dies schließt direkte Injektion in die Herzarterienvaskulatur, um Koronarthromben abzubilden, in die Carotidenarterie, um Thromben in der Cerebralvaskulatur abzubilden, oder in eine Fußvene, um tiefe Venenthrombose des Beines abzubilden, ein, ist aber nicht hierauf beschränkt.

[0138] Im Schutzumfang des Ausdrucks „Verabreichung" wird auch die Art der Zuführung einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zur Stelle eines Thrombus in Betracht gezogen. Eine Verbindung, die durch Formel VII dargestellt ist, mit einem daran gebundenen Chelatbildner kann zum Beispiel in den Säuger injiziert werden, zu einem späteren Zeitpunkt gefolgt vom radioaktiven Atom, wodurch in vivo an der Stelle des Thrombus die Zusammensetzung gebildet wird, die die Verbindung der Formel, komplexiert an das radioaktive Atom, umfaßt. Alternativ kann eine Zusammensetzung, die die Verbindung der Formel, komplexiert an das radioaktive Atom, umfaßt, in den Säuger injiziert werden.

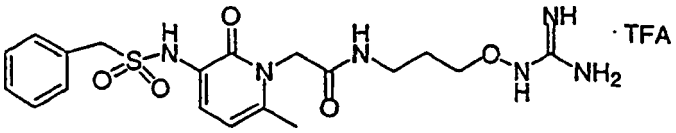
[0139] Der Nachweis eines Thrombus durch Abbildung wird möglich gemacht durch das Vorhandensein radioaktiver oder paramagnetischer Atome, die an solch einem Thrombus lokalisiert sind.

[0140] Die radioaktiven Atome, die mit den Zusammensetzungen und diagnostischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung assoziiert sind, werden vorzugsweise unter Verwendung von Strahlungsnachweismitteln abgebildet, die Gammastrahlung nachweisen können, wie etwa eine Gamma-Kamera oder dergleichen. Typischerweise verwenden Strahlungsabbildungskameras ein Konversionsmedium (wobei ein hochenergetischer Gammastrahl absorbiert wird, wodurch ein Elektron verdrängt wird, das bei seiner Rückkehr in den Orbitalzustand ein Photon emittiert), photoelektrische Detektoren, die in einer Raumdetektionskammer angeordnet sind (um die Position der emittierten Photonen zu bestimmen), und einen Schaltkreis, um die Photonen zu analysieren, die in der Kammer nachgewiesen werden, und ein Bild zu erzeugen.

[0141] Die mit den Zusammensetzungen und diagnostischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung assoziierten paramagnetischen Atome werden in Magnetresonanzabbildungs(MRI)-Systemen nachgewiesen. In solchen Systemen wird ein Starkmagnetfeld verwendet, um die Kernspinvektoren der Atome im Körper eines Patienten auszurichten. Das Feld wird durch das Vorhandensein paramagnetischer Atome gestört, die am Thrombus lokalisiert sind, und ein Bild des Patienten wird abgelesen, wenn die Kerne zu ihren Gleichgewichtsausrichtungen zurückkehren.

Beispiel 1

3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(3-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-2-pyridinon

[0142] Diphenylphosphorylazid (11,9 ml, 55 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Hydroxy-6-methylpyridin-3-carbonsäure (7,65 g, 50 mmol) und Triethylamin (7,7 ml, 55 mmol) in trockenem Dioxan (100 ml) zugegeben und die resultierende Lösung wurde auf Rückfluß erhitzt. Nach 16 h wurden mehr Triethylamin (7,7 ml, 55 mmol) und Benzylalkohol (5,7 ml, 50 mmol) zugegeben und die Lösung wurde für weitere 24 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde aufgeteilt zwischen Methylenchlorid (200 ml) und Salzlösung (100 ml), mit 10% HCl auf pH 1 angesäuert. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurden Methanol (100 ml) und Hexan (20 ml) zum Rückstand zugegeben, der Feststoff wurde gesammelt, mit Methanol (50 ml) gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (7,2 g, 56%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,82 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

2. 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

[0143] tert-Butylbromacetat (3,9 g, 20 mmol) wurde zu einer gerührten Suspension von 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-2-pyridinon (5,15 g, 20 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Cs_2CO_3 (6,5 g, 20 mmol) in N,N-Dimethylformamid (50 ml) zugegeben und bei 40°C über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat unter hohem Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (150 ml) gelöst, mit Wasser (2 × 50 ml), Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (25% Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff zu ergeben (4,2 g, 56%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

3. 3-Amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

[0144] Eine Mischung von 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylethyl)-2-pyridinon (4,1 g, 11 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 10% Pd/C (400 mg) in Ethanol (100 ml) wurde unter Wasserstoff (Ballon) für 1,5 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt und das Filtrat konzentriert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (2,55 g, 97%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

4. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

[0145] Zu einer Lösung von 3-Amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (960 mg, 4,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und N-Methylmorpholin (840 µl, 8,0 mmol) in Methylenchlorid (40 ml) wurde α-Toluolsulfonylchlorid (765 mg, 4,0 mmol) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0°C gerührt. Zusätzliches Methylenchlorid (50 ml) wurde zugegeben. Die resultierende Methylenchloridlösung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (3 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde konzentriert, um einen Feststoff zu ergeben, der mit Ethylacetat/Hexan (1:2, 60 ml) gewaschen wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,4 g, 89%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

5. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon

[0146] HCl-Gas wurde durch eine gerührte Suspension von 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (1,4 g, 3,57 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethylacetat (15 ml) bei 0°C hindurchgeleitet, bis eine Lösung gebildet war. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde eine dicke Suspension gebildet. Die Mischung wurde mit Stickstoff entgast und filtriert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,1 g, 92%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

6. 3-(Benzyloxycarbonylamino)-1-propanol

[0147] Zu einer Lösung von 3-Amino-1-propanol (3,75 g, 50 mmol) in Methylenchlorid (40 ml) wurde langsam Benzylchlorformiat (3,4 g, 20 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) bei 0°C zugegeben und die Mischung wurde für 3 h bei 0°C gerührt. Zusätzliches Methylenchlorid (50 ml) wurde zugegeben, die Lösung mit 10% Zitronensäure (3 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Filtration durch Silicagel (1:1 Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (4,05 g, 97%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (m, 5H), 5,17 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,63 (br s, 1H), 1,69 (Pentett, J = 6,1 Hz, 2H).

7. N-[3-(Benzyloxycarbonylamino)-1-propoxy]phthalimid

[0148] Zu einer Lösung von 3-(Benzyloxycarbonylamino)-1-propanol (4,0 g, 19 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N-Hydroxyphthalimid (3,26 g, 20 mmol) und Triphenylphosphin (5,25 g, 20 mmol) in Tetrahydrofuran (80 ml) wurde Diethylazodicarboroxylat (3,5 g, 20 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (200 ml) wurde zugegeben, die Lösung mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Methylenchlorid bis 4% Ethyl-

acetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (6,85 g, 100%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 5,67 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 1,99 (Pentett, J = 6,0 Hz, 2H).

8. 3-(Benzyloxycarbonylamino)-1-propoxyamin

[0149] Zu einer Lösung von N-[3-(Benzyloxycarbonylamino)-1-propoxy]phthalimid (1,42 g, 4,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethanol (20 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 40% Methylamin (2 ml, 25 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Lösemittel wurde verdampft und der Rückstand durch Silicagel (3:1 Ethylacetat:Hexan bis Ethylacetat) hindurchgegeben, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (870 mg, 97%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (m, 5H), 5,38 (br s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,08 (br s, 1H), 3,73 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,29 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 1,79 (Pentett, J = 6,2 Hz, 2H).

9. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-3-(benzyloxycarbonylamino)-1-propoxyguanidin

[0150] Zu einer Lösung von 3-(Benzyloxycarbonylamino)-1-propoxyamin (860 mg, 3,84 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]amidinopyrazol (1,25 g, 4,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, das Lösemittel wurde unter hohem Vakuum verdampft und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (0–5% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (1,60 g, 89%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (br s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,55 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,87 (Pentett, J = 6,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

10. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-3-amino-1-propoxyguanidin

[0151] Eine Mischung von [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-3-(benzyloxycarbonylamino)-1-propoxyguanidin (760 mg, 1,7 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 10% Pd/C (80 mg) in Ethanol (20 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Wasserstoff (Ballon) für 30 min hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt, das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde mit Waters Sep-Pak (10 g, 95:5 Methylenchlorid:Methanol, gesättigt mit Ammoniak) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (160 mg, 28%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,12 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,84 (Pentett, J = 6,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

11. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)][3-(guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

[0152] Zu einer Lösung von 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (152 mg, 0,45 mmol), wie hergestellt im Schritt 5, [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-3-amino-1-propoxyguanidin (150 mg, 0,45 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Diisopropylethylamin (90 µl, 0,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Castro-Reagens (BOP) (221 mg, 0,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben, die Lösung mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (2 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 4:1 Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (270 mg, 92%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,18 (t, = 6,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 18H).

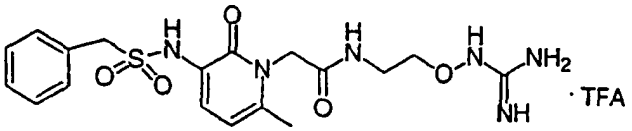
12. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(3-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0153] Eine Mischung von 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)][3-(guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (130 mg, 0,2 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Trifluoressigsäure (2 ml) in Methylenchlorid (5 ml) wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 10% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als eine farblosen Schaum zu ergeben (55 mg, 61%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,62 (br s, 4H), 7,34 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,77 (Pentett, J = 6,5 Hz, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix)

Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_5S$: 451,2 (M + H), 473,2 (M + Na); Gefunden: 451,5, 473,5.

Beispiel 2

3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. N-[2-(Benzyloxycarbonylamino)ethoxy]phthalimid

[0154] Zu einer Lösung von Benzyl-N-(2-hydroxyethyl)carbamat (5,9 g, 30 mmol), N-Hydroxyphthalimid (4,9 g, 30 mmol) und Triphenylphosphin (7,9 g, 30 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde Diethylazodicarboxylat (5,2 g, 30 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (200 ml) wurde zugegeben, die Lösung mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Methylenchlorid bis 4% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (9,3 g, 91%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 5,97 (br s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,51 (q, J = 5,2 Hz, 2H).

2. 2-(Benzyloxycarbonylamino)ethoxyamin

[0155] Zu einer Lösung von N-[2-(Benzyloxycarbonylamino)ethoxy]phthalimid (1,36 g, 4,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethanol (20 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 40% Methylamin (2 ml, 25 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Silicagel (3:1 Ethylacetat:Hexan bis Ethylacetat) hindurchgegeben, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (800 mg, 95%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (m, 5H), 5,47 (br s, 2H), 5,21 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 5,0 Hz, 2H).

3. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(benzyloxycarbonylamino)ethoxyguanidin

[0156] Zu einer Lösung von 2-(Benzyloxycarbonylamino)ethoxyamin (780 mg, 3,7 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]amidinopyrazol (1,25 g, 4,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, das Lösemittel wurde unter hohem Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (0–5% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (1,55 g, 93%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,21 (br s, 1H), 5,21 (br s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

4. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxyguanidin

[0157] Eine Mischung von [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(benzyloxycarbonylamino)ethoxyguanidin (730 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 10% Pd/C (70 mg) in Ethanol (20 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Wasserstoff (Ballon) für 30 min hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Waters Sep-Pak (10 g, 95:5 Methylenchlorid:Methanol, gesättigt mit Ammoniak) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (290 mg, 61%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (br s, 1H), 4,08 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,99 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

5. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

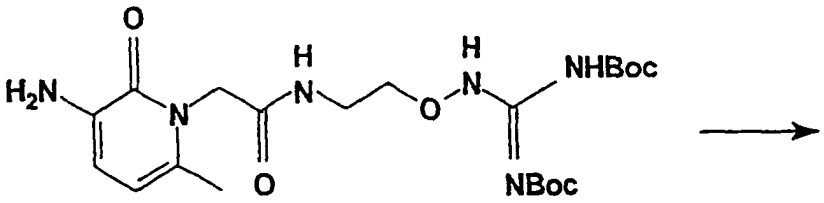
[0158] Zu einer Lösung von 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (152 mg, 0,45 mmol), wie hergestellt im Schritt 5 von Beispiel 1, [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxyguanidin (143 mg, 0,45 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Diisopropylethylamin (90 µl, 0,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Castro-Reagens (BOP) (221 mg, 0,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben, die Lösung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (2 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über

Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 4:1 Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (270 mg, 94%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,41 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 5,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,62 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

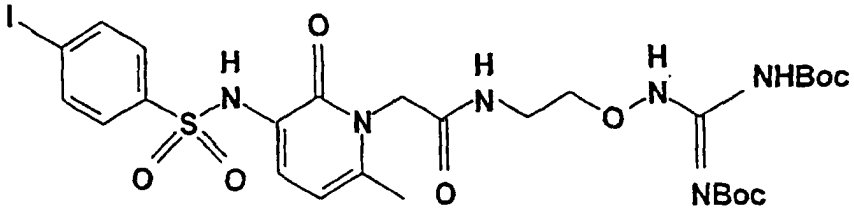
6. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0159] Eine Mischung von 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (255 mg, 0,4 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Trifluoressigsäure (4 ml) in Methylenchlorid (8 ml) wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 10% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (160 mg, 92%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (br s, 4H), 7,35 (m, 5H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{24}N_6O_5S$: 437,2 (M + H), 459,1 (M + Na); Gefunden: 437,3, 459,2.

Beispiel 3

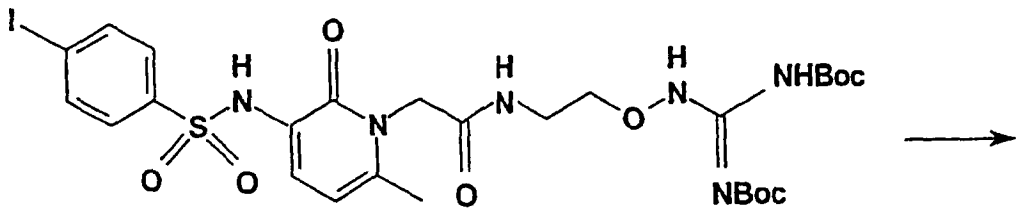


1

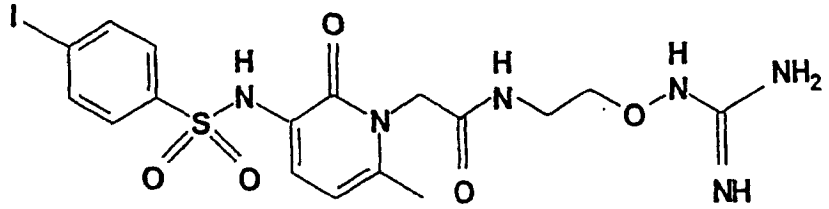


2

a. Eine Lösung des Amins 1 (0,025 g, 0,052 mmol) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Diethylaminoethyl-Polystyrolharz (Fluka, 0,033 g, 0,098 mmol) und 4-Iodbenzolsulfonylchlorid (0,03 g, 0,01 mmol) behandelt. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur für 5 Stunden geschüttelt, bevor Aminomethyl-Polystyrolharz (Adv. Chem. Tech., 0,1 g, 0,2 mmol) als ein Abfangmittel für überschüssiges Sulfonylchlorid zugegeben wurde. Zusätzliches Dichlormethan (2 ml) wurde zugegeben und die Mischung wurde über Nacht geschüttelt. Die Reaktionsmischung, einschließlich der Harze, wurde auf eine Silicagelsäule (5 g SepPak) gegossen und mit einem Gradienten von 10 bis 50% Ethylacetat in Dichlormethan eluiert. Die geeigneten Fraktionen wurden gesammelt und auf einem Savant zur Trockne eingedampft. Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{27}H_{37}N_6O_9SI$ – 2t-Boc: 549,1. Gefunden: L 549,3.



2

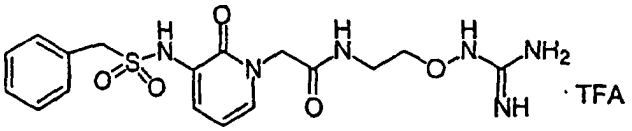


3

b. Eine Lösung des Sulfonamids 2 in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (1 ml) bei Umgebungstemperatur behandelt und für 4 h geschüttelt. Das Dichlormethan wurde auf einem Savant abgezogen und der Rückstand wurde auf einer Silicagelsäule (5 g SepPak) durch Elution mit 5% Methanol in Dichlormethan gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft, um 19,6 mg (69% Ausbeute über 2 Stufen) 3 als einen Gummi zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,95 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,72 (s, 4H), 7,56 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SI$: 549,1. Gefunden: 549,0.
c. [I-125]p-Iodbenzolsulfonylchlorid (A. S. Keston et al., J. Amer. Chem. Soc. 68: 1390 (1946)) kann in Schritt a die Kalt-Iod-Verbindung ersetzen, um [I-125]3 zu bilden.

Beispiel 4

3-Benzylsulfonylamino-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-Benzylsulfonylamino-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

[0160] Zu einer Lösung von 3-Amino-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (1,12 g, 5,0 mmol) und N-Methylmorpholin (1,5 ml, 10,0 mmol) in Methylenchlorid (40 ml) wurde α-Toluolsulfonylchlorid (950 mg, 5,0 mmol) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 1 h gerührt. Zusätzliches Methylenchlorid (50 ml) wurde zugegeben. Die resultierende Lösung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (3 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, um einen Feststoff zu ergeben, der mit Ethylacetat/Hexan (1:2, 60 ml) gewaschen wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,8 g, 96%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (br s, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

2. 3-Benzylsulfonylamino-1-carboxymethyl-2-pyridinon

[0161] HCl-Gas wurde durch eine gerührte Lösung von 3-Benzylsulfonylamino-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (1,7 g, 4,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethylacetat (15 ml) bei 0°C hindurchgeleitet, bis eine Lösung gebildet wurde. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde eine dicke Suspension

gebildet. Die Mischung wurde mit Stickstoff entgast und filtriert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,4 g, 97%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,19 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).

3. 3-Benzylsulfonylamino-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

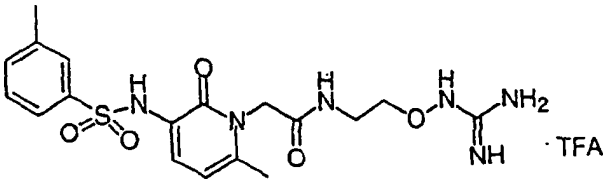
[0162] Zu einer Lösung von 3-Benzylsulfonylamino-1-carboxymethyl-2-pyridinon (129 mg, 0,4 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxyguanidin (143 mg, 0,45 mmol), wie hergestellt in Schritt 4 von Beispiel 2, Diisopropylethylamin (90 µl, 0,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Castro-Reagens (BOP) (221 mg, 0,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben, die Lösung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (2 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 4:1 Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (170 mg, 68%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,02 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

4. 3-Benzylsulfonylamino-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0163] Eine Mischung von 3-Benzylsulfonylamino-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (155 mg, 0,25 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Trifluoressigsäure (2 ml) in Methylenchlorid (3 ml) wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 10% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (160 mg, 92%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (br s, 4H), 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{17}H_{22}N_6O_5S$: 423,1 (M + H), 445,1 (M + Na); Gefunden: 423,3, 445,0.

Beispiel 5

3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

[0164] Zu einer Lösung von 3-Amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (1,42 g, 5,88 mmol), wie hergestellt in Schritt 3 von Beispiel 1, und N-Methylmorpholin (1,29 ml, 11,76 mmol) in Methylenchlorid (40 ml) wurde 3-Methylbenzolsulfonylchlorid (1,12 g, 5,88 mmol) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zusätzliches Methylenchlorid (60 ml) wurde zugegeben. Die resultierende Methylenchloridlösung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (3 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (5 bis 10% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (2,1 g, 91%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,32 (m, 2H), 6,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,64 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

2. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon

[0165] HCl-Gas wurde durch eine gerührte Suspension von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (2,0 g, 5,09 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethylacetat (50 ml) bei 0°C hindurchgeleitet, bis eine Lösung gebildet war. Nach Erwärmen auf Raumtempe-

ratur über 2 h war eine dicke Suspension gebildet. Die Mischung wurde mit Stickstoff entgast und filtriert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,36 g, 80%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

3.
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

[0166] Zu einer Lösung von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (1,26 g, 3,75 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-amino-1-ethoxyguanidin-Hydrochlorid (1,33 g, 3,75 mmol), wie hergestellt in Schritt 4 von Beispiel 2, und Diisopropylethylamin (1,29 g, 10,0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (30 ml) wurde Castro-Reagens (BOP) (2,0 g, 4,47 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (150 ml) wurde zugegeben, die Lösung wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), 10% Zitronensäure (2 × 50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand zweimal mit Säulenchromatographie (1:1 Ethylacetat:Hexan; dann 2% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (2,25 g, 92%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,59 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

4. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(3 guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

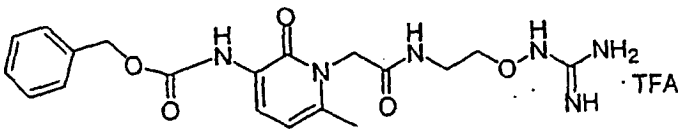
[0167] Eine Mischung von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (2,24 g, 3,44 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Trifluoressigsäure (10 ml) in Methylenchlorid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Säulenchromatographie (10% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,59 g, 82%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 (m, 2H, 6,20 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, 0,7 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{24}SN_6O_5$: 437,5 (M + H): Gefunden: 437,2.

5. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(3-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid

[0168] 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(3-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat (2,75 g, 5,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde mit Wasser (10 ml) und Salzlösung (80 ml) behandelt. Der pH der Mischung wurde mit 20% Salzsäure auf pH 1 eingestellt, die resultierende Mischung wurde gerührt, bis das Produkt auskristallisierte. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuum bei 45°C für zwei Tage ofengetrocknet, um die Titelverbindung als einen schmutzig-weißen Feststoff zu liefern (2,25 g, 95%). mp: 177–179°C. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,1 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,6 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (br s, 4H), 7,42 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,80 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{24}SN_6O_5$: 437,5 (M + H); Gefunden: 437,2.

Beispiel 6

3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

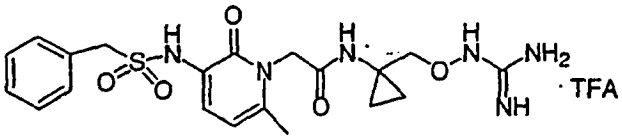


[0169] Die Titelverbindung wurde aus 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon, wie hergestellt in Schritt 2 von Beispiel 1, unter Verwendung der Verfahren in Schritt 5 von

Beispiel 1 und den Schritten 5 & 6 von Beispiel 2 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,47 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,76 (br s, 4H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{24}N_6O_5$: 417,2 (M + H), 439,2 (M + Na), 455,1 (M + K); Gefunden: 417,3, 439,4, 455,4.

Beispiel 7

3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(1-(1-guanidinooxymethyl)cyclopropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethanol

[0170] Zu einer Lösung von 1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropancarbonsäure (500 mg, 2,1 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 0°C wurde B_2H_6·THF (1 M, 2,1 ml, 2,1 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt, mit K_2CO_3 (1,0 g in 5 ml H_2O) behandelt und mit Methylenchlorid (3 × 10 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Chromatographie (1:1 Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (200 mg, 43%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (m, 5H), 5,30 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,02 (br s, 1H), 0,86 (s, 4H).

2. N-[1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethoxy]phthalimid

[0171] Die Titelverbindung wurde aus 1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethanol (200 mg, 0,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 1 von Beispiel 2, als ein weißer Feststoff hergestellt (295 mg, 90%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 6,23 (br s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

3. [1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethoxy]amin

[0172] Die Titelverbindung wurde aus N-[1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethoxy]phthalimid (290 mg, 0,8 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 2 von Beispiel 2, als ein farbloses Öl hergestellt (180 mg, 95%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (m, 5H), 5,60 (br s, 2H), 5,23 (br s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,89 (m, 4H).

4. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-[1-(benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethoxy]guanidin

[0173] Die Titelverbindung wurde aus [1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethoxy]amin (180 mg, 0,76 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und (N,N'-Di-tert-butoxycarbonyl)amidinopyrazol (280 mg, 0,9 mmol) unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 3 von Beispiel 2, als ein farbloses Öl hergestellt (330 mg, 91%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,74 (br s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 0,91 (m, 4H).

5. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-(1-aminocyclopropanmethoxy)guanidin

[0174] Die Titelverbindung wurde aus [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-[1-(benzyloxycarbonylamino)cyclopropanmethoxy]guanidin (230 mg, 0,69 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 4 von Beispiel 2, als ein farbloses Öl hergestellt (200 mg, 84%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,52 (s, 9H). 1,48 (s, 9H), 0,67 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

6.
3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[1-(1-(guanidinooxymethyl)cyclopropylamino)carbonylmethyl]}-2-pyridinon

[0175] Die Titelverbindung wurde aus [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-(1-aminocyclopropanmethoxy)guanidin

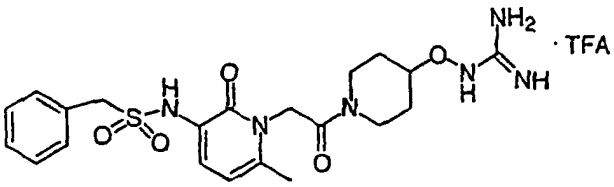
(100 mg, 0,3 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (100 mg, 0,3 mmol), wie hergestellt in Schritt 5 von Beispiel 1, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 5 von Beispiel 2, als ein farbloser Schaum hergestellt (120 mg, 60%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 6,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,04 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

7. 3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(1-(1-guanidinooxymethyl)cyclopropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0176] Die Titelverbindung wurde aus 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[1-(1-(guanidinooxymethyl)cyclopropylamino)carbonylmethyl]}-2-pyridinon (110 mg, 0,16 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 6 von Beispiel 2, als ein weißer Feststoff hergestellt (85 mg, 89%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,73 (br s, 4H), 7,33 (m, 5H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,78 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{20}H_{26}N_6O_5S$: 463,2 (M + H), 485,2 (M + Na); Gefunden: 463,1, 485,2.

Beispiel 8

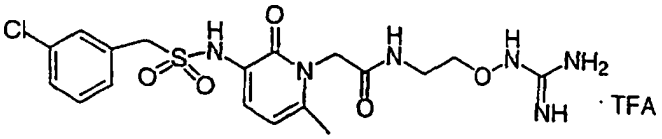
3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(4-guanidinooxy)piperidinylcarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0177] Die Titelverbindung wurde aus 4-Hydroxypiperidin, unter Verwendung der Verfahren in den Schritten 6–10 von Beispiel 1 und den Schritten 5 & 6 von Beispiel 2, als ein farbloser Schaum hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,74 (br s, 4H), 7,34 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{21}H_{28}N_6O_5S$: 477,2 (M + H), 499,2 (M + Na), 515,1 (M + K); Gefunden: 477,0, 498,9, 514,9.

Beispiel 9

3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-Chlorbenzylsulfonylchlorid

[0178] Eine Mischung von 3-Chlorbenzylchlorid (1,61 g, 10 mmol) und Natriumthiosulfat (1,6 g, 10 mmol) in Methanol (10 ml) und Wasser (10 ml) wurde für 3 h auf Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und Eisessig (10 ml) und Eis wurden zugegeben. Chlorgas wurde durch die resultierende Suspension für 40 min hindurchgeleitet, wobei periodisch Eis zugegeben wurde, um eine Eis/Flüssigkeits-Mischung aufrechtzuerhalten. Nach einer weiteren 1 h wurde die Mischung mit Ether (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit 5% Natriumbisulfit (2 × 20 ml), Salzlösung (20 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,5 g, 67%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30–7,50 (m, 4H), 4,83 (s, 2H).

2. 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

[0179] Die Titelverbindung wurde aus 3-Chlorbenzylsulfonylchlorid (113 mg, 0,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 3-Amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (120 mg, 0,5 mmol), wie hergestellt in Schritt 3 von Beispiel 1 unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 4 von Beispiel 1, als ein weißer Feststoff hergestellt (180 mg, 84%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

3. 3-(Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon

[0180] Die Titelverbindung wurde aus 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (170 mg, 0,4 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 5 von Beispiel 1, als ein schmutzigweißer Feststoff hergestellt (150 mg, 100%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

4. 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

[0181] Die Titelverbindung wurde aus 3-(Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (140 mg, 0,38 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxyguanidin (120 mg, 0,38 mmol), wie hergestellt in Schritt 4 von Beispiel 2, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 5 von Beispiel 2, als ein farbloser Schaum hergestellt (140 mg, 57%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

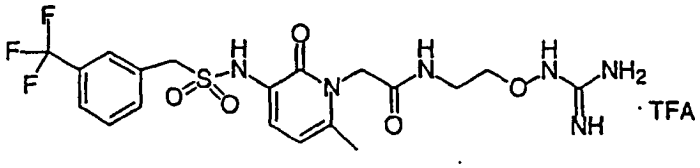
5. (3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0182] Die Titelverbindung wurde aus 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidionooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (140 mg, 0,22 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung des Verfahrens in Schritt 6 von Beispiel 2, als ein weißer Feststoff hergestellt (95 mg, 74%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (br s, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}ClN_6O_5S$: 471,1 (M + H), 493,1 (M + Na), 509,1 (M + K); Gefunden: 471,2, 493,2, 509,2.

[0183] Die folgenden Verbindungen (Beispiel 10 bis Beispiel 27) wurden in einer zu Beispiel 9 analogen Art und Weise hergestellt.

Beispiel 10

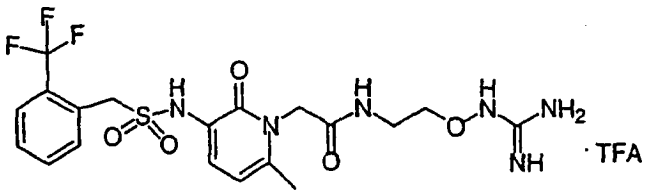
3-(3-Trifluormethylbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,74 (br s, 4H), 7,68 (m, 4H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{23}F_3N_6O_5S$: 505,1 (M + H), 527,1 (M + Na), 543,1 (M + K); Gefunden: 505,1, 527,1, 543,1.

Beispiel 11

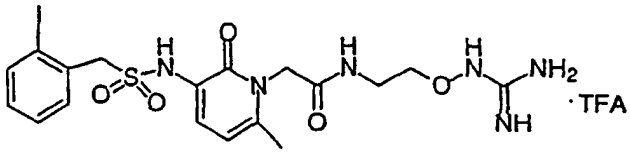
3-(2-Trifluormethylbenzyl)sulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (br s, 4H), 7,68 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{23}F_3N_6O_5S$: 505,1 (M + H), 527,1 (M + Na); Gefunden: 505,1, 527,1

Beispiel 12

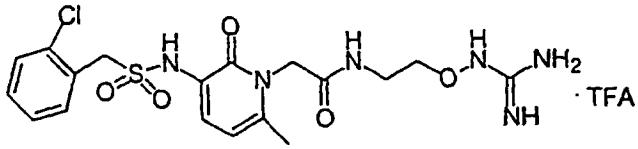
3-(2-Iodbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridino-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (br s, 4H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}IN_6O_5S$: 563,1 (M + H), 585,1 (M + Na); Gefunden: 562,7, 584,7.

Beispiel 13

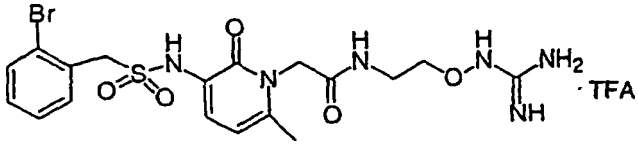
3-(2-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (br s, 4H), 7,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}ClN_6O_5S$: 471,1 (M + H), 493,1 (M + Na); Gefunden: 470,7, 492,7.

Beispiel 14

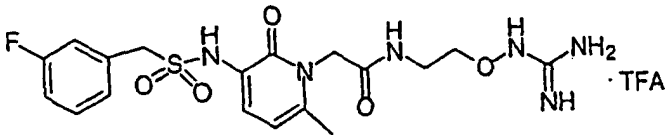
3-(2-Brombenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (br s, 4H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}BrN_6O_5S$: 515,1 (M + H), 537,1 (M + Na); Gefunden: 514,8, 536,7.

Beispiel 15

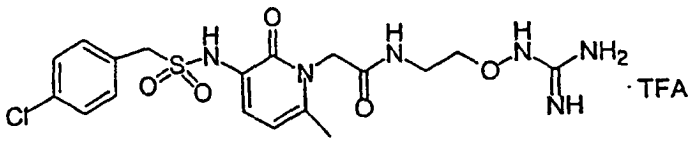
3-(3-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (br s, 4H), 7,38 (m, 1H, 7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}FN_6O_5S$: 455,2 (M + H), 477,1 (M + Na), 493,1 (M + K); Gefunden: 455,3, 477,3, 493,2.

Beispiel 16

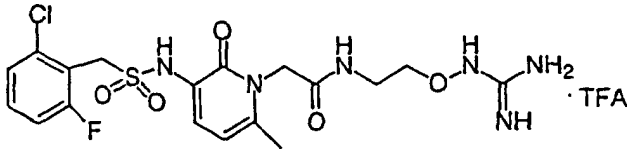
3-(4-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (br s, 4H), 7,39 (s, 4H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}ClN_6O_5S$: 471,1 (M + H), 493,1 (M + Na); Gefunden: 471,1, 493,1.

Beispiel 17

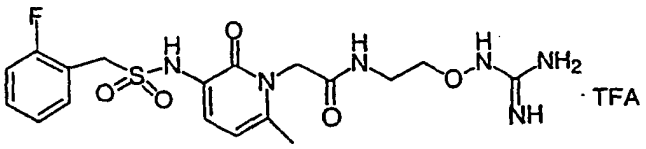
3-((2-Chlor-6-fluor)benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (br s, 4H), 7,45 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) $C_{18}H_{22}ClFN_6O_5S$: 489,1 (M + H), 511,1 (M + Na); Gefunden: 488,9, 510,9.

Beispiel 18

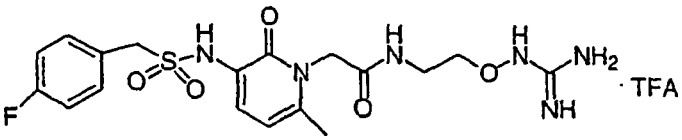
3-(2-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (br s, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}FN_6O_5S$: 455,2 (M + H), 477,1 (M + Na); Gefunden: 455,0, 477,1.

Beispiel 19

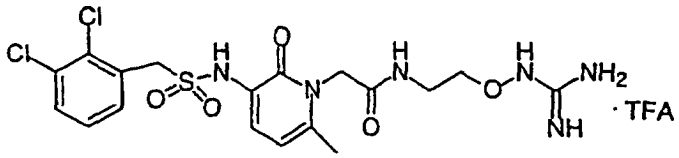
3-(4-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (br s, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{23}FN_6O_5S$: 455,2 (M + H), 477,1 (M + Na); Gefunden: 455,0, 476,9.

Beispiel 20

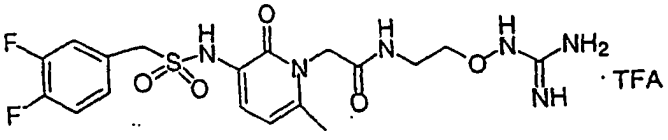
3-(2,3-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (br s, 4H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 4H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$: 505,1 (M + H), 527,1 (M + Na); Gefunden: 504,8, 527,1.

Beispiel 21

3-(3,4-Difluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

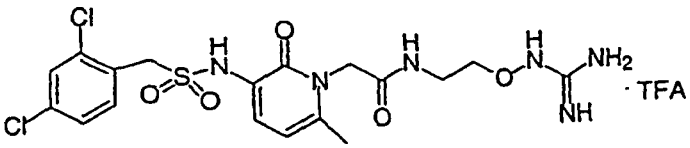


^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,67 (br s, 4H), 7,49 (m,

1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}F_2N_6O_5S$: 473,1 (M + H), 495,1 (M + Na); Gefunden: 473,1, 495,1.

Beispiel 22

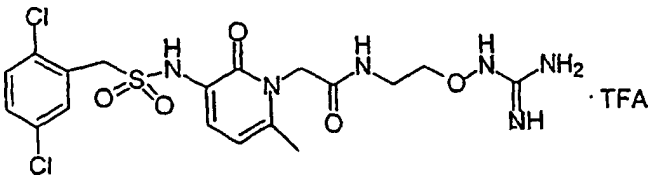
3-(2,4-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (br s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$: 505,1 (M + H), 527,1 (M + Na); Gefunden: 505,1, 527,1.

Beispiel 23

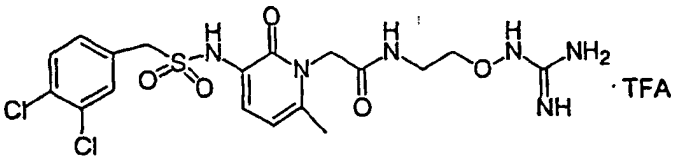
3-(2,5-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (br s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$: 505,1 (M + H), 527,1 (M + Na); Gefunden: 505,1, 526,9.

Beispiel 24

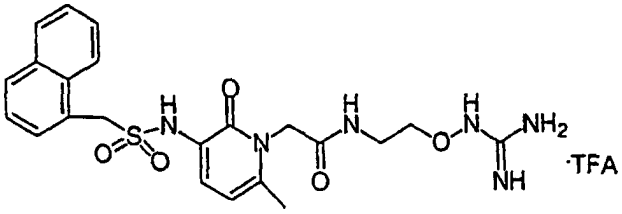
3-(3,4-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (br s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$: 505,1 (M + H), 527,1 (M + Na); Gefunden: 504,8, 526,8.

Beispiel 25

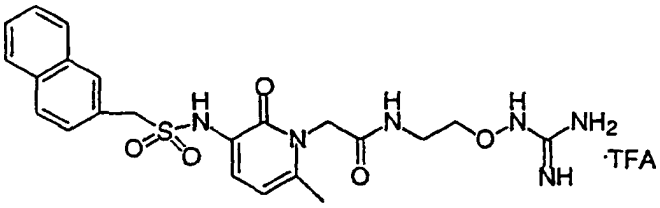
3-(1-Naphthalinylmethylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,75 (br s, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{22}H_{26}N_6O_5S$: 487,5 (M + H); Gefunden: 487,8.

Beispiel 26

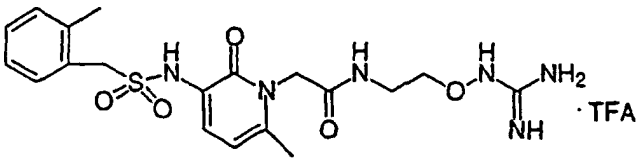
3-(2-Naphthalinylmethylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,78 (br s, 4H), 7,52 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,85 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{22}H_{26}N_6O_5S$: 487,5 (M + H); Gefunden: 487,1.

Beispiel 27

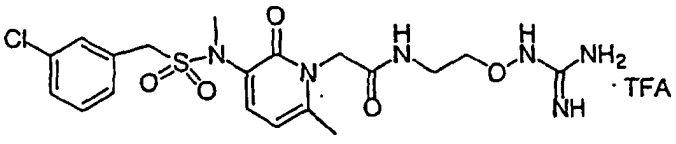
3-(2-Methylbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (br s, 4H), 7,21 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_5S$: 451,3 (M + H); Gefunden: 451,2.

Beispiel 28

3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon

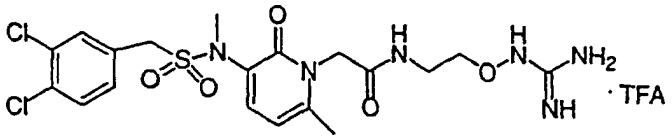
[0184] Zu einer Suspension von 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (190 mg, 0,44 mmol), wie hergestellt in Schritt 2 von Beispiel 9, und Kaliumcarbonat (276 mg, 2,0 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde Iodmethan (142 mg, 1,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben, die mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (2 × 30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde verdampft, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (195 mg, 100%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

2. 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0185] Die Titelverbindung wurde aus 3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, unter Verwendung der Verfahren in Schritt 5 von Beispiel 1 und der Schritte 5 und 6 von Beispiel 2, als ein weißer Feststoff hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (br s, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{25}ClN_6O_5S$: 485,1 (M + H), 507,1 (M + Na); Gefunden: 485,1, 507,1.

Beispiel 29

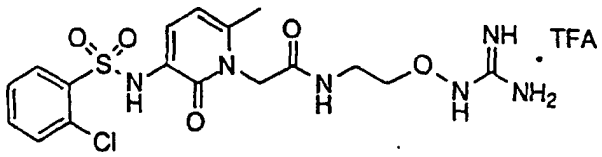
3-(3,4-Dichlorbenzylsulfonyl)-N-methylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0186] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 28 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (br s, 5H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ 519,1 (M + H), 541,1 (M + Na); Gefunden: 519,3, 541,4.

Beispiel 30

3-(2-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon:

[0187] Zu einer Lösung von 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (6,0 g, 17 mmol), wie hergestellt in Schritt 2 von Beispiel 1, in Methylenchlorid (12 ml) wurde Trifluoressigsäure (12 ml) zugegeben und die Reaktion bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert, in Methylenchlorid gelöst und mit Hexan verdünnt. Das ausgefällte Produkt wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, was eine quantitative Ausbeute an weißem Feststoff ergab. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (m, 5H), 6,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

2. 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon:

[0188] Zu einer Lösung von 3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (0,85 g, 2,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-3-amino-1-ethoxyguanidin (0,86 g, 2,7 mmol), wie hergestellt in Schritt 4 von Beispiel 2, in N,N-Dimethylformamid (42 ml) wurde N,N-Diisopropylethylamin (0,59 ml, 3,4 mmol) und Castro-Reagens (BOP; 1,31 g, 3,0 mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert und das Rohprodukt aus 3:1 Ethylacetat:Hexan umkristallisiert, was einen farblosen Feststoff ergab. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (m, 5H), 6,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,81 (d, 2H, J = 11 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

3. 3 Amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)-aminocarbonyl]}-2-pyridinon:

[0189] Zu einer Lösung von 3-Benzyloxycarbonylamino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon (0,80 g, 1,3 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 2:1 Ethanol:Tetrahydrofuran (96 ml) wurde 10% Palladium(0) auf Aktivkohle (64 mg} zugegeben. Nach Entgasen und Rückbefüllen mit Stickstoff wurde die Reaktion unter Wasserstoffgas bei atmosphärischem Druck für 1 Stunde gerührt, durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert, um einen farblosen Feststoff zu ergeben, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

4. 3-(2-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon:

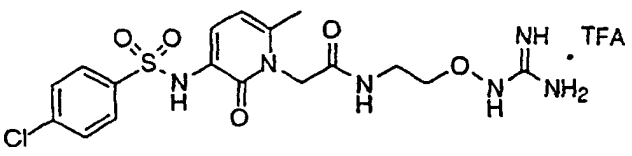
[0190] Zu einer Lösung von 3-Amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)-aminocarbonyl]}-2-pyridinon (0,11 g, 0,23 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Methylenchlorid (4 ml) wurde 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,048 g, 0,23 mmol) und N-Methylmorpholin (0,024 ml, 0,22 mmol) zugegeben. Nach 4 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit zusätzlichem Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigtem wäßrigen $NaHCO_3$, 10% wäßriger Zitronensäure und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde dann abgetrennt und im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung verwendet.

5. 3-(2-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat:

[0191] 3-(2-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde in Methylenchlorid (ca. 4 ml) gelöst und mit reiner Trifluoressigsäure (ca. 2 ml) bei Umgebungstemperatur für 4 Stunden behandelt. Nach Eindampfen wurde das Rohprodukt in Methylenchlorid gelöst, mit gesättigtem wäßrigen $NaHCO_3$, 10% wäßriger Zitronensäure und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde dann auf einer Waters Silica Sep-Pak (Gradientenelution: 10–50% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, was die Titelverbindung ergab (0,11 g, 89%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,01 (m, 1H), 7,73 (br s, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,64 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$: 479,1 (M + Na), 457,1 (M + H). Gefunden: 479,4, 457,3.

Beispiel 31

3-(4-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

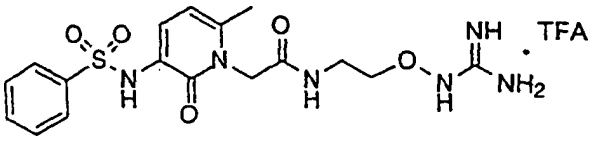


[0192] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,048 g, 0,23 mmol) wie in Beispiel 30 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz),

7,80 (m, 2H), 7,69 (br s, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$: 479,1 (M + Na), 457,1 (M + H). Gefunden: 479,4, 457,0.

Beispiel 32

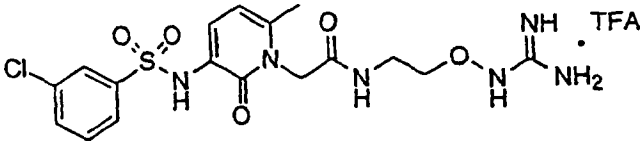
3-(Phenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0193] Die Titelverbindung wurde ausgehend von Benzolsulfonylchlorid (0,030 ml, 0,23 mmol) wie in Beispiel 30 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,75 (br s, 4H), 7,60 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,38 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$: 445,1 (M + Na), 423,1 (M + H). Gefunden: 445,1, 423,0.

Beispiel 33

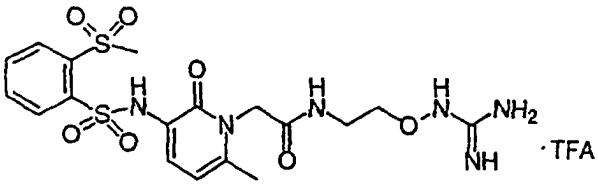
3-(3-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0194] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,048 g, 0,23 mmol) wie in Beispiel 30 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (br s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,77 (m, 6H), 7,55 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$: 479,1 (M + Na), 457,1 (M + H). Gefunden: 479,0, 457,0.

Beispiel 34

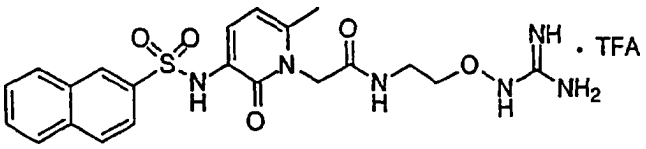
3-(2-Methylsulfonylphenyl)sulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0195] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 30 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J 7,5 Hz, H), 7,92 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,21 (br s, 4H), 6,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,29 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,17 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{24}N_6O_5S_2$: 501,1 (M + H), 523,1 (M + Na), 539,1 (M + K); Gefunden: 501,1, 523,3, 539,4.

Beispiel 35

3-(2-Naphthalinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-(2-Naphthalinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon:

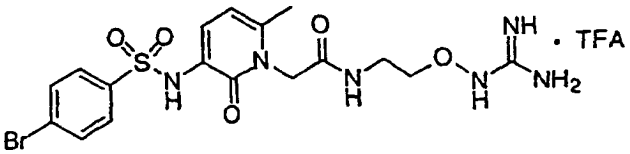
[0196] Zu einer Lösung von 3-Amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon (0,050 g, 0,10 mmol), wie hergestellt in Schritt 3 von Beispiel 30, in Methylenchlorid (2 ml) wurde 2-Naphthalinsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) und Diethylaminomethyl-Polystyrolharz (0,033 g, ca. 0,10 mmol) zugegeben. Nach 5 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurden aminomethyliertes Polystyrolharz (0,10 g, ca. 0,20 mmol) und mehr Methylenchlorid (2 ml) zugegeben und die Reaktion wurde für weitere 16 Stunden gerührt. Die resultierende Suspension wurde auf eine Waters Silica Sep-Pak gegossen und mit 10–50% Ethylacetat in Methylenchlorid eluiert und das eluierte Produkt im Vakuum konzentriert und direkt im nächsten Schritt verwendet.

2. 3-(2-Naphthalinsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat:

[0197] Das Produkt des vorangehenden Schrittes wurde in Methylenchlorid (ca. 2 ml) gelöst und mit reiner Trifluoressigsäure (ca. 1 ml) bei Umgebungstemperatur für 4 Stunden behandelt. Nach Eindampfen wurde das Rohprodukt auf einer Waters Silica Sep-Pak mit 5% Methanol in Methylenchlorid gereinigt, was die Titelverbindung ergab (0,007 g, 12%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (m, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1,9 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, 0,8 Hz), 4,64 (s, 2H), 3,83 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 5 Hz), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$: 473,3 (M + H). Gefunden: 473,2.

Beispiel 36

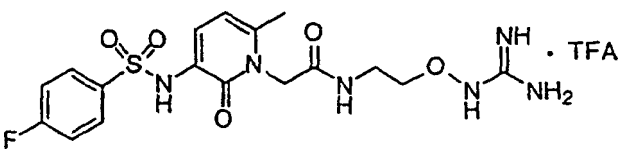
3-(4-Bromphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0198] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 5-Brombenzolsulfonylchlorid (0,026 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,71 (m, 8H), 7,28 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,40 (m, 2H, 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SBr$: 503,0 (M + H). Gefunden: 503,0.

Beispiel 37

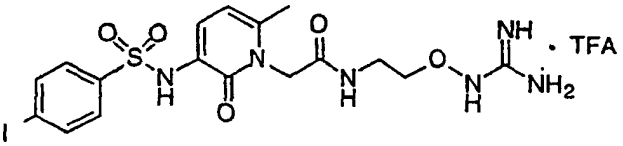
3-(4-Fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0199] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (0,020 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,87 (m, 2H), 7,68 (br s, 4H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 4,10 (brd s, 2H), 3,79 (t, 2H, 5,3 Hz), 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SF$: 441,2 (M + H). Gefunden: 441,2.

Beispiel 38

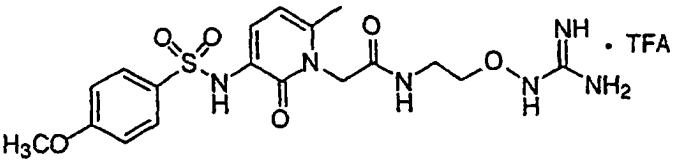
3-(4-Iodphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0200] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Iodbenzolsulfonylchlorid (0,030 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,72 (br s, 4H), 7,56 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SI$: 549,1 (M + H). Gefunden: 549,0.

Beispiel 39

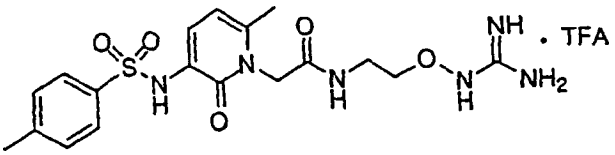
3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0201] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid (0,021 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,67 (m, 4H), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (m, 5H), 3,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{24}N_6O_6S$: 453,3 (M + H). Gefunden: 453,2.

Beispiel 40

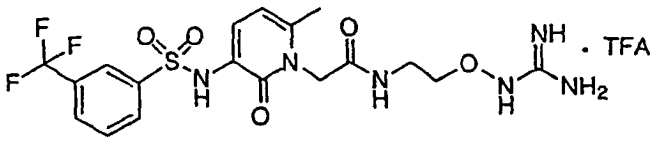
3-(4-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0202] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Methylbenzolsulfonylchlorid (0,021 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,70 (m, 6H), 7,33 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{24}N_6O_5S$: 437,3 (M + H). Gefunden: 437,2.

Beispiel 41

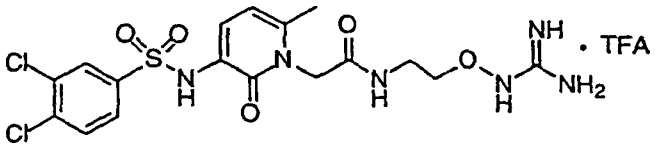
3-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0203] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-(Trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,010 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,67 (br s, 4H), 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{21}N_6O_5SF_3$: 491,2 (M + H). Gefunden: 491,1.

Beispiel 42

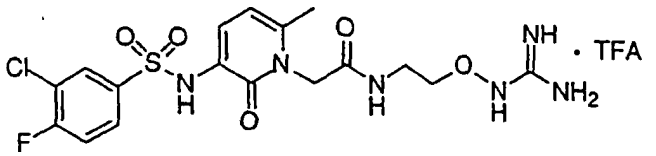
3-(3,4-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl]aminocarbonylmethyl)-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0204] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,40 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$: 491,2 (M + H). Gefunden: 491,2.

Beispiel 43

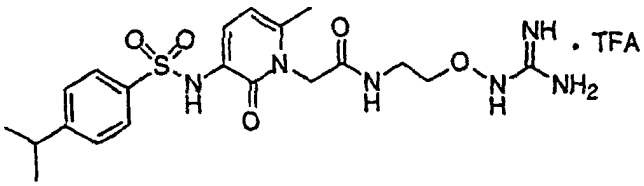
3-(3-Chlor-4-fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0205] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Chlor-4-fluorbenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 6,9 Hz, 2,3 Hz), 7,79 (ddd, 1H, J = 8,7 Hz, 4,5 Hz, 2,3 Hz), 7,65 (brd s, 4H), 7,57 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,40 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SFCl$: 475,2 (M + H). Gefunden: 475,2.

Beispiel 44

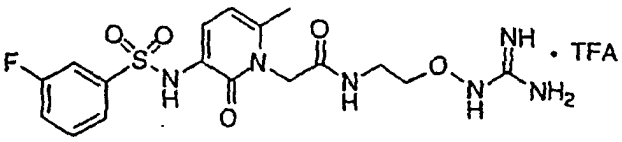
3-(4-Isopropylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0206] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Isopropylbenzolsulfonylchlorid (0,022 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (br s, 4H), 7,41 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,95 (p, 1H, J = 6,9 Hz), 2,21 (s, 3H), 1,19 (d, 6H, J = 6,9 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{28}N_6O_5S$: 465,3 (M + H). Gefunden: 465.2.

Beispiel 45

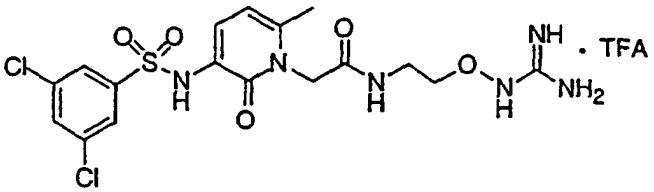
3-(3-Fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0207] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Fluorbenzolsulfonylchlorid (0,020 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,59 (m, 8H), 7,9 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SF$: 441,2 (M + H). Gefunden: 441,1.

Beispiel 46

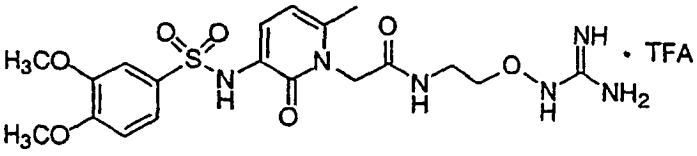
3-(3,5-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0208] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,93 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,66 (br s, 4H), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$: 491,2 (M + H). Gefunden: 491,2.

Beispiel 47

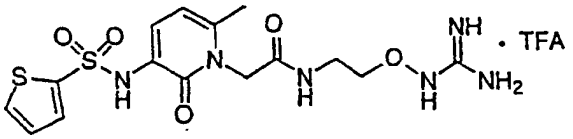
3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0209] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,65 (br s, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,79 (m, 9H), 3,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_7S$: 483,3 (M + H). Gefunden: 483.1.

Beispiel 48

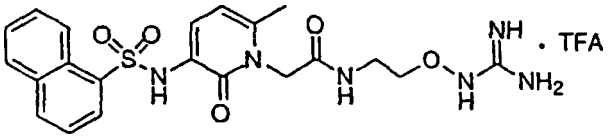
3-(2-Thienylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0210] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Thiophensulfonylchlorid (0,020 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 1,3 Hz), 7,69 (br s, 4H), 7,61 (dd, 1H, J = 3,8 Hz, 1,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 3,8 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,37 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{15}H_{20}N_6O_5S_2$: 429,6 (M + H). Gefunden: 429,1.

Beispiel 49

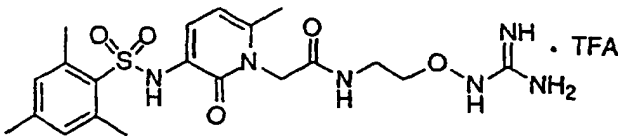
3-(1-Naphthalinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0211] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 1-Naphthalinsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,21 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,67 (m, 7H), 7,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,32 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{21}H_{24}N_6O_5S$: 473,6 (M + H). Gefunden: 473,2.

Beispiel 50

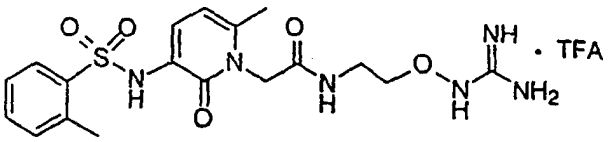
3-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0212] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Mesitylensulfonylchlorid (0,021 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,71 (brd s, 4H), 7,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,99 (s, 2H), 6,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,35 (q, 2H, J = 5,2 Hz), 2,55 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{28}N_6O_5S$: 465,6 (M + H). Gefunden: 465,2.

Beispiel 51

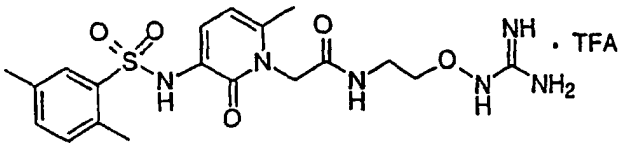
3-(2-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0213] Die Titelverbindung wurde ausgehend von o-Toluolsulfonylchlorid (0,019 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 1,2 Hz), 7,70 (m, 4H), 7,49 (td, 1H, J = 7,5 Hz, 1,3 Hz), 7,34 (dd, 2H, J = 11 Hz, 8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{24}N_6O_5S$: 437,6. Gefunden: 437,1.

Beispiel 52

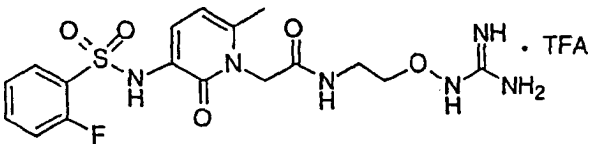
3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0214] Die Titelverbindung wurde ausgehend von p-Xylol-2-sulfonylchlorid (0,022 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,68 (m, 5H), 7,24 (m, 3H), 6,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,37 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_5S$: 451,6 (M + H). Gefunden: 451,1.

Beispiel 53

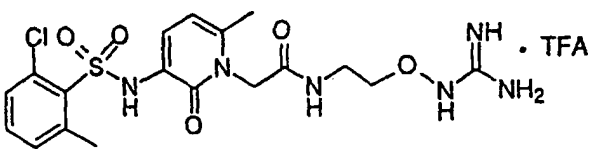
3-(2-Fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0215] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Fluorbenzolsulfonylchlorid (0,020 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,27 (m, 2H), 6,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,29 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_6O_5SF$: 441,5 (M + H). Gefunden: 441,1.

Beispiel 54

3-(2-Chlor-6-methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

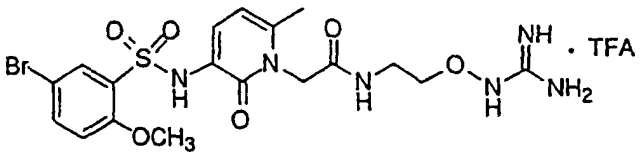


[0216] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Chlor-6-methylbenzolsulfonylchlorid (0,022 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,4

Hz), 7,74 (br s, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{23}N_6O_5SCl$: 471,0 (M + H). Gefunden: 471,1.

Beispiel 55

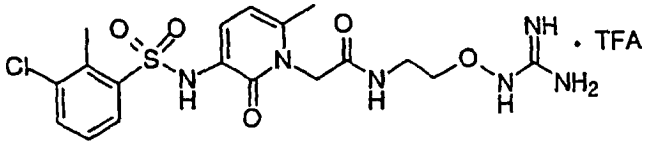
3-(3-Brom-6-methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0217] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 5-Brom-2-methoxybenzolsulfonylchlorid (0,029 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,79 (m, 2H), 7,68 (br s, 4H), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,65 (s, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{23}N_6O_6SBr$: 533,0 (M + H). Gefunden: 533,0.

Beispiel 56

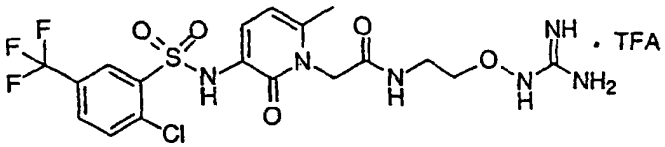
3-(3-Chlor-2-methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0218] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Chlor-2-methylbenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 0,8 Hz), 7,69 (m, 5H), 7,33 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{23}N_6O_5SCl$: 471,0 (M + H). Gefunden: 471,1.

Beispiel 57

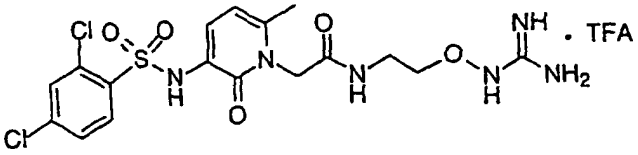
3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0219] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Chlor-5-(trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid (0,027 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,69 (br s, 4H), 7,32 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,64 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{20}N_6O_5SClF_3$: 525,0 (M + H). Gefunden: 525,1.

Beispiel 58

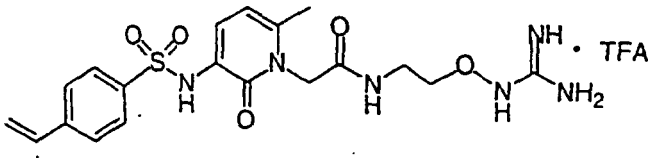
3-(2,4-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0220] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,69 (br s, 4H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,37 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$: 491,4 (M). Gefunden: 491,1.

Beispiel 59

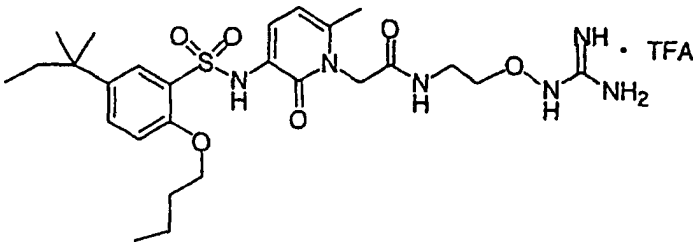
3-(4-Vinylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0221] Die Titelverbindung wurde ausgehend von p-Styrolsulfonylchlorid (0,021 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,71 (br s, 4H), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 17,7 Hz, 11,0 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,99 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,44 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{24}N_6O_5S$: 449,6 (M + H). Gefunden: 449,2.

Beispiel 60

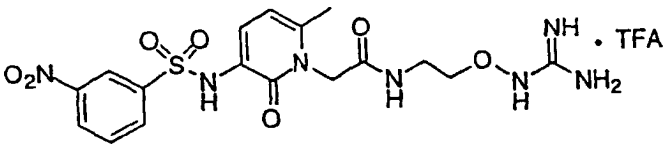
3-(2-Butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0222] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-(n-Butoxy)-5-(2'-isopentyl)benzolsulfonylchlorid (0,033 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (brd s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (m, 5H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,66 (s, 2H), 4,01 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 0,94 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,55 (t, 3H, J = 7,3 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{26}H_{40}N_6O_6S$: 565,8 (M + H). Gefunden: 565,2.

Beispiel 61

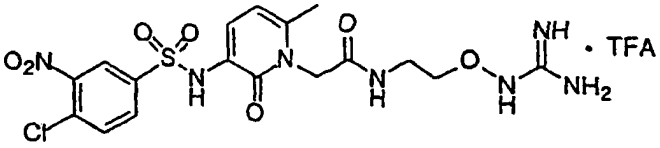
3-(3-Nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0223] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid (0,022 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (br s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 8,56 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 1,4 Hz), 8,34 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,81 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (br s, 4H), 7,34 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_7O_7S$. 468,2 (M + H). Gefunden: 469,2.

Beispiel 62

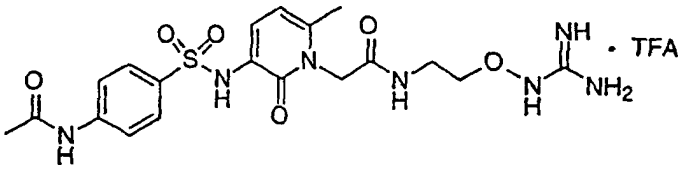
3-(4-Chlor-3-nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0224] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Chlor-3-nitrobenzolsulfonylchlorid (0,026 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,3 8 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (br s, 4H), 7,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,58 (br s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,38 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_7O_7SCl$: 502,0 (M + H). Gefunden: 502,1.

Beispiel 63

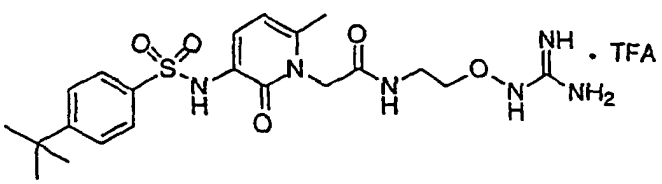
3-(4-Methylcarbonylaminophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0225] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-(Acetylamino)benzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (br s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 (br s, 4H), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{25}N_7O_6S$: 480,2 (M + H). Gefunden: 480,2.

Beispiel 64

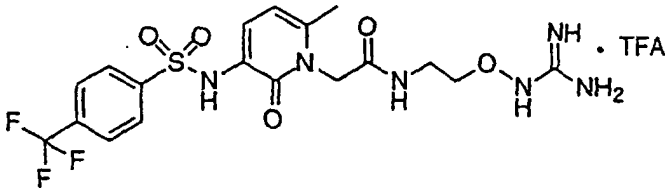
3-(4-tert-Butylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0226] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-(tert-Butyl)benzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,79 (d, 2H, 8,5 Hz), 7,65 (br s, 4H), 7,56 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{21}H_{30}N_6O_5S$: 479,3 (M + H). Gefunden: 479,2.

Beispiel 65

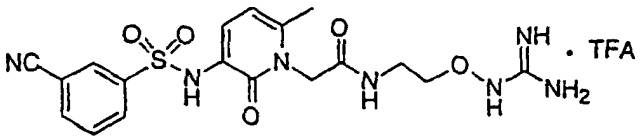
3-(4-Trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0227] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-(Trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,69 (br s, 4H), 7,31 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI Berechnet für $C_{18}H_{21}N_6O_5SF_3$: 491,2 (M + H). Gefunden: 491,2.

Beispiel 66

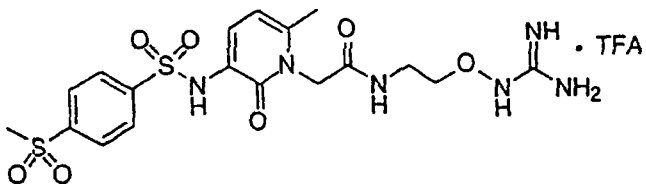
3-(3-Cyanophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0228] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (0,020 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,27 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 1,6 Hz), 7,72 (m, 5H), 7,33 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,59 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,38 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{21}N_7O_5S$: 448,2 (M + H). Gefunden: 449,2.

Beispiel 67

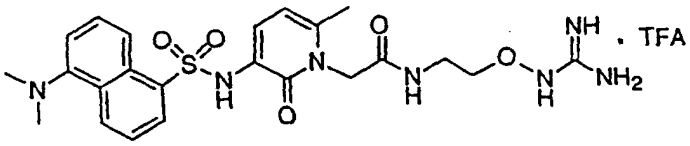
3-(4-Methylsulfonylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0229] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylchlorid (0,024 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,40 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 8,06 (s, 4H), 7,66 (br s, 4H), 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{24}N_6O_7S_2$: 501,2 (M + H). Gefunden: 501,1.

Beispiel 68

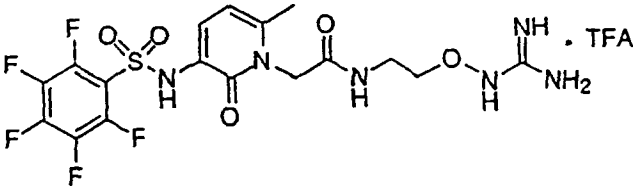
3-Dansylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0230] Die Titelverbindung wurde ausgehend von Dansylchlorid (0,027 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,20 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,75 (br s, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,15 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{23}H_{29}N_7O_5S$: 516,7 (M + H). Gefunden: 516,2.

Beispiel 69

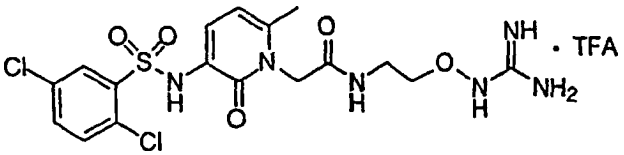
3-(Pentafluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0231] Die Titelverbindung wurde ausgehend von Pentafluorbenzolsulfonylchlorid (0,028 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,68 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,33 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{16}H_{17}N_6O_5SF_5$: 513,5 (M + H). Gefunden: 513,1.

Beispiel 70

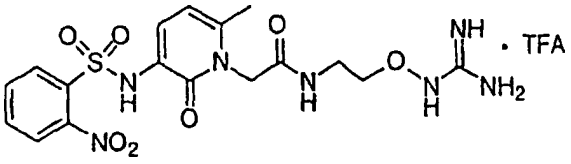
3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0232] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,70 (m, 6H), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,65 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$: 491,0 (M + H). Gefunden: 491,1.

Beispiel 71

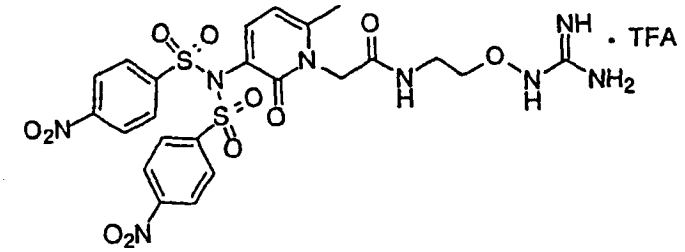
3-(2-Nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0233] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 1,7 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz), 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,26 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, 0,8 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,31 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{21}N_7O_7S$: 468,5 (M + H). Gefunden: 468,1.

Beispiel 72

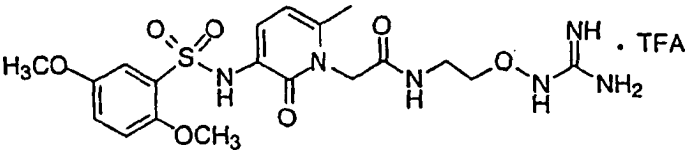
3-Di(4-nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0234] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (0,022 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,43 (d, 4H, J = 8,9 Hz), 8,12 (d, 4H, J = 8,9 Hz), 7,84 (m, 4H), 7,60 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{23}H_{24}N_8O_{11}S_2$: 653,6 (M + H). Gefunden: 653,1.

Beispiel 73

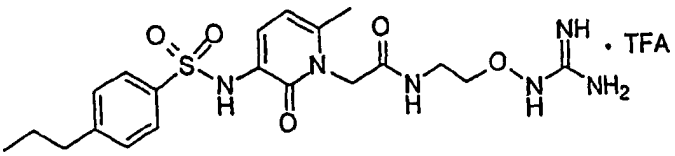
3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0235] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,73 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_7S$: 483,6 (M + H). Gefunden: 483,1.

Beispiel 74

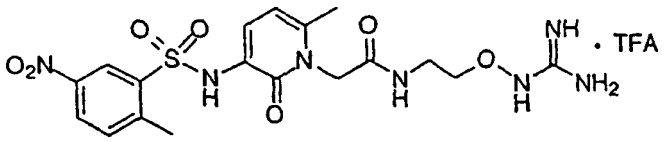
3-(4-Propylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0236] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-n-Propylbenzolsulfonylchlorid (0,022 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 6,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,63 (Sextett, 2H, J = 7,5 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{28}N_6O_5S$: 465,6 (M + H). Gefunden: 465,2.

Beispiel 75

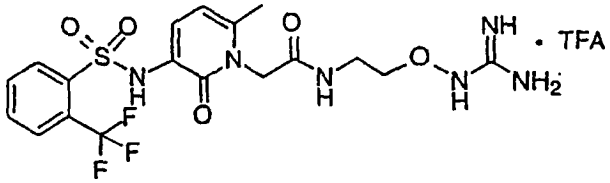
3-(2-Methyl-5-nitrophenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0237] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Methyl-5-nitrobenzolsulfonylchlorid (0,024 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,38 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 7,77 (br s, 4H), 7,65 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,32 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{23}N_7O_7S$: 482,5 (M + H). Gefunden: 482,1.

Beispiel 76

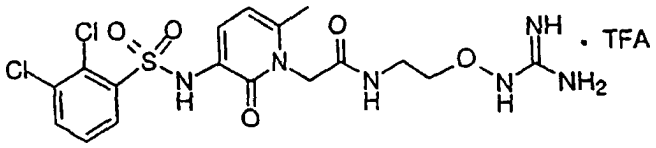
3-(2-Trifluormethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0238] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-(Trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 8,15 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (br s, 4H), 7,28 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{21}N_6O_5SF_3$: 491,5 (M + H). Gefunden: 491,1.

Beispiel 77

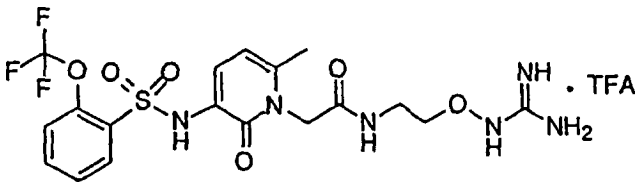
3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0239] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2,3-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,09 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 1,3 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 1,3 Hz), 7,77 (br s, 4H), 7,50 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}N_{20}N_6O_5SCl_2$: 491,0 (M + H). Gefunden: 491,1.

Beispiel 78

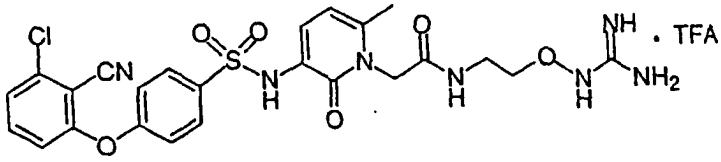
3-(2-Trifluormethoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0240] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 1,6 Hz), 7,75 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{21}N_6O_6SF_3$: 507,5 (M + H). Gefunden: 507,1.

Beispiel 79

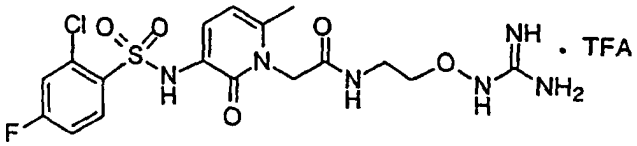
3-(4-(3-Chlor-2-cyanophenoxy)phenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0241] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-(3-Chlor-2-cyanophenoxy)benzolsulfonylchlorid (0,032 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 7,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,72 (m, 5H), 7,57 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,34 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{24}H_{24}N_7O_6SCl$: 574,0 (M + H). Gefunden: 574,1.

Beispiel 80

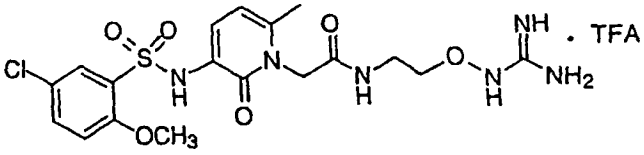
3-(2-Chlor-4-fluorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0242] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Chlor-4-fluorbenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 5,9 Hz), 7,69 (m, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,37 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SClF$: 475,0 (M + H). Gefunden: 475,1.

Beispiel 81

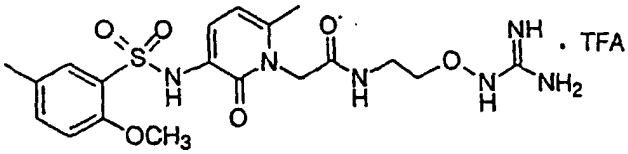
3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0243] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 5-Chlor-2-methoxybenzolsulfonylchlorid (0,025 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,68 (m, 6H), 7,23 (m, 2H), 6,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,65 (s, 2H), 3,79 (m, 5H), 3,38 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{18}H_{23}N_6O_6SCl$: 487,0 (M + H). Gefunden: 487,1.

Beispiel 82

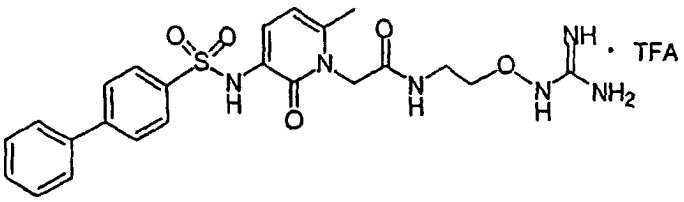
3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0244] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-Methoxy-5-methylbenzolsulfonylchlorid (0,023 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,68 (br s, 4H), 7,58 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,65 (s, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_6S$: 467,6 (M + H). Gefunden: 467,1.

Beispiel 83

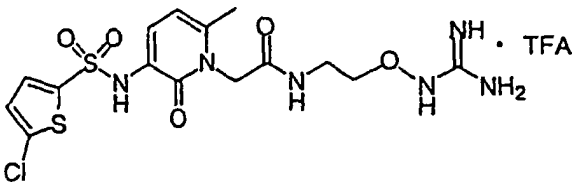
3-(4-Phenylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0245] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Phenylbenzolsulfonylchlorid (0,026 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,71 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{23}H_{26}N_6O_5S$: 499,6 (M + H). Gefunden: 499,2.

Beispiel 84

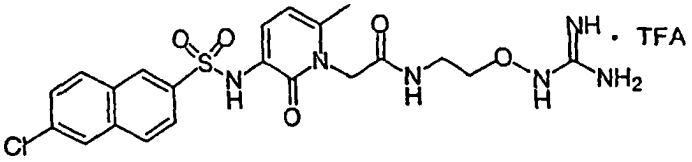
3-(5-Chlorthiophen-2-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0246] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-sulfonylchlorid (0,023 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,67 (br s, 4H), 7,46 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 6,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,64 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{15}H_{19}N_6O_5S_2Cl$: 463,0 (M + H). Gefunden: 463,1.

Beispiel 85

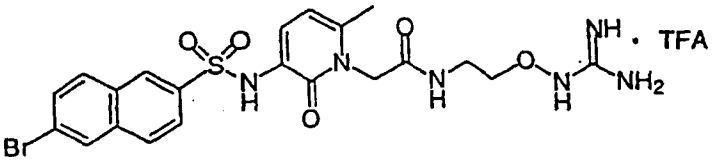
3-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0247] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-(6-Chlor)naphthalinsulfonylchlorid (0,026 g, 0,10 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,17 (m, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz), 7,68 (m, 5H), 7,32 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{21}H_{23}N_6O_5SCl$: 507,0 (M + H). Gefunden: 507,1.

Beispiel 86

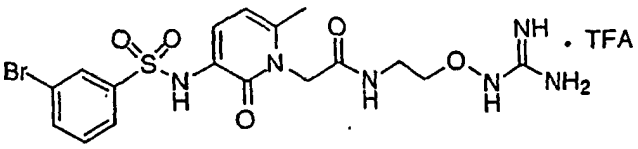
3-(6-Bromnaphthalin-2-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0248] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-(6-Brom)naphthalinsulfonylchlorid (0,033 g, 0,11 mmol) wie in Beispiel 35 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 1,8 Hz), 7,66 (br s, 4H), 7,32 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{21}H_{23}N_6O_5SBr$: 553,0 (M + H). Gefunden: 553,0.

Beispiel 87

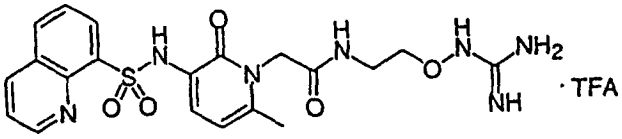
3-(3-Bromphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0249] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 3-Brombenzolsulfonylchlorid (0,128 g, 0,501 mmol) wie in Beispiel 2 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,22 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,69 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,31 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_6O_5SBr$: 501,5 (M + H). Gefunden: 501,3.

Beispiel 88

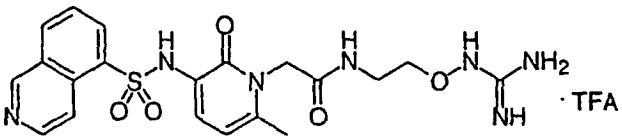
3-(Chinolin-8-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0250] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 30 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 9,06–9,05 (m, 1H), 8,40–8,37 (m, 2H), 8,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,68–7,59 (m, 3H), 6,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,34–3,33 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{23}SO_5N_7$: 474,4 (M + H); Gefunden: 474,3.

Beispiel 89

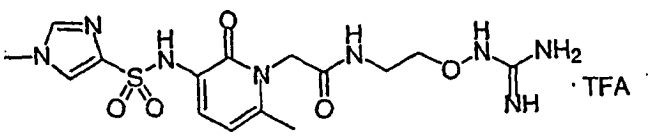
3-(Chinolin-5-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0251] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 30 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 9,32 (br s, 1H), 8,62–8,30 (m, 4H), 7,73–7,70 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 6,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{23}SO_5N_7$: 474,4 (M + H); Gefunden: 474,3.

Beispiel 90

3-(1-Methylimidazol-4-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

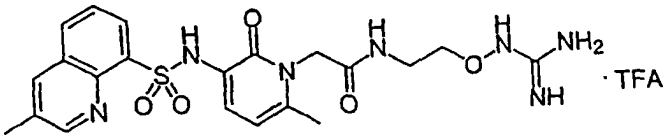


[0252] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 30 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 7,73 (br s, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,37–6,35 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,86 (bs, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{15}H_{22}SO_5N_8$: 427,4 (M + H); Gefunden:

427,4.

Beispiel 91

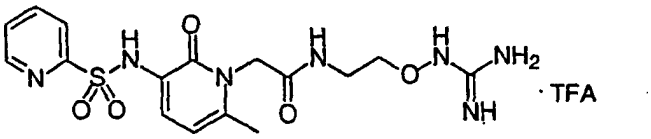
3-(3-Methylchinolin-8-sulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0253] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 30 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,17–8,16 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 1,3, 7,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{21}H_{26}SO_5N_7$: 488,5 (M + H). Gefunden: 488,5.

Beispiel 92

3-(2-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. 3-(2-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

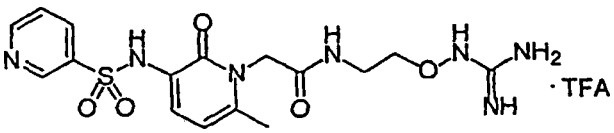
[0254] In eine gerührte Reaktionsmischung aus 2-Mercaptopyridin (500 mg, 4,5 mmol) und 1 N HCl (5 ml) bei 0°C wurde Chlorgas für 1 Std. eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid (3 × 50 ml) extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um ein klares Öl zu liefern, das sofort verwendet wurde. N,N-Dimethylaminopyridin (200 mg) wird zu einer gerührten Reaktionsmischung von 2-Pyridinsulfonylchlorid (50 mg, 0,178 mmol) und 3-Amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[3-(guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]}-2-pyridinon (78 mg, 0,162 mmol}, wie hergestellt in Schritt 3 von Beispiel 30, in Methylenchlorid (2 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Std. gerührt, im Vakuum konzentriert und auf Silicagel-Säulenchromatographie (4% Methanol/96% Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (34 mg, 30% Ausbeute). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{26}H_{37}SO_9N_7$: 624,6 (M + H). Gefunden: 624,1.

2. 3-(2-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0255] Zu einer gerührten Reaktionsmischung von 3-(2-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (34 mg, 0,055 mmol) in Methylenchlorid (1 ml) wurde Trifluoressigsäure (0,5 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Std. gerührt und wurde auf einer Waters Sep-Pak (2 g) gereinigt (10% Methanol/89% Methylenchlorid, 1% Trifluoressigsäure), um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu liefern (9 mg, 39% Ausbeute). ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57–7,49 (m, 2H), 6,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{16}H_{21}SO_5N_7$: 424,4 (M + H): Gefunden: 424,1.

Beispiel 93

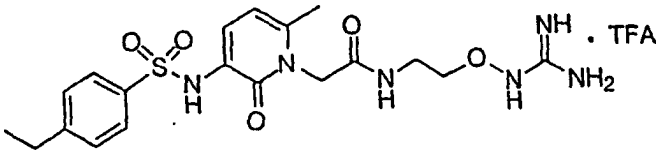
3-(3-Pyridinylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0256] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 92 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 8,92 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57–7,49 (m, 2H), 6,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,9 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{16}H_{21}SO_5N_7$: 424,4 (M + H); Gefunden: 424,1.

Beispiel 94

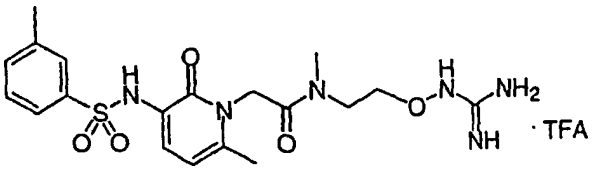
3-(4-Ethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0257] Die Titelverbindung wurde ausgehend von 4-Ethylbenzolsulfonylchlorid (0,102 g, 0,498 mmol) wie in Beispiel 2 hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, 0,5 Hz), 4,71 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 5,1 Hz, 2,68 (q, 2H), J = 7,6 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, J = 7,6 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{25}N_6O_5S$: 450,5 (M + H). Gefunden: 451,2.

Beispiel 95

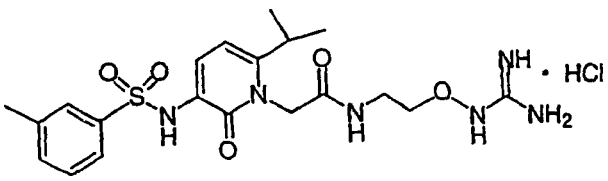
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)-N-methylaminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0258] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung der Verfahren in den Schritten 6–10 von Beispiel 1 und den Schritten 5 & 6 von Beispiel 2 aus 2-(Methylamino)ethanol hergestellt. ^{1}H-NMR (300 Hz, CD_3OD) δ 7,65 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 5,04–5,01 (m, 2H), 3,97–3,92 (m, 2H), 3,69–3,63 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}SO_5N_6$: 451,4 (M + H). Gefunden: 451,4.

Beispiel 96

3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid



1. 3-Cyano-6-isopropyl-2-(1H)-pyridinon:

[0259] Eine Lösung von 3-Cyano-6-methyl-2(1H)-pyridinon (10,0 g, 74,6 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) wurde unter Stickstoff auf –78°C abgekühlt und langsam mit Lithiumdiisopropylamidlösung (40 ml mit 1,4 M und 85 ml mit 2,0 M, 226 mmol insgesamt) über Spritze umgesetzt. Nach Erwärmen auf 0°C und 2 Stunden Rühren wurde Methyliodid (10 ml, 160 mmol) zugegeben und die Reaktion 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktion wurde in 0,67 N NaOH (300 ml) gegossen, die Phasen getrennt, die wäßrige Schicht mit Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Schichten mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Schichten wurden mit 6 N HCl auf pH 4 angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert, und die Methylenchloridschicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Methylenchlorid:Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben (2,15 g, 18%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,25 (br s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,00 (Septett, 1H, J = 7,0 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). Ebenfalls aus der Säule gewonnen wurde das monomethylierte Nebenprodukt 3-Cyano-6-ethyl-2(1H)pyridinon (5,50 g, 50%), das verwendet wurde, um die Titelverbindung in Beispiel 97 herzustellen. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 1,6 Hz), 6,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,76 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

2. 3-Carboxy-6-isopropyl-2(1H)-pyridinon:

[0260] 3-Cyano-6-isopropyl-2(1H)-pyridinon (2,92 g, 18,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde in heißer 50 Vol.-% Schwefelsäure (45 ml) gelöst und für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung in 200 ml Eiswasser gegossen und der resultierende Niederschlag durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, dann luft- und vakuumgetrocknet, um die Titelverbindung (2,83 g, 87%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,67 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 1,6 Hz), 3,02 (Septett, 1H, J = 6,9 Hz), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

3. 3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-isopropyl-2(1H)-pyridinon:

[0261] 3-Carboxy-6-isopropyl-2(1H)-pyridinon (2,82 g, 15,6 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Diphenylphosphorylazid (3,50 ml, 16,2 mmol) und Triethylamin (2,30 ml, 16,5 mmol) wurden in 1,4-Dioxan (100 ml) für 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Benzylalkohol (1,65 ml, 15,9 mmol) und zusätzliches Triethylamin (2,40 ml, 17,2 mmol) wurden zugegeben und die Reaktion für weitere 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Konzentrieren der Reaktionsmischung im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit pH 1-Salzlösung, gesättigtem $NaHCO_3$ und pH 7-Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das eingedampfte Filtrat wurde dann durch Flashsäulenchromatographie (Gradientenelution, 10% bis 25% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, was die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff ergab (1,10 g, 25%). ^{1}H-NMR (J300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,61 (br s, 1H), 8,05 (br d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,21 (s, 2H), 2,80 (Septett, 1H, J = 6,9 Hz), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

4. 3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-isopropyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon:

[0262] 3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-isopropyl-2(1H)-pyridinon (1,10 g, 3,84 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Eine 1,0 M Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in Hexanen (4,2 ml, 4,2 mmol) wurde über Spritze zugegeben und die Reaktion für eine Stunde gerührt. tert-Butylbromacetat (0,70 ml, 4,3 mmol) wurde dann über Spritze zugegeben und die Reaktion bei Umgebungstemperatur für 16 Stunden gerührt. Nach Konzentration im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan:Ethylacetat) gereinigt, was die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl ergab (1,38 g, 90%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (br d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,15 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,19 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentisinsäure-Matrix) Berechnet für $C_{22}H_{28}N_2O_5$: 423,2 (M + Na). Gefunden: 423,6.

5. 3 Amino-6-isopropyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon:

[0263] 3-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-isopropyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (1,35, 3,37 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 10% Palladium(0) auf Aktivkohle (0,12 g) wurden in Methanol (50 ml) gelöst, entgast, mit Stickstoff rückbefüllt und unter Wasserstoffgas bei Umgebungsdruck und -temperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann durch Celite filtriert und das Filtrat ein-

gedampft, was die Titelverbindung als ein goldenes Öl ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

6. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon:

[0264] 3-Amino-6-isopropyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (angenommen 3,37 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und N-Methylmorpholin (1,0 ml, 9,1 mmol) wurden in Methylenchlorid (20 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von m-Toluolsulfonylchlorid (0,67 g, 3,5 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktion bei Umgebungstemperatur für 16 Stunden gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde das Rohprodukt in Methylenchlorid gelöst, mit 10% wäßriger Zitronensäure, gesättigtem $NaHCO_3$ und Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das eingedampfte Filtrat ergab die Titelverbindung (1,24 g, 88%) als einen gelbbraunen Feststoff.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (m, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 (m, 2H), 6,08 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,69 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

7. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-(carboxymethyl)-2-pyridinon:

[0265] 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-(tert-butoxycarbonylmethyl)-2-pyridinon (1,24 g, 2,95 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde in Methylenchlorid (20 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (8 ml) bei Umgebungstemperatur für 2 Stunden umgesetzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde das Rohprodukt in Methylenchlorid gelöst, mit pH 7-Puffer und Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Eindampfen des Filtrats ergab die Titelverbindung (0,72 g, 67%) als einen hellgelben Feststoff. Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_5S$: 365,4 (M + H). Gefunden: 365,1.

8.
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(guanidinyloxyethyl)aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon:

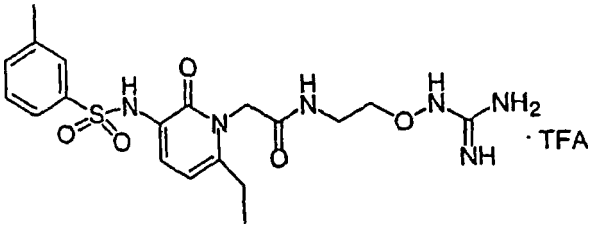
[0266] 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-(carboxymethyl)-2-pyridinon (0,71 g, 1,95 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Castro-Reagens (BOP, 0,905 g, 2,05 mmol) und [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxyguanidin (0,710 g, 2,00 mmol), wie hergestellt in Schritt 4 von Beispiel 2, wurden in Methylenchlorid (40 ml) gelöst und mit Triethylamin (0,75 ml, 5,4 mmol) bei Umgebungstemperatur für 3 Tage umgesetzt. Nach Konzentration im Vakuum wurde das Rohprodukt in Methylenchlorid gelöst, mit 10% wäßriger Zitronensäure, gesättigtem $NaHCO_3$ und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das eingedampfte Filtrat wurde durch Flashsäulenchromatographie (5% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, was die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff ergab (0,70 g, 54%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,34 (br t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,67 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,34 (m, 2H), 6,06 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,58 (dd, 2H, J = 8,8 Hz, 5,0 Hz), 2,86 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

9. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-{2-(guanidinyloxyethyl)aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon-Hydrochlorid:

[0267]
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(guanidinyloxyethyl)aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon (0,70 g, 1,05 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (5 ml) bei Umgebungstemperatur für 2,5 Stunden umgesetzt. Das eingedampfte Rohprodukt wurde aus Acetonitril/Wasser lyophilisiert, durch Flashsäulenchromatographie (Gradientenelution, 10% bis 20% Methanol in Methylenchlorid, gesättigt mit gasförmigem Ammoniak) gereinigt und aus 4 N HCl in Ethanol (20 ml) eingedampft, was die Titelverbindung als einen weißen Feststoff ergab (0,36 g, 68%). ^{1}H-NMR (340 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (br s, 1H), 9,34 (brd s, 1H), 8,49 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,65 (m, 6H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,69 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,38 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{28}N_6O_5S$: 465,5 (M + H). Gefunden: 465,1.

Beispiel 97

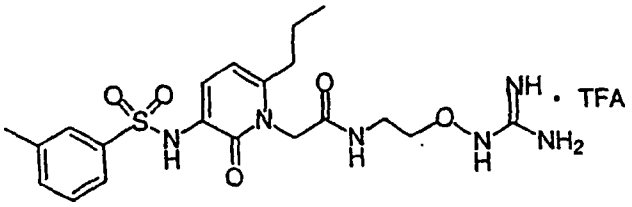
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-ethyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0268] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 96 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (br s, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_5S$: 451,2 (M + H), 473,2 (M + Na); Gefunden: 451,1, 473,0.

Beispiel 98

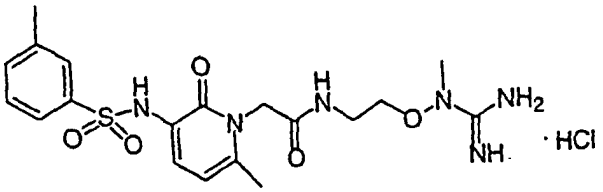
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-propyl-1-[2-(guanidinyloxyethyl)aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0269] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 96 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,48 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,91 (br s, 4H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,81 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,50 (Sextett, 2H, J = 7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{28}N_6O_5S$: 465,5 (M + H). Gefunden: 465,1.

Beispiel 99

3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid

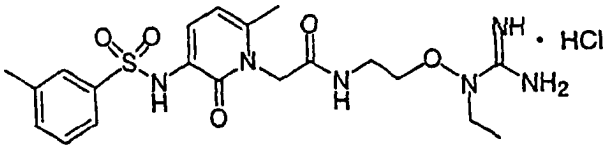


[0270] Eine Lösung von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid (0,2 g, 0,42 mmol), wie hergestellt in Schritt 5 von Beispiel 5, in N,N-Dimethylformamid (6 ml) wurde mit Natriumbicarbonat (0,78 g, 9,2 mmol) behandelt, gefolgt von Methyliodid (0,32 ml, 5 mmol), und bei Raumtemperatur für 2,5 h rührengelassen. Die Reaktionsmischung wurde unter hohem Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde mit Salzlösung behandelt und mit 1 M HCl auf pH 1 eingestellt. Das unlösliche Material wurde durch Filtration gesammelt. Die wäßrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert (5×). Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte wurden mit gesättigtem Natriumbicarbonat extrahiert (2×). Die vereinigten wäßrigen Bicarbonat-Extrakte wurden mit 1 M HCl auf pH 1 eingestellt. Das unlösliche Material wurde durch Filtration gesammelt und mit den vorherigen Feststoffen aus der Behandlung mit saurer Salzlösung vereinigt. Die Feststoffe wurden unter hohem Vakuum über Nacht getrocknet, dann mit Methanol behandelt und filtriert, um unlösliche Substanzen zu entfernen. Eindampfen des Filtrats ergab die Titelverbin-

dung als einen weißen Feststoff (154 mg, 75%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,85 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 4H), 7,61–7,66 (m, 2H), 7,39–7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 3,91 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_5S$: 451 (M + H). Gefunden: 451,2. MS-MS vom 451,2-Peak ergab 408,9 (M – C(=NH)NH).

Beispiel 100

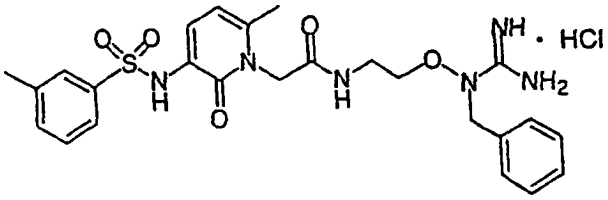
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-ethylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid



[0271] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 99 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (br s, 1H), 8,55 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 7,95 (br s, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,87 (br t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,66 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,09 (t, 3H, J = 6,9 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{28}N_6O_5S$: 465,5 (M + H). Gefunden: 465,1. MS-MS vom 465,1-Peak ergab 423,0 (M – C(=NH)NH).

Beispiel 101

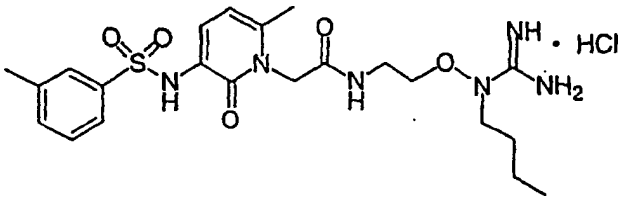
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-benzylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid



[0272] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 99 analogen Art und Weise hergestellt. Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{25}H_{30}N_6O_5S$: 527,6 (M + H). Gefunden: 527,0. MS-MS vom 527,0-Peak ergab 485,0 (M – C(=NH)NH).

Beispiel 102

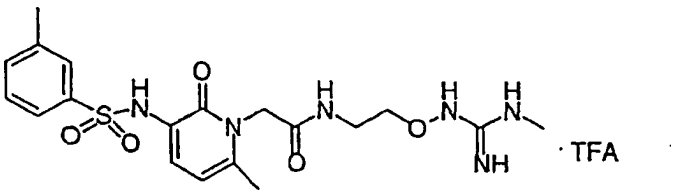
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-butylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid



[0273] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 49 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,70 (s, 2H), 3,58 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{22}H_{32}N_6O_5S$: 493,6 (M + H). Gefunden: 493,3. MS-MS vom 493,3-Peak ergab 452,0 (M – C(=NH)NH).

Beispiel 103

3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



1. [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(benzyloxycarbonylamino)ethoxy-N-methylguanidin

[0274] Zu einer Lösung von [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(benzyloxycarbonylamino)ethoxyguanidin (905 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt in Schritt 3 von Beispiel 2, Methanol (121 µl, 3,0 mmol) und Triphenylphosphin (790 mg, 3,0 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) wurde Diethylazodicarboxylat (520 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (50 ml) wurde zugegeben, mit gesättigtem $NaHCO_3$ (40 ml), Salzlösung (2 × 40 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (0–4% Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (385 mg, 41%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (m, 5H), 5,30 (br s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

2. (N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxy-N-methylguanidin

[0275] Eine Mischung von [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-(benzyloxycarbonylamino)ethoxy-N-methylguanidin (700 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 10% Pd/C (70 mg) in Methanol (20 ml) und Chloroform (5 ml) wurde unter Wasserstoff (Ballon) für 1 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt, das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (95:5 Methylenchlorid:Methanol, gesättigt mit Ammoniak) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (250 mg, 50%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,14 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

3.
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon

[0276] Zu einer Lösung von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-carboxymethyl-2-pyridinon (253 mg, 0,75 mmol), wie hergestellt in Schritt 2 von Beispiel 5, [N,N'-Di(tert-butoxycarbonyl)]-2-aminoethoxy-N-methylguanidin (250 mg, 0,75 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Diisopropylethylamin (180 µl, 1,0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Castro-Reagens (BOP) (355 mg, 0,8 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ethylacetat (50 ml) wurde zugegeben, mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 20 ml), 10% Zitronensäure (2 × 20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand zweimal durch Säulenchromatographie (2:1 Ethylacetat:Hexan; dann 2% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (380 mg, 78%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,46 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

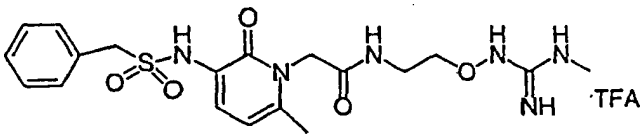
4. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat

[0277] Eine Mischung von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[N,N'-di(tert-butoxycarbonyl)]-[2-(N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]}-2-pyridinon (370 mg, 0,57 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Trifluoressigsäure (2 ml) in Methylenchlorid (3 ml) wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak (10 g, 10% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (310 mg, 96%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,43 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (br s, 2H), 7,66

(s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,35 (q, 2H, J = 5,4 Hz), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{19}H_{26}SN_6O_5$: 451,0 (M + H). Gefunden: 451,1. MS-MS vom 451,1-Peak ergab 394,9 (M – C(=NH)NCH_3).

Beispiel 104

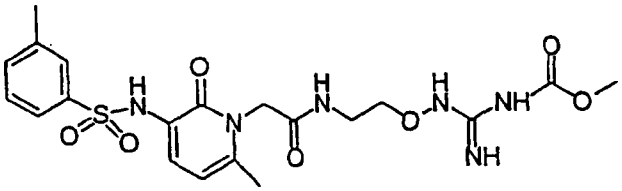
3-(Benzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Trifluoracetat



[0278] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 103 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $C_{19}H_{26}N_6O_5S$: 451,2 (M + H), 473,2 (M + Na). Gefunden: 451,4, 473,5. MS-MS vom 451,4-Peak ergab 394,9 (M – C(=NH)NCH_3).

Beispiel 105

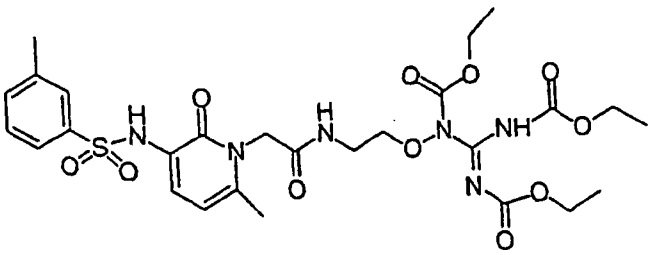
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N-methoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon



[0279] Eine Suspension von 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid (0,2 g, 0,42 mmol), wie hergestellt in Schritt 5 von Beispiel 5, in Acetonitril (10 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0,08 ml, 0,46 mmol) und Dimethylpyrocarbonat (0,05 ml, 0,46 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht rührengelassen. Ein zusätzliches Lösemittel, N,N-Dimethylformamid (5 ml), wurde zugegeben, um Lösung zu bewirken. Zusätzliches Dimethylpyrocarbonat (0,30 ml, 2,76 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter hohem Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde auf einer Silicagelsäule (5 g Sep-Pak) unter Verwendung von 4% Methanol in Methylenchlorid als Elutionslösemittel gereinigt, um 0,071 g (29% Ausbeute) gewünschtes Produkt als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60–7,67 (m, 2H), 7,38–7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 6,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,27–3,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{20}H_{26}N_6O_7S$: 495 (M + H). Gefunden: 495,0.

Beispiel 106

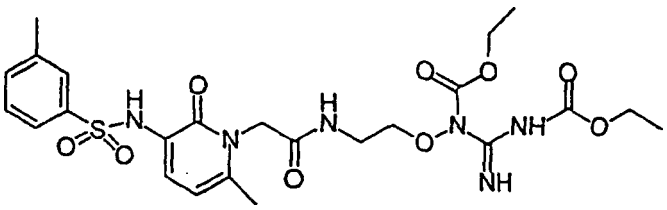
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N,N',N''-triethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon



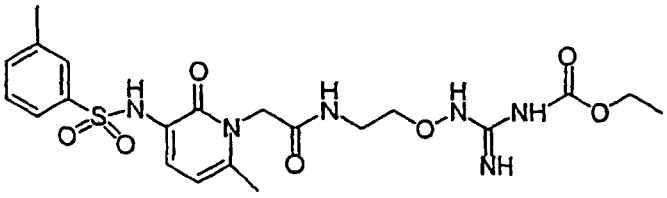
[0280] Zu einer Lösung von 3-(3-Methylphenyl)sulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid (237 mg, 0,5 mmol), wie hergestellt in Schritt 5 von Beispiel 5, und N,N'-Diisopropylethylamin (180 µl, 1,0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Diethylpyrocarbonat (150 µl, 1,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Das N,N-Dimethylformamid wurde unter hohem Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml) gelöst, mit 10% Zitronensäure (2 × 20 ml), Salzlösung (20 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Waters Sep-Pak gereinigt (10 g, 30–40% Ethylacetat in Methylenchlorid), um die Titelverbindung als eine weißen Feststoff zu ergeben (210 mg, 65%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,70–5,00 (m, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{27}H_{36}N_6O_{11}S$: 653,0 (M + H). Gefunden: 653,0.

Beispiel 107

3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N,N'-diethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon



und 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N-ethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon

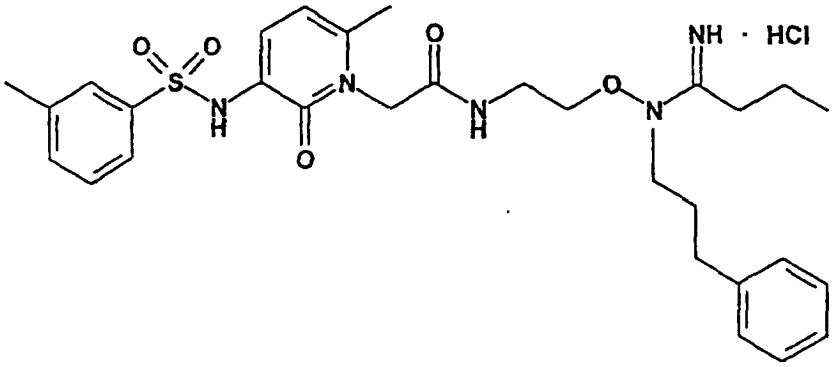


[0281] Zu einer Lösung von 3-(3-Methylphenyl)sulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon-Hydrochlorid (475 mg, 1,0 mmol), wie hergestellt in Schritt 5 von Beispiel 5, und N-Methylmorpholin (220 µl, 2,0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde Diethylpyrocarbonat (150 µl, 1,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Das N,N-Dimethylformamid wurde unter hohem Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml) gelöst, mit 10% Zitronensäure (2 × 20 ml), Salzlösung (20 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels wurde der Rückstand mit Water Sep-Pak gereinigt (10 g, 30–40% Ethylacetat in Methylenchlorid, dann 25% Methanol in Methylenchlorid), um 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N,N'-diethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon als einen weißen Feststoff zu ergeben (320 mg, 55%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (m, 1H),

7,60 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 + 4,67 (m, 2H), 4,40 (g, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,36 + 3,91 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechnet für $C_{24}H_{32}N_6O_9S$: 581,2 (M + H); Gefunden: 581,0. 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-(N-ethoxycarbonyl)guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon als ein weißer Feststoff (80 mg, 16%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 6,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,67 (br s, 2H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechn. für $C_{21}H_{28}N_6O_7S$: 504,1 (M + H): Gefunden: 509,1.

Beispiel 108

3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[2-N"-(3-phenylpropyl)guanidinooxyethyl]aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon-Hydrochlorid



[0282] Die Titelverbindung wurde in einer zu Beispiel 99 analogen Art und Weise hergestellt. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,65 (t, 1H, J = 5 Hz), 8,03 (br s, 3H), 7,78 (br s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,26 (m, 10H), 6,07 (m, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,89 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,71 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,58 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (m, 2H). Massenspektrum (LCMS, ESI) Berechn. für $C_{27}H_{34}N_6O_5S$: 555,0 (M + H). Gefunden: 555,1. MS-MS vom 555,1-Peak ergaben 513,0 (M – C(=NH)NH).

Beispiel 109

Tablettenherstellung

[0283] Tabletten, die 25,0, 50,0 bzw. 100,0 mg der folgenden aktiven Verbindungen enthalten, werden hergestellt, wie unten veranschaulicht:

a. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(3-guanidinooxypropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon; und
b. 3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon

TABLETTE FÜR DOSEN, DIE 25–100 MG DER AKTIVEN VERBINDUNG ENTHALTEN

	Menge-mg		
Aktive Verbindung	25,0	50,0	100,00
Mikrokristalline Cellulose	37,25	100,0	200,0
Modifizierte Lebensmittelmaisstärke	37,25	4,25	8,5
Magnesiumstearat	0,50	0,75	1,5

[0284] Die aktive Verbindung, die Cellulose und ein Teil der Maisstärke werden alle vermischt und zu 10% Maisstärkepaste granuliert. Die resultierende Granulation wird gesiebt, getrocknet und mit dem Rest der Maisstärke und dem Magnesiumstearat vermischt. Die resultierende Granulation wird dann zu Tabletten verpresst, die 25,0, 50,0 bzw. 100,0 mg aktiven Inhaltsstoff pro Tablette enthalten.

Beispiel 110

Herstellung einer intravenösen Lösung

[0285] Eine intravenöse Dosierungsform der oben angegebenen aktiven Verbindungen wird wie folgt hergestellt:

Aktive Verbindung	0,5–10,0 mg
Natriumcitrat	5–50 mg
Zitronensäure	1–15 mg
Natriumchlorid	1–8 mg
Wasser für Injektion (USP)	q.s. auf 1 ml

[0286] Unter Verwendung der obigen Mengen wird die aktive Verbindung bei Raumtemperatur in einer zuvor hergestellten Lösung von Natriumchlorid, Zitronensäure und Natriumcitrat in Wasser für Injektion (USP, siehe Seite 1636 von United States Pharmacopeia/National Formulary for 1995, veröffentlicht von United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994)) gelöst.

Beispiel 111

In-vitro-Hemmung gereinigter Enzyme

[0287] Reagentien: Alle Puffersalze wurden erhalten von Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) und hatten die höchste erhältliche Reinheit. Die Enzymsubstrate, N-Benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid (Sigma B7632), N-Benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid-Hydrochlorid (Sigma B2291), N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilid (Sigma T6140), N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid (Sigma 57388) und N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid (Sigma C7271) wurden von Sigma erhalten. N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilid (BACHEM L-1720) und N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilid (BACHEM L-1770) wurden von BACHEM (King of Prussia, PA) erhalten.

[0288] Menschliches α-Thrombin, menschlicher Faktor Xa und menschliches Plasmin wurden von Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana) erhalten. Rinder-α-Chymotrypsin (Sigma C4129), Rinder-Trypsin (Sigma T8642) und menschliche Nierenzellenurokinase (Sigma U5004) wurden von Sigma erhalten. Menschliche Leukozytenelastase wurde von Elastin Products (Pacific, MO) erhalten.

[0289] K_i Bestimmungen: Alle Tests beruhen auf der Fähigkeit der Testverbindung, die enzymkatalysierte Hydrolyse eines Peptid-p-nitroanilid-Substrats zu hemmen. In einer typischen K_i-Bestimmung wird Substrat in DMSO hergestellt und in einen Testpuffer hinein verdünnt, der aus 50 mM HEPES, 200 mM NaCl, pH 7,5 besteht. Die Endkonzentrationen für jedes der Substrate sind unten aufgelistet. Im allgemeinen sind die Substratkonzentrationen niedriger als der experimentell bestimmte Wert für Km. Testverbindungen werden hergestellt als eine 1,0 mg/ml-Lösung in DMSO. Verdünnungen werden hergestellt in DMSO, was 8 Endkonzentrationen liefert, die einen 200-fachen Konzentrationsbereich umfassen. Enzymlösungen werden in den Konzentrationen, die unten aufgelistet sind, in Testpuffer hergestellt.

[0290] In einer typischen K_i-Bestimmung werden in jede Vertiefung einer 96-Well-Platte 280 ml Substratlösung, 10 ml Testverbindungslösung pipettiert und die Platte bei 37°C in einem Molecular Devices Plattenablesegerät für > 15 Minuten thermisch äquilibrieren gelassen. Die Reaktionen wurden durch die Zugabe eines 10 ml-Aliquots Enzym initiiert, und der Extinktionsanstieg bei 405 nm wird für 15 Minuten aufgezeichnet. Daten, die weniger als 10% der Gesamtsubstrathydrolyse entsprachen, wurden in den Berechnungen verwendet. Das Verhältnis der Geschwindigkeit (Veränderungsrate der Extinktion als eine Funktion der Zeit) für eine Probe, die keine Testverbindung enthält, wird geteilt durch die Geschwindigkeit einer Probe, die Testverbindung enthält, und wird als eine Funktion der Testverbindungskonzentration aufgetragen. Die Daten werden an eine lineare Regression angepasst und der Wert der Steigung der Gerade berechnet. Der Umkehrwert der Steigung ist der experimentell bestimmte K_i-Wert.

[0291] Thrombin: Thrombin-Aktivität wurde bestimmt als die Fähigkeit, das Substrat N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden hergestellt bei einer Konzentration von 32 mM (32 mM << Km = 180 mM) in Testpuffer. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigtes menschliches α-Thrombin wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 15 nM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [Thrombin] = 0,5 nM, (Substrat N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilid] = 32

mM.

[0292] Faktor X [FXa): FXa-Aktivität wurde bestimmt als die Fähigkeit, das Substrat N-Benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden bei einer Konzentration von 51 mM (51 << K_m = 1,3 mM) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigter aktivierter menschlicher Faktor X wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 300 nM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [FXa] = 10 nM, [N-Benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid-Hydrochlorid] = 51 mM.

[0293] Plasmin: Plasmin-Aktivität wurde bestimmt als die Fähigkeit, das N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden bei einer Konzentration von 37 mM [37 mM << K_m = 243 mM) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigtes menschliches Plasmin wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 240 nM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [Plasmin] = 8 nM, [N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilid] = 37 mM.

[0294] Chymotrypsin: Chymotrypsin-Aktivität wurde bestimmt als die Fähigkeit, N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurde bei einer Konzentration von 14 mM (14 mM << K_m = 62 mM) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigtes Rinder-Chymotrypsin wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 81 nM verdünnt. Die Endreagenzkonzentrationen waren: [Chymotrypsin] = 2,7 nM, [N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid] = 14 mM.

[0295] Trypsin: Trypsin-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, N-Benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden hergestellt mit einer Konzentration von 13 mM (13 mM << K_m = 291 mM) in Testpuffer. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigtes Rinder-Trypsin wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 120 nM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [Trypsin] = 4 nM, [N-Benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid] = 13 mM.

[0296] Elastase: Elastase-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden mit einer Konzentration von 19 mM (19 mM << K_m = 89 mM) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigte menschliche Leukozytenelastase wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 750 nM verdünnt. Die Endreagenzkonzentrationen waren: [Elastase] = 25 nM, [N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilid] = 19 mM.

[0297] Urokinase: Urokinase-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden mit einer Konzentration von 100 mM (100 mM < K_m = 1,2 mM) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigte menschliche Nierenurokinase wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 1,2 mM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [Urokinase] = 40 nM, und [N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid] = 100 mM.

[0298] Die Ergebnisse der Verbindungen der Erfindung sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 1

Assay, K_i (nM) oder (% Inhibition bei (nM))

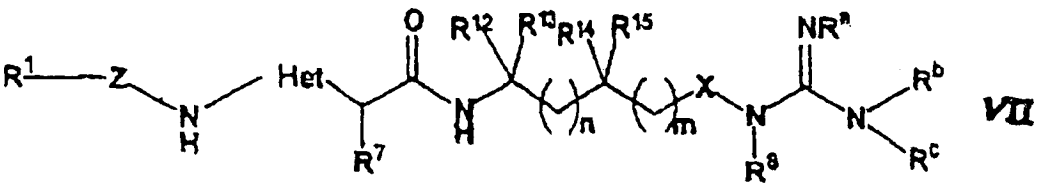
Eg. Nr.	Thrombin	FXa	Chymo.	Elastase	Plasmin	Trypsin
1	53	0@24.000	0@24.000	0@24.000	0@24.000	0@24.000
2	7,9	24.000	14.000	0@24.500	0@24.500	0@24.500
4	29	7.900		0@79.000		
5	6,0		0@24.600	0@24.600	0@24.600	0@24.600
8	43			0@56.000		0@56.000
16	2,0	2.200		0@19.000		4.000
24	2,0	2.200		0@18.000		7.600
30	61	7.600	0@23.500	0@23.500	0@23.500	0@23.500
38	51	420	0@20.000	0@20.000	0@20.000	0@20.000
55	220	2.100				2.300
71	580	8.700	0@12.000	0@12.000	0@12.000	0@12.000
85	290	1.300	0@18.000	0@18.000	0@18.000	1.600

Chymo. = Chymotrypsin

[0299] Die Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung potente und hochselektive Inhibitoren von Thrombin sind.

Patentansprüche

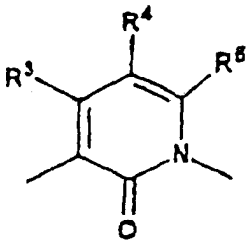
1. Verbindung mit der Formel VII:



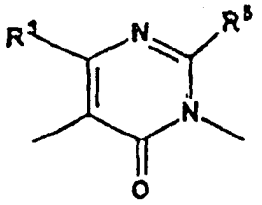
VII

oder ein Solvat, Hydrat oder pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon; wobei:
R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Aralkyl, ein Heterocyclus oder Heterocycloalkyl ist, von denen jedes optional mit 1–5 von Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{6-10}-Aryl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkoxy, C_{1-6}-Aminoalkyl, C_{1-6}-Aminoalkoxy, Amino, Mono-(C_{1-4})-alkylamino, Di-(C_{1-4})-alkylamino, C_{2-6}-Alkylcarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}-Hydroxyalkyl, C_{2-6}-Hydroxyalkoxy, (C_{1-6})-Alkoxy-(C_{2-6})-alkoxy, Mono- und Di-C_{1-4}-alkylamino-(C_{2-6})-alkoxy, C_{2-10}-Mono(carboxyalkyl)amino, Bis-(C_{2-10}-carboxyalkyl)amino, C_{6-14}-Ar-(C_{1-6})-alkoxycarbonyl, C_{2-6}-Alkinylcarbonyl, C_{1-6}-Alkylsulfonyl, C_{2-6}-Alkenylsulfonyl, C_{2-6}-Alkinylsulfonyl, C_{6-10}-Arylsulfonyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonyl, C_{1-6}-Alkylsulfinyl, C_{1-6}-Alkylsulfonamido, C_{6-10}-Arylsulfonamido, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}-Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}-Carboxyalkoxy, C_{2-6}-Carboxyalkyl, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy substituiert sein kann,
Z $-SO_2-$, -OCO-, -CO-, $-NR^2CO-$ oder eine kovalente Bindung
ist,

wobei R^2 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxy-(C_{2-10})-alkyl, Amino-(C_{2-10})-alkyl, Monoalkylamino-(C_{2-10})-alkyl, Dialkylamino-(C_{2-10})-alkyl oder Carboxyalkyl ist;
Het aus der Gruppe bestehend aus

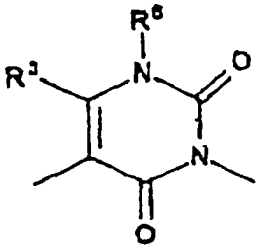


A



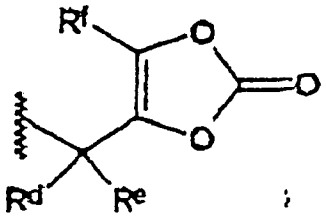
B

und



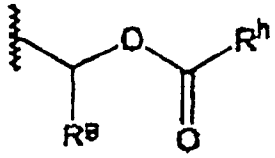
C

ausgewählt ist, wobei
R^3, R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, optional substituiertes Aryl, optional substituiertes Aralkyl, optional substituiertes Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, Alkoxycarbonylmethyl, Carboxymethyl, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ oder OR^x sind,
wobei R^x, in jedem Fall, unabhängig eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylgruppen optional eine oder mehrere Ungesättigtheiten aufweisen können;
R^6 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Cyano-(C_{2-10})-alkyl, Hydroxy-(C_{2^-10})-alkyl, Alkoxy-(C_{2-10})-alkyl, Mono- und Dialkylamino-(C_{2-10})-alkyl oder Carboxyalkyl ist;
R^7 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder C_{2-4}-Alkenyl ist;
R^8 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino-(C_{2-10})-alkyl, Dialkylamino-(C_{2-10})-alkyl oder Carboxyalkyl ist;
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxyalkyl sind;
oder R^{12} und R^{13} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_y-$ zu bilden, wobei y 2 bis 7 ist, während R^{14} und R^{15} wie oben definiert sind;
oder R^{14} und R^{15} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_q-$ zu bilden, wobei q 2 bis 7 ist, während R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind;
oder R^{12} und R^{14} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_r-$ zu bilden, wobei r 0 (eine Bindung) oder 1 bis 7 ist, während R^{13} und R^{15} wie oben definiert sind;
X Sauerstoff oder NR^9 ist,
wobei R^9 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl optional mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl substituiert sein kann;
R^a, R^b und R^c unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ sind, wobei
R^w Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl



;

oder



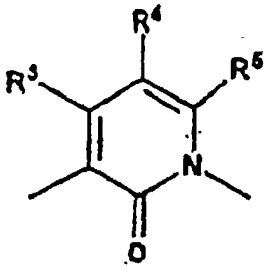
ist,
wobei R^d und R^e unabhängig Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl sind, R^f Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl ist, R^g Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl oder Phenyl ist und R^h Aralkyl oder C_{1-6}-Alkyl ist;
n von Null bis 8 ist und
m von Null bis 6 ist;
wobei, sofern nicht anderweitig definiert:
der Ausdruck „Alkyl" für sowohl gerad- als auch verzweigtkettige Radikale mit bis zu 12 Kohlenstoffen steht;
der Ausdruck „Alkenyl" für ein gerad- oder verzweigtkettiges Radikal mit 2–20 Kohlenstoffatomen steht;
der Ausdruck „Alkoxy" für ein gerad- oder verzweigtkettiges Radikal mit 1–20 Kohlenstoffatomen steht, das an ein Sauerstoffatom gebunden ist;

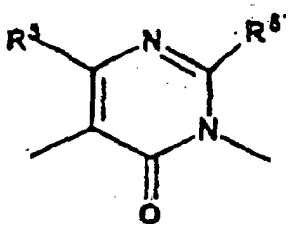
der Ausdruck „Alkinyl" für ein gerad- oder verzweigtkettiges Radikal mit 2–20 Kohlenstoffatomen steht, wobei mindestens eine Dreifachbindung zwischen zwei der Kohlenstoffatome in der Kette vorliegt;
der Ausdruck „Aryl" für monocyclische oder bicyclische aromatische Gruppen steht, die von 6–12 Kohlenstoffatome im Ringteil enthalten;
der Ausdruck „Heteroaryl" für Gruppen steht, die 5 bis 14 Ringatome aufweisen; 6, 10 oder 14 π Elektronen aufweisen, die in einer cyclischen Anordnung geteilt werden; und Kohlenstoffatome und 1, 2 oder 3 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelheteroatome enthalten;
der Ausdruck „Aralkyl" oder „Arylalkyl" für C_{1-6}-Alkylgruppen steht, die einen Arylsubstituenten aufweisen;
der Ausdruck „Cycloalkyl" für Cycloalkylgruppen steht, die 3–9 Kohlenstoffatome enthalten;
der Ausdruck „Monoalkylamin" für eine Aminogruppe steht, die mit einer Alkylgruppe substituiert ist, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;
der Ausdruck „Dialkylamin" für eine Aminogruppe steht, die mit zwei Alkylgruppen substituiert ist, die jeweils 1–6 Kohlenstoffatome aufweisen;
der Ausdruck „Heterocyclus" oder „heterocyclischer Ring" für ein stabiles 5- bis 7-gliedriges mono- oder bicyclisches oder stabiles 7- bis 10-gliedriges bicyclisches heterocyclisches Ringsystem steht, von dem ein beliebiger Ring gesättigt oder ungesättigt sein kann und das aus Kohlenstoffatomen und aus 1–3 Heteroatomen, die aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind, besteht, und wobei die Stickstoff- und Schwefelheteroatome optional oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom optional quaternisiert sein kann, und das eine beliebige bicyclische Gruppe enthält, in der ein beliebiger der oben definierten heterocyclischen Ringe an einen Benzolring kondensiert ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 C_{6-10}-Ar-(C_{1-4})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{4-7}-Cycloalkyl-(C_{1-4})-alkyl, ein Heterocyclus oder Heterocyclo-(C_{1-4})-alkyl ist, von denen jedes optional substituiert ist und wobei der Heterocyclus des Heterocyclus oder Heterocyclo-(C_{1-4})-alkyls ein 5- bis 7-gliedriger monocyclischer oder 9- bis 10-gliedriger bicyclischer heterocyclischer Ring ist, der gesättigt oder ungesättigt ist, und 1 bis 3 aus N, O und S ausgewählte Heteroatome enthält.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R^1 C_{6-10}-Ar-(C_{1-4})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{4-7}-Cycloalkyl-(C_{1-4})-alkyl ist, von denen jedes optional mit 1–5 von Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{6-10}-Aryl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkoxy, C_{1-6}-Aminoalkyl, C_{1-6}-Aminoalkoxy, Amino, Mono-(C_{1-4})-alkylamino, Di-(C_{1-4})-alkylamino, C_{2-6}-Alkylcarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}-Hydroxyalkyl, C_{2-6}-Hydroxyalkoxy, (C_{1-6})-Alkoxy-(C_{2-6})-alkoxy, Mono- und Di-C_{1-4}-alkylamino-(C_{2-6})-alkoxy, C_{2-10}-Mono(carboxyalkyl)amino, Bis-(C_{2-10}-carboxyalkyl)amino, C_{6-14}-Ar-(C_{1-6})-alkoxycarbonyl, C_{2-6}-Alkinylcarbonyl, C_{1-6}-Alkylsulfonyl, C_{2-6}-Alkenylsulfonyl, C_{2-6}-Alkinylsulfonyl, C_{6-10}-Arylsulfonyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonyl, C_{1-6}-Alkylsulfinyl, C_{1-6}-Alkylsulfonamido, C_{6-10}-Arylsulfonamido, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}-Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}-Carboxyalkoxy, C_{2-6}-Carboxyalkyl, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy substituiert ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Het aus der Gruppe bestehend aus:





ausgewählt ist, wobei R^3, R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{6-14}-Aryl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-4})-alkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxymethyl, Alkoxycarbonylmethyl, Alkoxy, Hydroxy oder Cycloalkyloxycarbonyl sind.

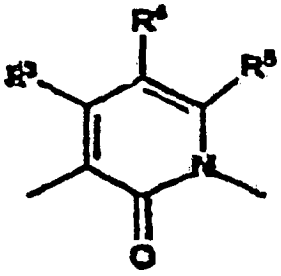
5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei R^3, R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Methoxy, Ethoxy, Carboxamido, Nitro, Phenyl, Cyclopropyl, Hydroxy, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Benzyl sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^3- und R^4-Gruppen unabhängig Wasserstoff, C_{1-12}-Alkyl oder C_{2-6}-Alkenyl sind.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R^3 und R^4 Wasserstoff sind.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^5 Wasserstoff, Halogen, C_{1-5}-Alkyl, C_{3-6}-Alkenyl, C_{3-5}-Cycloalkyl, Trifluormethyl oder C_{1-4}-Alkoxy ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Het:



ist, wobei
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind, Wasserstoff oder Methyl zu sein, und
R^5 aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propenyl, Allyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, R-sec.-Butyl, S-sec.-Butyl, Isobutyl, 1-Pentyl, R-2-Pentyl, S-2-Pentyl, 3-Pentyl, S-1-(2-Methyl)butyl, R-2-(3-Methyl)butyl, 1-(3-Methyl)butyl, R-1-(2-Methyl)butyl, Cyclopentyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Hexyl, S-2-Hexyl, R-2-Hexyl, R-3-Hexyl und S-3-Hexyl ausgewählt ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei R^5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z $-SO_2-$ oder eine kovalente Bindung ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^7 Wasserstoff ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X Sauerstoff ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X NR^9 ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^9 Wasserstoff oder C_{1-6}-Alkyl ist, optional mit einem, zwei oder drei von Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Carboalkoxy, Phenyl, Cyano, Trifluormethyl, Acetylamino, Pyridyl, Thiophenyl, Furyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl substituiert.

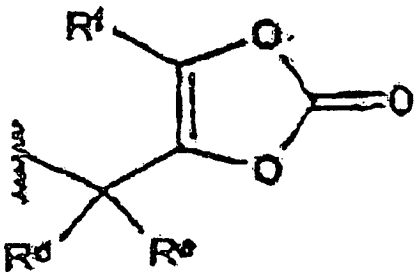
16. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^9 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, Carboxymethyl oder Carboxyethyl ist.

17. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^8 Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-6})-alkyl ist.

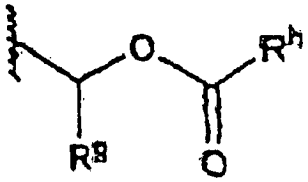
18. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{2-10}-Hydroxyalkyl oder C_{2-7}-Carboxyalkyl sind.

19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl und 4-Carboxypropyl sind.

20. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^a, R^b und R^c unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ sind, wobei R^w, in jedem Fall, eines von C_{1-4}-Alkyl, C_{4-7}-Cycloalkyl oder Benzyl,



oder



ist,
wobei R^d, R^e und R^g Wasserstoff sind,
R^f Methyl ist und
R^h Benzyl oder tert.-Butyl ist.

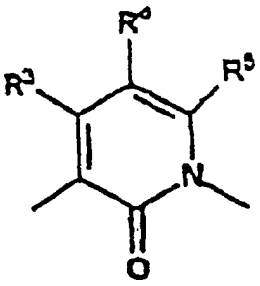
21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei R^a, R^b und R^c Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ und $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ sind.

22. Verbindung nach Anspruch 21, wobei R^a, R^b und R^c jeweils Wasserstoff sind.

23. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n Null bis 6 ist und m Null bis 4 ist.

24. Verbindung nach Anspruch 23, wobei n Null bis 4 ist und m Null, 1 oder 2 ist.

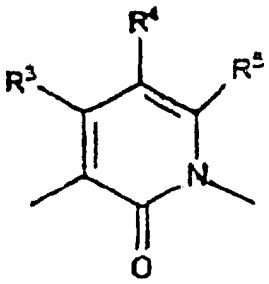
25. Verbindung nach Anspruch 1, wobei:
R^1 C_{6-10}-Ar-(C_{1-4})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{4-7}-Cycloalkyl-(C_{1-4})-alkyl ist, von denen jedes optional mit 1–5 von Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{1-6}-Alkoxy, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkoxy, C_{1-6}-Aminoalkyl, C_{1-6}-Aminoalkoxy, Amino, Mono-(C_{1-4})-alkylamino, Di-(C_{1-4})-alkylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}-Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}-Hydroxyalkyl, C_{2-6}-Hydroxyalkoxy, (C_{1-6})-Alkoxy-(C_{2-6})-alkoxy, Mono- und Di-C_{1-4}-alkylamino-(C_{2-6})-alkoxy, C_{2-10}-Mono(carboxyalkyl)amino, Bis-(C_{2-10}-carboxyalkyl)amino, C_{6-14}-Ar-(C_{1-6})-alkoxycarbonyl, C_{2-6}-Alkinylcarbonyl, C_{1-6}-Alkylsulfonyl, C_{2-6}-Alkenylsulfonyl, C_{2-6}-Alkinylsulfonyl, C_{6-10}-Arylsulfonyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonyl, C_{1-6}-Alkylsulfinyl, C_{1-6}-Alkylsulfonamido, C_{6-10}-Arylsulfonamido, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}-Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}-Carboxyalkoxy, C_{2-6}-Carboxyalkyl, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy substituiert ist.
Het:



ist, wobei
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind, Wasserstoff oder Methyl zu sein, und
R^5 aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propenyl, Allyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, R-sec.-Butyl, S-sec.-Butyl, Isobutyl, 1-Pentyl, R-2-Pentyl, S-2-Pentyl, 3-Pentyl, S-1-(2-Methyl)butyl, R-2-(3-Methyl)butyl, 1-(3-Methyl)butyl, R-1-(2-Methyl)butyl, Cyclopentyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Hexyl, S-2-Hexyl, R-2-Hexyl, R-3-Hexyl und S-3-Hexyl ausgewählt ist;
Z $-SO_2-$ oder eine kovalente Bindung ist;
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{6-10}-Ar-(C_{1-6})-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{2-10}-Hydroxyalkyl oder C_{2-7}-Carboxyalkyl sind;
X Sauerstoff ist;
R^8 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-6})-alkyl ist;
R^a, R^b und R^c Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ und $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ sind;
n Null bis 6 ist und m Null bis 4 ist.

26. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

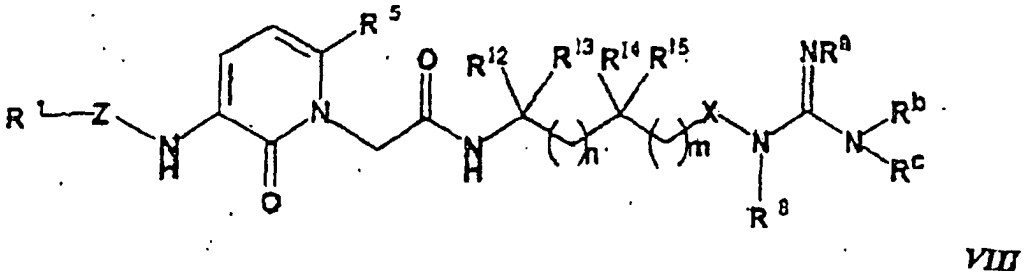
Z $-SO_2-$ ist,
R^1 substituiertes oder unsubstituiertes C_6- bis C_{12}-Aryl oder C_1- bis C_6-Aralkyl ist,
Het



ist,
X O ist, R^8 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-6})-alkyl ist und
R^a, R^b und R^c alle Wasserstoff sind.

27. Verbindung nach Anspruch 26, wobei R^1 substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl oder Phenyl ist.

28. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel VIII:



VIII

oder ein Solvat, Hydrat oder pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon; wobei
Z -OCO-, -CO-, $-SO_2-$, -NHCO- oder eine kovalente Bindung ist;
R^1:
R^{22} $(CH_2)_k$, wobei k 0–4 ist, $(R^{22})(OR^{22})CH(CH_2)_p$, wobei p 1–4 ist,
$(R^{22})_2CH(CH_2)_k$, wobei k 0–4 ist und R^{22} gleich oder verschieden sein kann und wobei $(R^{22})_2$ auch ein Ringsubstituent an CH sein kann, dargestellt von C_{3-7}-Cycloalkyl, bicyclischem C_{7-12}-Alkyl oder einem 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und der von ein bis drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S, enthält, und
$R^{22}O(CH_2)_p$, wobei p 1–4 ist, ist;
R^{22} Wasserstoff; Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren von C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, COOH oder $CONH_2$; Naphthyl; Biphenyl; ein 5- bis 7-gliedriger monocyclischer oder ein 9- bis 10-gliedriger bicyclischer heterocyclischer Ring, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und der von ein bis drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S, enthält; C_{1-4}-Alkyl; C_{3-7}-Cycloalkyl oder bicyclisches C_{7-12}-Alkyl ist;
R^5 Wasserstoff; C_{1-4}-Alkyl; C_{3-7}-Cycloalkyl oder Trifluormethyl ist;
R^a, R^b und R^c unabhängig Wasserstoff, Hydroxy oder Cyano sind;
R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-10}-Carboxyalkyl oder C_{2-10}-Hydroxyalkyl sind oder R^{12} und R^{13} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_y-$ zu bilden,
wobei y 2 bis 5 ist, während R^{14} und R^{15} wie oben definiert sind; oder R^{14} und R^{15} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_q-$ zu bilden,
wobei q 2 bis 5 ist, während R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind; oder R^{12} und R^{14} zusammen genommen werden, um $-(CH_2)_r-$ zu bilden, wobei r 0 (eine Bindung) oder 1 bis 4 ist, während R^{13} und R^{15} wie oben definiert sind;
R^8 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder C_{6-10}-Aryl-(C_{1-4})-alkyl ist;
X O ist;
n von Null bis 4 ist und
m Null bis 2 ist.

29. Verbindung nach Anspruch 28, wobei Z eine kovalente Bindung oder $-SO_2-$ ist.

30. Verbindung nach Anspruch 28, wobei R^1 $R^{22}(CH_2)_k$, $(R^{22})_2CH(CH_2)_k$, Phenyl oder $(Phenyl)_2$-CH ist.

31. Verbindung nach Anspruch 28, wobei R^5 C_{1-4}-Alkyl ist.

32. Verbindung nach Anspruch 31, wobei R^5 Methyl ist.

33. Verbindung nach Anspruch 28, wobei R^8 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder Benzyl ist.

34. Verbindung nach Anspruch 1, wobei
R^1 Phenyl, Benzyl, 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Chinolinyl oder Chinolinylmethyl ist, von denen jedes optional mit 1–5 von Chlor, Methoxy, Methyl, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Methylsulfonyl, Amino oder Dimethylamino ist.

35. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 8-Chinolinyl, 5-Methyl-8-chinolinyl, 8-Chinolinylmethyl, 5-Methyl-8-chinolinylmethyl, 4-Benzo-2,1,3-thiadiazolyl, 5-Chlor-2-thiophenyl, 5-Chlor-1,3-dimethyl-4-pyrazolyl, Pyridyl, Isochinolinyl, Pyridylmethyl, Isochinolinylmethyl, Tetrahydrochinolinyl und Tetrahydrochinolinylmethyl ist.

36. Verbindung nach Anspruch 1, wobei m und n jeweils Null sind und R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{15} jeweils Wasserstoff sind.

37. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um eine der folgenden handelt:
3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-Benzylsulfonylamino-6-methyl-1-[(1-(1-guanidinooxymethyl)cyclopropyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2-Iodbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2-Brombenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(4-Chlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2-Chlor-6-fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(4-Fluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2,3-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3,4-Difluorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2,4-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2,5-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3,4-Dichlorbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(1-Naphthalinylmethylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(2-Methylbenzylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-Phenylsulfonylamino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Chlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(4-Methoxyphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3,4-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Bromphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3,4-Dichlorphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(4-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(4-Ethylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-isopropyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-ethyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-propyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-methylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-N''-butylguanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon;
3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-{[2-N''-(3-phenylpropyl)guanidinooxyethyl]aminocarbonylmethyl}-2-pyridinon;
und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

38. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Inhibieren von Proteolyse in einem Säuger, die eine Menge

einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–37 und einen pharmazeutischen unbedenklichen Träger oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdünnungsmittel umfasst.

39. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 38, die eine Menge der Verbindung umfasst, die zum Inhibieren einer trypsinartigen Protease wirksam ist.

40. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1– 37 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren von Proteolyse in einem Säuger.

41. Verwendung nach Anspruch 40, wobei das Arzneimittel zum Inhibieren einer trypsinartigen Protease ist.

42. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–37 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln von Pankreatitis, Thrombose, Ischämie, Schlaganfall, Restenose, Emphysem oder Entzündung in einem Säuger.

43. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 37 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren von thrombininduzierten Plättchenaggregationen und der Gerinnung von Fibrinogen im Plasma.

44. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren von Thrombin im Blut.

45. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren der Bildung von Blutplättchenaggregaten im Blut.

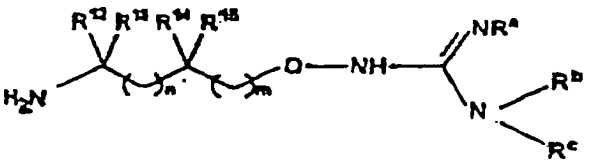
46. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Inhibieren der Thrombenbildung im Blut.

47. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung einer Vorrichtung, die bei der Blutabnahme, Blutzirkulation und Blutlagerung verwendet wird, wobei die Vorrichtung eine wirksame Menge einer thrombininhibierenden Verbindung oder eines thrombininhibierenden Makromoleküls als ein Antikoagulans umfasst, das in ein oder mehrere Materialien, die die Struktur der Vorrichtung bilden, eingebettet oder technisch an diesem bzw. diesen befestigt ist.

48. Verwendung nach Anspruch 47, wobei es sich bei der Vorrichtung um einen Katheter, eine Blutdialysemaschine, eine Spritze zur Blutabnahme, ein Röhrchen zur Blutabnahme, eine Blutleitung oder einen extrakorporalen Blutkreislauf handelt.

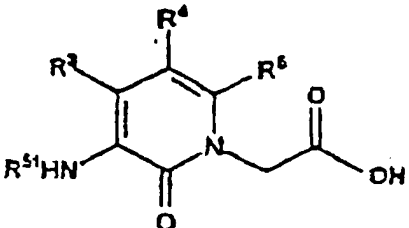
49. Verwendung nach Anspruch 47, wobei es sich bei der Vorrichtung um einen Stent handelt, der chirurgisch in einen Säuger eingeführt werden kann.

50. Verfahren zum Herstellen einer Alkoxyguanidin-Verbindung nach Anspruch 1, der Folgendes umfasst: Umsetzen einer Verbindung der Formel IX:



IX

oder eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel X:



X

wobei R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^a, R^b, R^c n und m wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^{51} Wasserstoff oder R^1-Z- ist, wobei R^1 und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, und mit der Maßgabe, dass R^a, R^b und R^c nicht Wasserstoff sind.

51. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um 3-(3-Methylphenylsulfonyl)amino-6-methyl-1-[(2-guanidinooxyethyl)aminocarbonylmethyl]-2-pyridinon oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen