



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 36 777 T2** 2007.08.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 906 091 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 36 777.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/05274**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 919 990.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/036580**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.03.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **09.10.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.04.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/18** (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

C07C 47/24 (2006.01)

C07C 47/27 (2006.01)

C07C 47/228 (2006.01)

C07C 317/40 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

14317 P **29.03.1996** **US**

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**SOLL, M., Richard, Lawrenceville, NJ 08648, US;
LU, Tianbao, Exton, PA 19341, US; FEDDE, L.,
Cynthia, Warrington, PA 18976, US; TOMCZUK, E.,
Bruce, Collegeville, PA 19426, US; ILLIG, Carl,
Phoenixville, PA 19460, US**

(54) Bezeichnung: **AMIDINOHYDRAZONE ALS PROTEASE-INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Verbindungen, die als Enzyminhibitoren wirken, und insbesondere eine neue Klasse nicht-peptidischer Inhibitoren proteolytischer Enzyme.

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 Gewebeerstörung gekennzeichnet sind. Diese Erkrankungszustände schließen Emphyse, 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] Elastase aus menschlichen Leukozyten 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 Emphysemen. 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 Zeltwachstum, 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 (Tapparelli et al., Trends in Pharmacological Sciences 14:366-376 (1993); Lefkovits und Topol, Circulation 90(3):1522-1536 (1994); Harker, Blood Coagulation und Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47-S58 (1994)). 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, einschließlich: Myokardinfarkt; instabiler Angina; Schlaganfall; Restenose; tiefer Venenthrombose; disseminierter intravaskulärer Koagulation, verursacht durch Trauma, Sepsis oder Tumormetastase; Hämodialyse; kardiopulmonaler Bypassoperation; post-traumatischer Lungeninsuffizienz; endotoxischem Schock; rheumatoider Arthritis; Colitis ulcerosa; Induration; Metastase; Hyperkoagulabilität während Chemotherapie; Alzheimer-Krankheit; und Down-Syndrom.

[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

sis 5:411-436 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1):547-558 (1994)). Man glaubt, daß Inhibitoren von Faktor Xa einen Vorteil gegenüber Mitteln bieten, die Thrombin direkt hemmen, da direkte Thrombininhibitoren immer noch signifikante neue Thrombinderzeugung erlauben (Lefkovits und Topol, Circulation 90(3):1522-1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1):S47-S58 (1994)).

[0007] CA 101:54974 beschreibt Studien an Antidiabetes-Mitteln, insbesondere die Synthese der Metaboliten von 5-(3-Ethoxy-4-pentyloxyphenyl)-2,4-thiazolidinon.

[0008] CA 116:128264 beschreibt die Synthese von N-[(3-substituiertes Phenoxy)alkyl]acetohydroxamsäuren, die potentielle Inhibitoren des Enzyms 5-Lipoxygenase sind.

[0009] J. Med. Chem. (1995, 38, 1608-1628, beschreibt zweifach wirkende Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten/Synthase-Inhibitoren auf der Basis der Verknüpfung von 1,3-Dioxan-Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und -Thromboxansynthase-Inhibitoren.

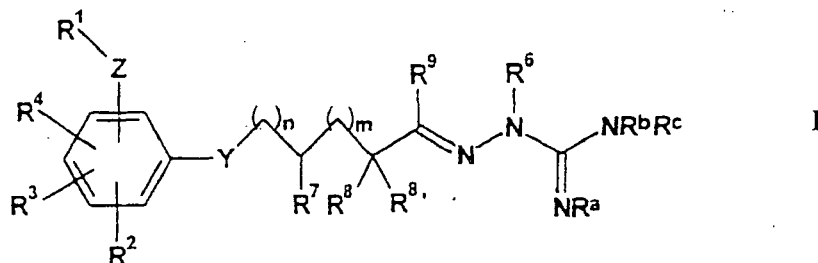
[0010] US 4,226,885 beschreibt Guanyldihydrazone und Arzneimittel, die diese enthalten, mit antimitotischer, IMAO- und Thrombozytenantiaggregations-Aktivität.

[0011] Es besteht weiterhin ein Bedürfnis nach nicht-peptidischen Verbindungen, die potente und selektive Proteaseinhibitoren sind und die größere Bioverfügbarkeit und weniger Nebenwirkungen besitzen als gegenwärtig verfügbare Proteaseinhibitoren. Demgemäß sind neue Klassen potenter Proteaseinhibitoren; die durch potente Hemmungsfähigkeit und niedrige Säugertoxizität gekennzeichnet sind, potentiell wertvolle therapeutische Mittel für eine Vielzahl von Zuständen, einschließlich der Behandlung einer Reihe von proteolytischen Erkrankungszuständen in Säugern.

[0012] Die vorliegende Erfindung ist auf neuartige Verbindungen mit Formel (I) (unten) gerichtet. Ebenfalls bereitgestellt werden Verfahren zur Herstellung von Verbindungen von Formel I. Die neuartigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind potente Inhibitoren von Proteasen, insbesondere Trypsin-ähnlichen Serinproteasen, wie etwa Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin, Plasmin und Faktor Xa. Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen antithrombotische Aktivität über direkte, selektive Hemmung von Thrombin oder sind Zwischenprodukte, die nützlich sind zur Herstellung von Verbindungen mit einer solchen Aktivität. Es wird erwartet, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung Trypsin und/oder Chymotrypsin hemmen und daher nützlich sind bei der Behandlung von Pancreatitis. Ebenfalls bereitgestellt werden Verfahren zur Hemmung oder Behandlung aberranter Proteolyse in einem Säuger und Verfahren zur Behandlung von Thrombose, Ischämie, Schlaganfällen, Restenose oder Entzündung in einem Säuger durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel I. Weiter bereitgestellt werden pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung von Formel I und einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptierbare Träger oder Verdünnungsmittel umfassen. Weiter bereitgestellt werden Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen von Formel I.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0013] Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen Verbindungen von Formel I:



oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptierbare Salze davon ein; wobei:

R¹ eines von Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist, von denen jedes wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl; Hydroxy; Nitro; Trifluormethyl; Halogen; Alkoxy; Aminoalkoxy; Aminoalkyl; Hydroxyalkyl; Hydroxyalkoxy; Cyano; Aryl; Amino; Monoalkylamino; Dialkylamino; Carboxy; Carboxyalkyl; Carboxyalkoxy; Mono(hydroxyalkyl)amino; Di(hydroxyalkyl)amino; Mono(carboxyalkyl)amino; Di(carboxyalkyl)amino; Alkoxy-carbonylamino; Alkoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl; Alkenyl-carbonyl; Alkynyl-carbonyl; Alkylsulfonyl; Alkenylsulfonyl; Alkynylsulfonyl; Arylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Mono(alkyl)aminosulfonyl; Di(alkyl)aminosulfonyl; Mo-

no(aryl)aminosulfonyl; Di(aryl)aminosulfonyl; Mono(aralkyl)aminosulfonyl; Di(aralkyl)aminosulfonyl; Alkylsulfinyl; Alkylsulfonamido; Arylsulfonamido; Aralkylsulfonamido; N-Morpholinosulfonyl; N-Piperazinylsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl; Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl; N-Pyrrolylsulfonyl; N-Piperidinylsulfonyl; N-Pyrrolidinylsulfonyl; N-Dihydropyridylsulfonyl; N-Indolylsulfonyl; Amidino; Guanidino; Alkyliminoamino; Formyliminoamino; Trifluormethoxy; und Perfluorethoxy;

Z eines von $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{R}^Y\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{R}^Y\text{R}^Z)\text{NR}^{10}-$, $-\text{OSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{R}^Y\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{R}^Y\text{R}^Z)\text{O}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$ oder $-\text{CONR}^{10}-$ ist;

R^Y und R^Z jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxy sind;

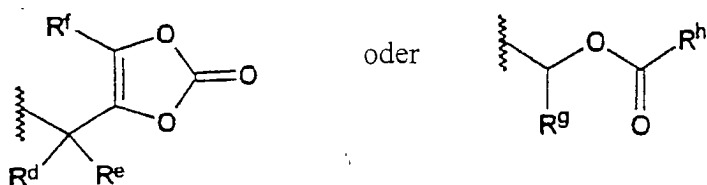
R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, $-\text{CO}_2\text{R}^x$, $-\text{CH}_2\text{OR}^x$ oder $-\text{OR}^x$ sind, oder, wenn R^2 und R^3 an nebeneinanderliegenden Kohlenstoffatomen vorliegen, können diese auch gemeinsam eine Gruppe bilden können, die ausgewählt ist aus $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_q-$, wobei q von 2 bis 6 ist, und R^4 wie oben definiert ist;

R^x , in jedem Fall, unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylgruppen wahlweise eine oder mehrere ungesättigte Bindungen aufweisen können;

Y eines von $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CHR}^{10}-$ oder einer kovalenten Bindung ist;

R^a , R^b und R^c unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxy-carbonyloxy, Cyano oder $-\text{CO}_2\text{R}^w$ sind;

R^w Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl,



ist, wobei R^d und R^e unabhängig voneinander 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^6 eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Amino, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, Dialkylamino(C_{2-10})alkyl oder Carboxyalkyl ist;

R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl sind, und R^8 Wasserstoff ist; oder R^7 und R^8 gemeinsam eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist und R^8 Wasserstoff ist; oder R^7 Wasserstoff ist und R^8 und R^8 gemeinsam eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_t-$ bilden, wobei t von 2 bis 5 ist;

R^9 eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl wahlweise substituiert sein kann mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;

R^{10} , in jedem Fall, unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, Dialkylamino(C_{2-10})alkyl, Carboxyalkyl oder Alkoxy-carbonylalkyl ist;

n von Null bis 8 ist; und

m von Null bis 4 ist.

[0014] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen, die in den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung fallen, schließen Verbindungen von Formel I ein, wobei:

Z eines von $-\text{SO}_2\text{O}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{C}(\text{R}^Y\text{R}^Z)\text{O}-$ oder $-\text{OC}(\text{R}^Y\text{R}^Z)-$ ist, wobei R^Y und R^Z jeweils Wasserstoff sind;

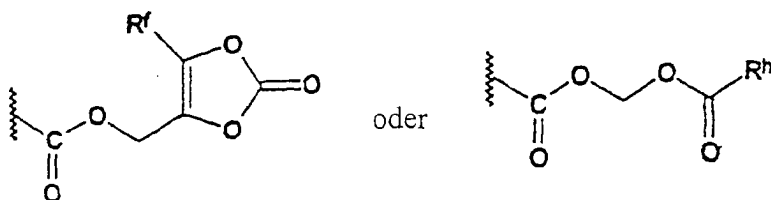
R^1 eines von C_{6-10} -Aryl, Pyridinyl, Thiophenyl (d.h. Thiophen), Chinazolinyl, Chinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl ist, von denen jedes wahlweise substituiert ist mit einem oder zwei von Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Aminoalkyl, C_{1-6} -Aminoalkoxy, Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, Di(C_{1-4})alkylamino, C_{2-6} -Alkoxy-carbonylamino, C_{2-6} -Alkoxy-carbonyl, Carboxy, C_{1-6} -Hydroxyalkyl, C_{2-6} -Hydroxyalkoxy, C_{2-10} -Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C_{2-10} -carboxyalkyl)amino, C_{6-14} -Ar(C_{1-6})alkoxy-carbonyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{2-6} -Alkenylsulfonyl, C_{2-6} -Alkylsulfonyl, C_{6-10} -Arylsulfonyl, C_{6-10} (C_{1-6})alkylsulfonyl, Mono- und Di(C_{1-4} -alkyl)aminosulfonyl, Mono- und Di(C_{6-10} -aryl)aminosulfonyl, Mono- und Di(C_{6-10} -ar(C_{1-4})alkyl)aminosulfonyl, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamido, C_{6-10} -Arylsulfonamido, C_{6-10} -Ar(C_{1-6})alkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piperazinylsulfonyl (wahlweise N'-substituiert mit C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Hydroxyalkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{6-10} -Aryl(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{6-10} -Arylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylcarbonyl oder C_{6-10} -(Arylcarbonyl), N-Pyrrolylsulfonyl, N-Piperidinylsulfonyl, N-Pyrrolidinylsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl, N-Indolylsulfonyl, Amidino, Guanidino, C_{1-6} -Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6} -Carboxyalkoxy, C_{2-6} -Carboxyalkyl, Carbox-

yalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy;

R^2 , R^3 und R unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy, Carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-methyl oder C_{1-4} -Alkoxy sind; oder alternativ, wenn R^2 und R^3 an nebeneinanderliegenden Kohlenstoffatomen vorliegen, diese auch zusammengefasst eines von $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_q-$ bilden können, wobei q von 2 bis 6 ist, und R^4 wie oben definiert ist;

Y eines von $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{10}-$ oder einer kovalenten Bindung ist;

R^a , R^b und R^c jeweils eines von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Phenoxy, C_{1-4} -Alkyloxy, Carbonyl, Benzoyloxy, Cyano,



sind, wobei R^h Benzyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, sec-Butyl oder t-Butyl ist und wobei R^f Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^6 eines von 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, Mono(C_{1-4})alkylamino(C_{2-8})alkyl, Di(C_{1-4})alkylamino(C_{2-8})alkyl oder C_{2-10} -Carboxyalkyl ist;

R^7 und R^8 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-10} -Carboxyalkyl oder C_{2-10} -Hydroxyalkyl ist, oder R^7 und R^8 zusammengefasst die Gruppe $-(\text{CH}_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist;

R^8 Wasserstoff ist;

R^9 Wasserstoff ist oder C_{1-10} -Alkyl, wahlweise substituiert mit Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Phenyl, Alkyloxy, Carbonyl, Aralkoxy, Carbonyl, C_{1-6} -Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;

R^{10} , in jedem Fall, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Benzyl, Phenyl, C_{2-10} -Hydroxyalkyl, C_{2-10} -Aminoalkyl, C_{1-4} -Monoalkylamino(C_{2-8})alkyl, C_{1-4} -Dialkylamino(C_{2-8})alkyl oder C_{2-10} -Carboxyalkyl ist;

n von Null bis 8 ist; und

m von Null bis 4 ist.

[0015] Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen schließt Verbindungen von Formel I ein, wobei:

Z eines von $-\text{SO}_2\text{O}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ oder $-\text{OCH}_2-$ ist;

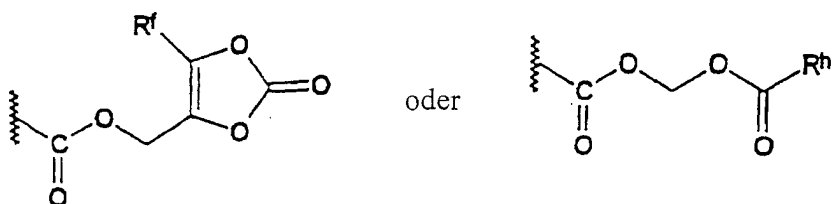
R^1 eines von Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thiophenyl, Chinolyl oder Isochinolyl ist, von denen jedes wallweise substituiert sein kann mit einem oder zwei von Chlor, Trifluormethyl, Amino oder Dimethylamino;

R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind oder R^2 und R^3 zusammengefasst auch $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ bilden können;

R^4 eines von Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl ist;

Y eines von O , NR^{10} und einer kovalenten Bindung ist;

R^a , R^b und R^c Wasserstoff, Hydroxy,



sind, wobei R^h Benzyl oder t-Butyl ist und wobei R^f Wasserstoff oder Methyl ist;

R^6 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Hydroxyalkyl, C_{2-4} -Carboxyalkyl, C_{2-4} -Aminoalkyl, Dimethylamino(C_{2-8})alkyl oder Methylamino(C_{2-8})alkyl ist;

R^7 und R^8 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-10} -Hydroxyalkyl oder C_{2-10} -Carboxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammengefasst eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist;

R^8 Wasserstoff ist;

R^9 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist;

R^{10} , in jedem Fall, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Hydroxyalkyl, C_{2-4} -Carboxyalkyl, C_{2-4} -Aminoalkyl, Dimethylamino(C_{2-8})alkyl, Methylamino(C_{2-8})alkyl ist;

n von Null bis 4 ist; und

m Null, 1, 2 oder 3 ist.

[0016] Die Einheit -Z-R¹ von Formel I ist an den Benzolring in einer Position ortho-, meta- oder para- zu Y gebunden. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen von Formel I, in denen die Einheit -Z-R¹ in der meta- oder para-Position gebunden ist, wobei die meta-Position am bevorzugtesten ist.

[0017] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen von Formel I, in denen Y eines von zweiwertigem Sauerstoff (-O-), -R¹⁰- oder einer kovalenten Bindung ist und Z eines von -SO₂NR¹⁰-, -SO₂O- oder -CH₂O- ist.

[0018] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen von Formel I, bei denen R¹ eines von C₁₋₁₂-Alkyl, insbesondere C₃₋₈-Alkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl oder C₆₋₁₄-Aryl, insbesondere C₆₋₁₀-Aryl, ist, von denen jedes fakultativ substituiert ist. Substituenten, die fakultativ auf den R¹-Einheiten vorliegen können, schließen einen oder mehrere, vorzugsweise einen oder zwei, von Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Alkoxy, Aminoalkoxy, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxy, Cyano, Aryl, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkoxy, Mono(hydroxyalkyl)amino, Di(hydroxyalkyl)amino, Mono(carboxyalkyl)amino, Di(carboxyalkyl)amino, Alkoxy-carbonylamino, Alkoxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Alkenyl-carbonyl, Alkynyl-carbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl, Alkynylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Mono- und Di-(alkyl)aminosulfonyl, Mono- und Di(aryl)aminosulfonyl, Mono- und Di-(aralkyl)aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamido, Arylsulfonamido, Aralkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piperazinsulfonyl (fakultativ N'-substituiert mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkyl-carbonyl oder Aryl-carbonyl), N-Pyrrolidsulfonyl, N-Piperidinsulfonyl, N-Pyrrolidinsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl, N-Indolylsulfonyl, Amidino, Guanidino, Alkyliminoamino, Formyliminoamino, Trifluoromethoxy oder Perfluorethoxy. Ein weiterer Substituent auf Aryl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Aralkyleinheiten von R¹ schließt eine oder mehrere, vorzugsweise eine oder zwei, Alkyleinheiten ein.

[0019] Bevorzugte Werte für fakultative Substituenten auf R¹ schließen Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Aminoalkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₁₋₆-Aminoalkoxy, Amino, Mono(C₁₋₄)alkylamino, Di(C₁₋₄)alkylamino, C₂₋₆-Alkoxy-carbonylamino, C₂₋₆-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, C₁₋₆-Hydroxyalkyl, C₂₋₁₀-Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C₂₋₁₀-carboxyalkyl)amino, C₆₋₁₄-Ar(C₁₋₆-alkoxy)carbonyl, C₂₋₆-Alkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₂₋₆-Alkenylsulfonyl, C₂₋₆-Alkynylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C₁₋₆-Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C₂₋₆-Carboxyalkoxy, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluoromethoxy und Perfluorethoxy ein.

[0020] Zusätzliche bevorzugte Werte für fakultative Substituenten auf R¹ schließen C₆₋₁₀-Arylsulfonyl, C₆₋₁₀-Ar(C₁₋₆)alkylsulfonyl, Mono- und Di-((C₁₋₄)alkyl)aminosulfonyl, Mono- und Di-((C₆₋₁₀)aryl)aminosulfonyl, Mono- und Di-(C₆₋₁₀-ar(C₁₋₄)alkyl)aminosulfonyl, C₆₋₁₀-Arylsulfonamido, C₆₋₁₀-Ar(C₁₋₆)alkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piperazinsulfonyl (fakultativ N'-substituiert mit C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Hydroxyalkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₆₋₁₀-Aryl(C₁₋₆)alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₆₋₁₀-Arylsulfonyl, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl oder C₆₋₁₀-Aryl-carbonyl), N-Pyrrolidsulfonyl, N-Piperidinsulfonyl, N-Pyrrolidinsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl und N-Indolylsulfonyl.

[0021] Eine zusätzliche bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind diejenigen Verbindungen von Formel I, in denen R¹ Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist. Bevorzugte R¹-Heteroarylgruppen schließen Pyridyl, Pyrazolyl, Thiophenyl, Chromenyl, Benzoxazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinazoliny, Chinoliny, Isochinoliny und Tetrahydrochinoliny ein, wobei Thiophenyl, Chinazoliny, Chinoliny und Tetrahydrochinoliny bevorzugter sind und Thiophenyl, Isochinoliny und Chinoliny besonders bevorzugt sind. Bevorzugte Verbindungen, wenn R¹ substituiertes Heteroaryl ist, schließen diejenigen Verbindungen mit einer der als bevorzugt erwähnten Heteroarylgruppen ein, die einen oder mehrere, vorzugsweise einen oder zwei, Substituenten aufweisen, die im vorangehenden Absatz aufgelistet sind. Bevorzugte Substituenten, wenn R¹ substituiertes Heteroaryl ist, schließen einen oder mehrere Substituenten, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, ein, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amidino, Guanidino, Carboxyalkoxy, Carboxyalkylamino, Amino, Mono-C₁₋₆-alkylamino und/oder Di(C₁₋₆)alkylamino.

[0022] Nützliche Werte für R¹ schließen 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, Cyclopentyl, 2-Propylbutyl, 8-Chinoliny, 5-Methyl-8-chinoliny, 4-Benzo-2,1,3-thiadiazolyl, 5-Chlor-2-thiophenyl, 5-Chlor-1,3-dimethyl-4-pyrazolyl, Pyridyl und Tetrahydrochinoliny ein.

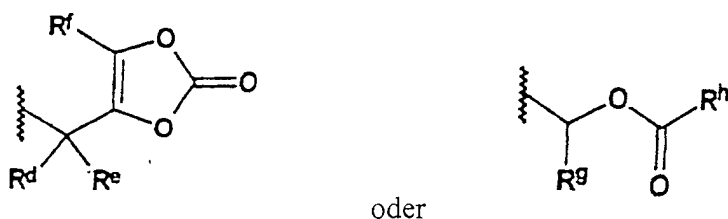
[0023] Die Gruppen R^2 , R^3 und R^4 in Formel I ersetzen alle restlichen Wasserstoffatome auf dem Benzolring nach Zulassen der Bindung der Einheit $-Z-R^1$. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen R^2 , R^3 und R^4 unabhängig Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{4-7} -Cycloalkyl, C_{6-4} -Aryl, 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.

[0024] Alternativ sind R^2 und R^3 , wenn gebunden an benachbarte Kohlenstoffatome auf dem Benzolring, eines von $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_q-$, worin q von 2 bis 6 ist, wodurch ein kondensierter Ring gebildet wird. Bevorzugte Werte, wenn R^2 mit R^3 zusammengekommen wird, schließen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ein. Wenn R^2 und R^3 zusammen einen kondensierten Ring bilden, ist R^4 vorzugsweise Wasserstoff.

[0025] Nützliche Werte für R^2 , R^3 und R^4 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Methoxy, Ethoxy, Carboxamid, Nitro, Phenyl, Cyclopropyl, Hydroxy, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Benzyl ein. Nützliche Werte für R^2 , R^3 und R^4 schließen auch ein, daß R^2 und R^3 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bilden und R^4 Wasserstoff ist.

[0026] Bevorzugte Werte für R^a , R^b und R^c in Formel I sind Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano und $-\text{CO}_2R^w$, worin R^w in jedem Fall vorzugsweise eines von C_{1-4} -Alkyl, C_{4-7} -Cycloalkyl oder Benzyloxycarbonyl ist. Geeignete Werte für R^b schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ein. In den bevorzugtesten Ausführungsformen sind R^a , R^b und R^c jeweils Wasserstoff.

[0027] Ebenfalls bevorzugt an R^a , R^b und R^c ist die Gruppe $-\text{CO}_2R^w$, worin R^w eines von



ist, worin R^d - R^h wie oben definiert sind. Wenn R^a , R^b und R^c $-\text{CO}_2R^w$ sind, worin R^w eine dieser 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, R^f ist Methyl und bevorzugte Werte für R^h schließen Benzyl und tert-Butyl ein.

[0028] Bevorzugte Verbindungen schließen Verbindungen von Formel I ein, bei denen R^7 und R^8 unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Ar(C_{1-6})alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-10} -Hydroxyalkyl oder C_{2-7} -Carboxyalkyl sind und R^8 Wasserstoff ist; oder R^7 und R^8 zusammengekommen sind, um $-(\text{CH}_2)_y-$ zu bilden, worin y am bevorzugtesten 2 ist, und R^8 Wasserstoff ist. Nützliche Werte für R^7 und R^8 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl und 4-Carboxypropyl ein.

[0029] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform schließt Verbindungen von Formel I ein, in denen R^7 Wasserstoff ist und R^8 und R^9 zusammengekommen sind, um $-(\text{CH}_2)_t-$ zu bilden, worin t wie oben definiert ist und am bevorzugtesten 2 ist. In dieser Ausführungsform sind m und n vorzugsweise beide Null.

[0030] Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen von Formel I, in denen R^6 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist.

[0031] Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen von Formel I, in denen R^9 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist, fakultativ substituiert mit einem, zwei oder drei von, vorzugsweise einem von, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Carboalkoxy, Phenyl, Cyano, Trifluormethyl, Acetylamino, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl.

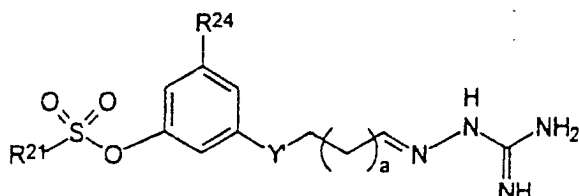
[0032] Geeignete Werte für R^9 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, Carboxymethyl und Carboxyethyl ein.

[0033] Bevorzugte Werte für R^{10} in Formel I 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, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl(C_{2-10})alkyl, Mono(C_{1-4} -alkyl)ami-

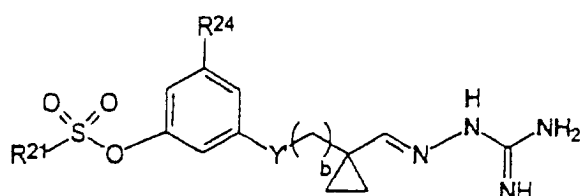
no(C₁₋₈)alkyl und Di(C₁₋₄-alkyl)amino(C₁₋₈-)alkyl ein. Geeignete Werte für R¹⁰ schließen Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Aminoethyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl, 4-Carboxypropyl, 2-Ethoxycarbonylpentyl und 2-(Dimethylamino)ethyl ein.

[0034] Bevorzugte Werte für n in Formel I schließen von Null bis 6, bevorzugter von Null bis 4 und am bevorzugtesten Null, 1 oder 2 ein. Bevorzugte Werte für m schließen Null bis 4, bevorzugter Null, 1, 2 oder 3 und am bevorzugtesten Null oder 1 ein.

[0035] Es ist entdeckt worden, daß Verbindungen mit den folgenden Formeln (Formel IA und Formel IB) außergewöhnliche Potenz als Serinprotease-Inhibitoren besitzen:



IA



IB

oder Solvate, Hydrate, pharmazeutisch akzeptierbare Salze oder Prodrugs davon; wobei R²¹ eines von Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl ist, von denen jedes fakultativ mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino oder Dimethylamino besteht; R²⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist; Y' eines von O, NH oder einer kovalenten Bindung ist; und a und b 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1 sind.

[0036] Spezifische Verbindungen innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung schließen die folgenden ein:
 2-[2-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]ethylmethylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
 2-[2-[5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
 2-[2-[3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;

2-[2-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
 2-[2-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-Amino-2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]carboximidamin-Acetat;
 1-Amino-2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamin-Acetat;
 2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[(3-Methyl-5-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl))amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[[1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Diacetat;
 2-[2-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[[1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl]cyclopropyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]-1-(hydroxycarboximidamin); und
 2-[5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Diacetat.

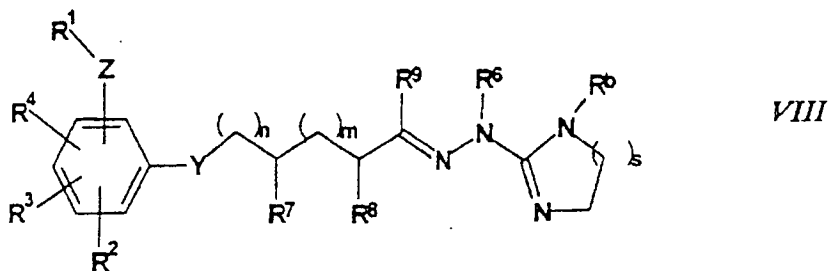
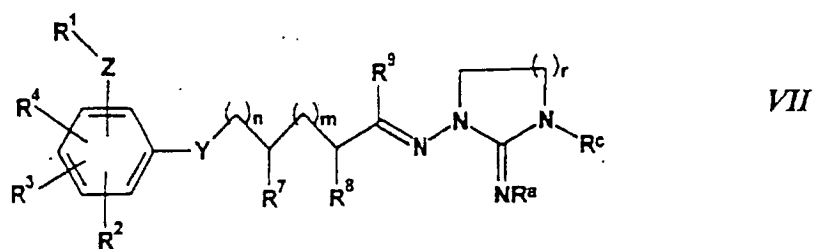
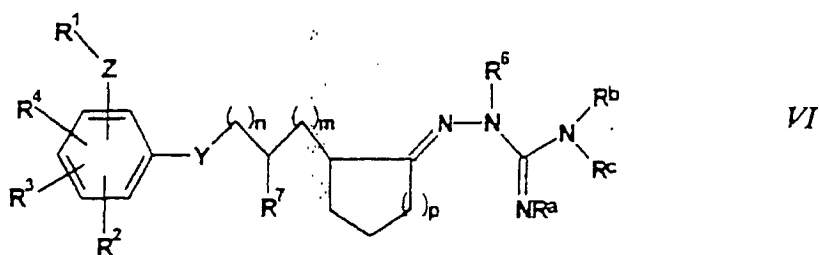
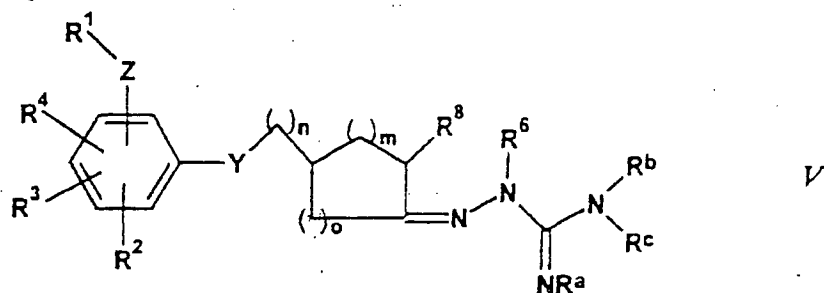
[0037] Alternative Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung schließen die Verbindungen von Formel I ein, bei denen zwei „R“-Gruppen zusammen eine gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffbrücke bilden, wodurch eine zusätzliche cyclische Einheit in den resultierenden Verbindungen gebildet wird. Alternative Ausführungsformen schließen Verbindungen von Formel I ein, bei denen Z, R¹-R⁴, Y, m und n sind, wie oben definiert; und:

- A. R⁷ und R⁹ zusammengekommen sind, um -(CH₂)_o zu bilden, wobei o 1, 2 oder 3 ist; R⁸ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist; R⁸ Wasserstoff ist; und R⁶, R^a, R^b und R^c wie oben definiert sind; oder
- B. R⁷ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist; R⁸ Wasserstoff ist; R⁸ und R⁹ zusammengekommen -CH₂-CH₂-(CH₂)_p- bilden, wobei p 1, 2 oder 3 ist; und R⁶, R^a, R^b und R^c wie oben definiert sind; oder
- C. R⁶ und R^b zusammengekommen =CH-N=CH-NH- oder -CH₂-(CH₂)_r- bilden, wobei r 1, 2 oder 3 ist; R^a Wasserstoff oder Hydroxy ist; R^c Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxy, Alkoxy, Cyano oder -CO₂R^w- ist, wobei R^w wie oben definiert ist; R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl sind, oder R⁷ und R⁸ zusammengekommen -(CH₂)_y- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist; R⁸ Wasserstoff ist; and R⁹ eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl wahlweise substituiert sein kann mit Amino,

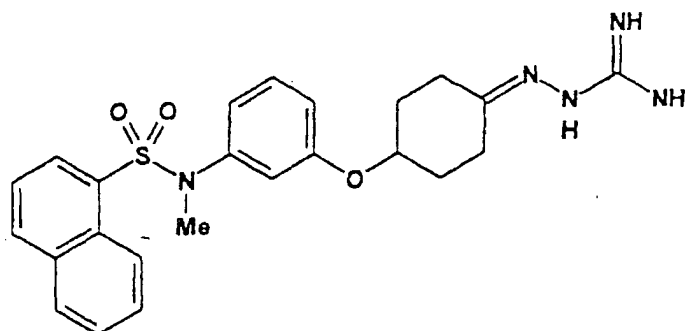
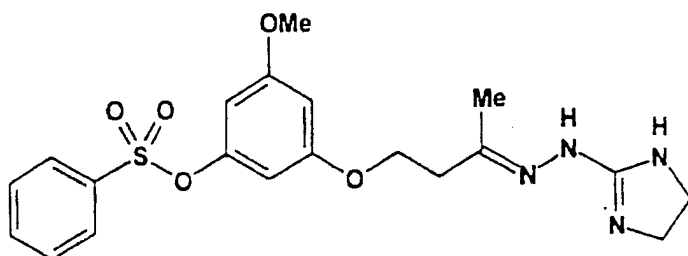
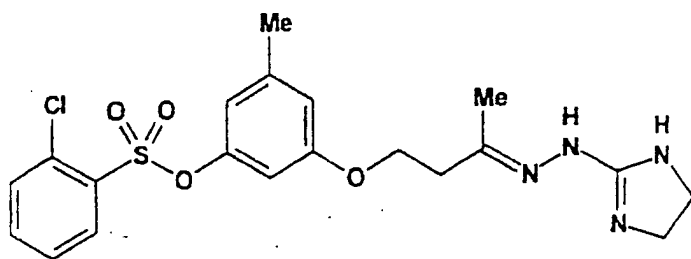
Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl; oder

D. R^a und R^c zusammengekommen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s-$ bilden, wobei s 1 oder 2 ist; R^6 Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-\text{CO}_2\text{R}^w$ - ist, wobei R^w wie oben definiert ist; R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammengekommen $-(\text{CH}_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist; R^9 Wasserstoff ist; und R^9 eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl wahlweise substituiert sein kann mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl.

[0038] Somit werden Verbindungen mit den Formeln V, VI, VII und VIII betrachtet:



worin R^1 - R^4 , Z, Y, R^6 - R^9 , R^a - R^c , n, m, o, p, r und s wie oben definiert sind. Bevorzugte Werte für jede dieser Variablen sind dieselben, wie oben für Formel I beschrieben. Spezifische Verbindungen innerhalb des Schutzzumfanges dieser Formeln schließen ein:



[0039] Man sollte auch verstehen, daß beabsichtigt ist, daß die vorliegende Erfindung Stereoisomere ebenso wie optische Isomere einschließt, z.B. Mischungen von Enantiomeren sowie einzelne Enantiomere und Diastereomere, die als eine Folge struktureller Asymmetrie in ausgewählten Verbindungen der vorliegenden Reihe auftreten.

[0040] Die Verbindungen von Formel I können auch solvatisiert sein, insbesondere hydratisiert. Hydratisierung kann während der Herstellung der Verbindungen oder Zusammensetzungen, die die Verbindungen umfassen, auftreten, oder die Hydratisierung kann über die Zeit aufgrund der hygroskopischen Natur der Verbindungen auftreten.

[0041] Bestimmte Verbindungen innerhalb des Schutzzumfanges von Formel I sind Derivate, die als Prodrugs bezeichnet werden. Der Ausdruck „Prodrug“ bezeichnet ein Derivat eines bekannten direkt wirkenden Arzneistoffes, wobei dieses Derivat verbesserte Zuführungseigenschaften und verbesserten therapeutischen Wert verglichen mit dem Arzneistoff besitzt und durch einen enzymatischen oder chemischen Prozeß in den aktiven Arzneistoff umgewandelt wird; siehe Notari, R.E., „Theory and Practice of Prodrug Kinetics“, *Methods in Enzymology*, 112:309-323 (1985); Bodor, N., „Novel Approaches in Prodrug Design“, *Drugs of the Future*, 6(3):165-182 (1981); und Bundgaard, H., „Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities“, in *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, Hrg.), Elsevier, New York (1985). Nützliche Prodrugs sind diejenigen, in denen R^a , R^b , R^c und/oder R^d -CO₂R^w sind, wobei 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).

[0042] Der Ausdruck „Aryl“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf monocyclische oder bicyclische aromatische Gruppen, die von 6 bis 12 Kohlenstoffe im Ringteil enthalten, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatome im Ringteil, wie etwa Phenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl.

[0043] Der Ausdruck „Alkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf sowohl gerad- als auch verzweigt-kettige Reste mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, 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.

[0044] Der Ausdruck „Alkenyl“ wird hierin so verwendet, daß er einen gerad- oder verzweigt-kettigen 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 oder 2-Butenyl. Vorzugsweise ist die Alkenylkette 2 bis 10 Kohlenstoffatome lang, bevorzugter 2 bis 8 Kohlenstoffatome lang, am bevorzugtesten 2 bis 4 Kohlenstoffatome lang.

[0045] Der Ausdruck „Alkinyl“ wird hierin so verwendet, daß er einen gerad- oder verzweigt-kettigen 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-Propyn oder 2-Propyn. Vorzugsweise ist die Alkinylkette 2 bis 10 Kohlenstoffatome lang, bevorzugter 2 bis 8 Kohlenstoffatome lang, am bevorzugtesten 2 bis 4 Kohlenstoffatome lang.

[0046] In allen Fällen hierin, in denen eine Alkenyl- oder Alkinyleinheit als eine Substituentengruppe auftritt, ist die ungesättigte Verknüpfung, d.h. die Vinylen- oder Acetylen-Verknüpfung, vorzugsweise nicht direkt an eine Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Einheit gebunden.

[0047] Der Ausdruck „Alkoxy“ wird hierin so verwendet, daß er einen gerad- oder verzweigt-kettigen 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 oder Isopropoxy. Vorzugsweise ist die Alkoxykette 1 bis 10 Kohlenstoffatome lang, bevorzugter 1 bis 8 Kohlenstoffatome lang.

[0048] Der Ausdruck „Aryl“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf monocyclische oder bicyclische aromatische Gruppen, die von 6 bis 14 Kohlenstoffatome im Ringteil enthalten, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatome im Ringteil, wie etwa Phenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl.

[0049] Der Ausdruck „Heteroaryl“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Gruppen mit 5 bis 14 Ringatomen, wobei 6, 10 oder 14 n-Elektronen in einer cyclischen Anordnung geteilt werden, und die Kohlenstoffatome und 1, 2 oder 3 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthalten (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-Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Chinazolinyl-, Cinnolinyl-, Pteridinyl-, 4aH-Carbazolyl-, Carbazolyl-, β -Carbolinyl-, Phenanthridinyl-, Acridinyl-, Perimidinyl-, Phenanthrolinyl-, Phenazinyl-, Isothiazolyl-, Phenothiazinyl-, Isoxazolyl-, Furazanyl- und Phenoxazinyl-Gruppen).

[0050] Der Begriff „Aralkyl“ oder „Arylalkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf C₁₋₆-Alkylgruppen, wie oben diskutiert, mit einem Arylsubstituenten, wie etwa Benzyl, Phenylethyl oder 2-Naphthylmethyl.

[0051] Der Ausdruck „Cycloalkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf Cycloalkylgruppen, die 3 bis 9 Kohlenstoffatome enthalten. Typische Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Cyclononyl.

[0052] Der Ausdruck „Alkoxy“ bezieht sich auf die obigen Alkylgruppe, die an ein Sauerstoffatom gebunden ist.

[0053] Der Ausdruck „Halogen“ oder „Halo“, wie hierin verwendet; bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf Chlor, Brom, Fluor oder Iod, wobei Chlor bevorzugt ist.

[0054] Der Ausdruck „Monoalkylamin“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf eine Aminogruppe, die mit einer Alkylgruppe mit von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

[0055] Der Ausdruck „Dialkylamin“, wie hierin verwendet, bezieht sich für sich selbst oder als Teil einer anderen Gruppe auf eine Aminogruppe, die mit zwei Alkylgruppen substituiert ist, die jede von 1 bis 6 Kohlenstoff-

atome besitzen.

[0056] Der Ausdruck „Hydroxyalkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf jede der obigen Alkylgruppen, substituiert mit einer oder mehreren Hydroxyl-Einheiten.

[0057] Der Ausdruck „Carboxyalkyl“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf jede der obigen Alkylgruppen, substituiert mit einer oder mehreren Carbonsäure-Einheiten.

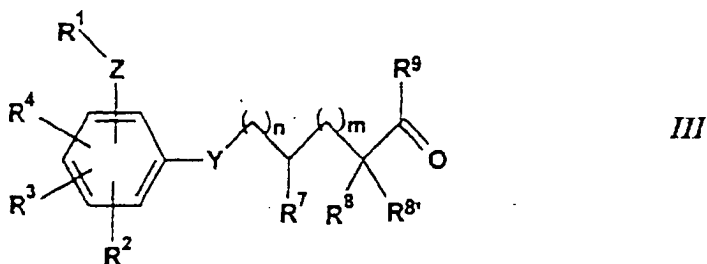
[0058] Der Ausdruck „heterocyclisch“ ist hierin so verwendet, daß er ein gesättigtes oder vollständig oder teilweise ungesättigtes 3- bis 7-gliedriges monocyclisches oder 7- bis 10-gliedriges bicyclisches System, das aus Kohlenstoffatomen und von einem bis vier Heteroatomen besteht, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht, wobei die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome fakultativ oxidiert sein können das Stickstoff-Heteroatom fakultativ quaternisiert sein kann, und einschließlich jeder bicyclischen Gruppe, in der jeder der oben definierten heterocyclischen Ringe an einen Benzolring kondensiert ist und wobei der heterocyclische Ring an Kohlenstoff oder an einem Stickstoffatom substituiert sein kann, wenn die resultierende Verbindung stabil ist. Beispiele schließen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Benzodiazepin und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0059] Der Ausdruck „Heteroatom“ wird hierin so verwendet, daß er ein Sauerstoffatom („O“), ein Schwefelatom („S“) oder ein Stickstoffatom („N“) bedeutet. Man wird anerkennen, 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.

[0060] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Amidinohydrazoneverbindung von Formel I, welches das Umsetzen eines Aminoguanidins der Formel



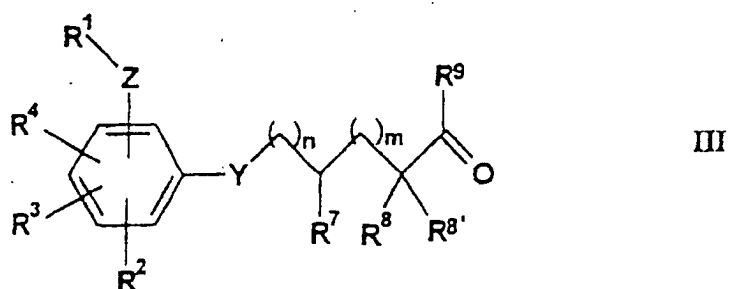
worin R^6 , R^a , R^b und R^c wie oben definiert sind, mit einer Carbonyl-haltigen Verbindung der Formel:



worin R^1 - R^4 , Z, Y, n, m und R^7 - R^9 wie oben für Formel I definiert sind, umfaßt.

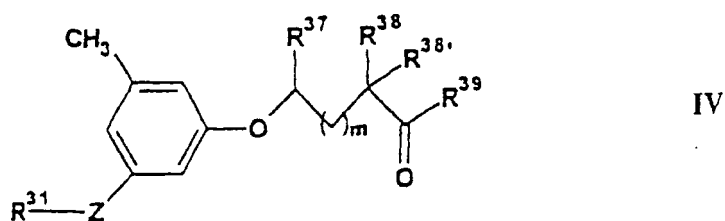
[0061] Das Aminoguanidin wird typischerweise als ein Salz bereitgestellt, vorzugsweise das Nitratsalz. Die Reaktion läuft bei Umgebungstemperatur unter Verwendung von Alkohol als einem Lösemittel ab. Eine Säure, wie etwa 4N HCl in Dioxan, wird zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Reaktion ist hierin vollständiger beschrieben.

[0062] Zwischenprodukte zur Herstellung der Protease-hemmenden Verbindungen von Formel I werden durch Formel III dargestellt:



worin R^1 - R^4 , Y, Z, R^7 - R^9 , n und m wie für Formel I definiert sind. Bevorzugte Werte für jede dieser Gruppen sind, wie oben für Formel I beschrieben.

[0063] Bevorzugte Verbindungen innerhalb des Schutzzumfanges von Formel III sind dargestellt durch Formel IV



worin

Z -SO₂O-, -SO₂-NR¹⁰- oder -H₂O- ist;

R^{31} eines von C₆₋₁₀-Aryl, Pyridyl, Pyrazolyl, Thiophenyl, Chromenyl, Benzoxazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und Tetrahydrochinolinyl ist;

R^{37} und R^{38} unabhängig eines von Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₁₀-Hydroxyalkyl oder C₂₋₁₀-Carboxyalkyl sind und $R^{38'}$ Wasserstoff ist; oder

R^{37} und R^{38} zusammengenommen sind, um -(CH₂)_y- zu bilden, worin y Null, 1 oder 2 ist, und

$R^{38'}$ Wasserstoff ist; oder

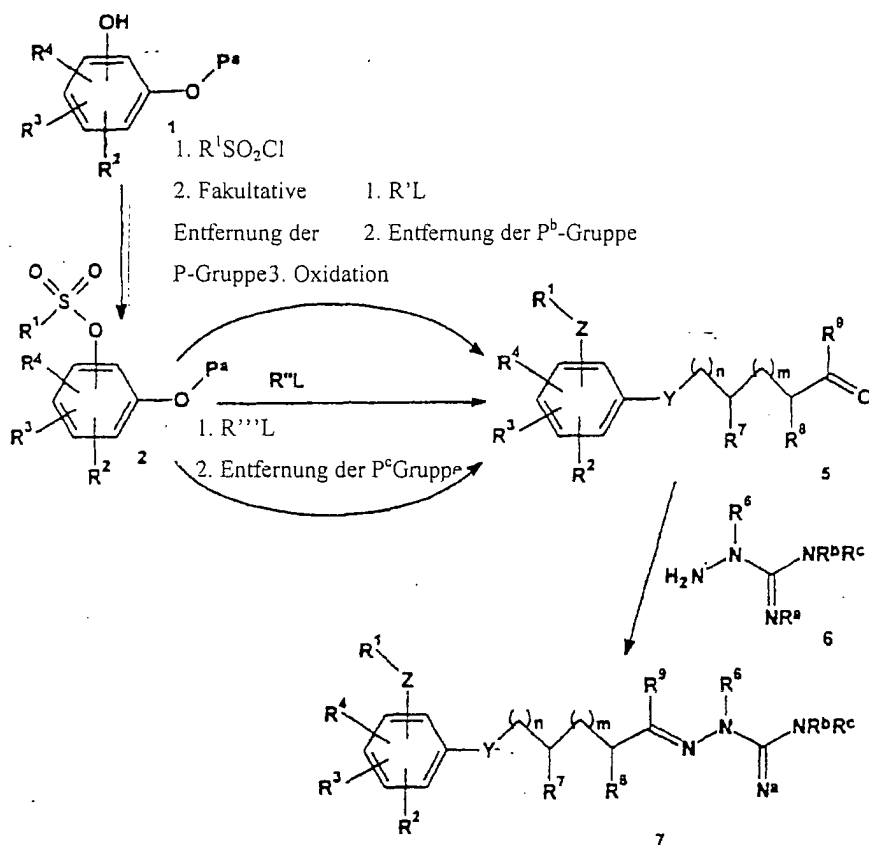
R^{37} Wasserstoff ist und R^{38} und $R^{38'}$ zusammengenommen sind, um -(CH₂)_t- zu bilden, worin t von 2 bis 5 ist, vorzugsweise 2;

R^{39} Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist; und

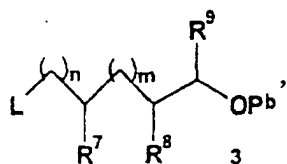
m 0, 1 oder 2 ist.

[0064] Schema I veranschaulicht die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, ist aber nicht hierauf beschränkt.

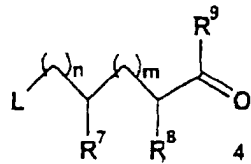
Schema I



worin R^1L



ist, $R''L$



ist, und

[0065] $R''L$ dasselbe ist wie 4, ausgenommen, daß die Keto- oder Aldehydgruppe mit einer geeigneten Schutzgruppe, P^c , geschützt ist, und die restlichen Gruppen sind wie oben definiert.

[0066] Phenole 1 (worin P^H ist) werden durch Behandlung mit geeigneten Sulfonylchloriden in Monosulfonate 2 umgewandelt. Bevorzugte Bedingungen schließen die Behandlung von Phenol 1 mit einem Sulfonylchlorid in einem zweiphasigen System ein, das aus Ether und einer mit $NaHCO_3$ gesättigten wäßrigen Phase besteht. Alternativ kann die Reaktion durchgeführt werden, indem 1 zunächst mit einem Äquivalent einer starken Base, vorzugsweise NaH , in einem polaren organischen Lösemittel, wie etwa DMF oder Tetrahydrofuran, deprotoniert wird, gefolgt von der Behandlung des deprotonierten Phenols mit dem Sulfonylchlorid. In einer weiteren Alternative kann Phenol 1, in einem typischen organischen Lösemittel, wie etwa Methylenechlorid, in 2 umgewandelt werden, indem das Phenol mit Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Amin-Base, wie etwa N-Methylmorpholin, behandelt wird.

[0067] Phenole 1 können mit einer Vielzahl von Schutzgruppen, die im Stand der Technik bekannt sind, wie etwa Ester, Benzylether und Silylether (Green, T.W. und Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley and Sons, Inc., New York (1991)) einfach geschützt werden (P^a ist eine Schutzgruppe). Abspalten der Schutzgruppe von den Hydroxygruppen wird routinemäßig unter Verwendung der im Stand der Technik gut bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Das Abspalten von Benzylethern kann zum Beispiel durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium auf Kohlenstoff als einem Katalysator in solchen Lösungsmitteln wie Ethanol oder Tetrahydrofuran bewirkt werden. Das Abspalten eines Acetats wird durch basische Hydrolyse durchgeführt, am bevorzugtesten mit Natriumhydroxid in wäßrigem Tetrahydrofuran.

[0068] Phenole 2 werden an 3 (für $L = OH$) unter Verwendung eines Mitsunobu-Kopplungsverfahrens (Mitsunobu, O., *Synthesis* 1 (1981)), gekoppelt, wobei P^b von 3 eine geeignete Alkohol-Schutzgruppe sein kann. Bevorzugte Kopplungsbedingungen schließen die Verwendung eines Trialkylphosphins oder Triarylphosphins, wie etwa Triphenylphosphin, in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, und eines Dialkylazodicarboxylats, wie etwa Diethylazodicarboxylat, ein. Typische P^b sind im Stand der Technik gut bekannt, wie etwa Ester und Benzylether (Green, T.W. und Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, John Wiley and Sons, Inc. New York (1991)). Alternativ kann Phenol 2, wenn L eine reaktive Abgangsgruppe ist, wie etwa Halogenid oder Sulfonat, mit einer Base, wie etwa Natriumhydrid, in einem Lösemittel, wie etwa DMF, behandelt und dann mit 3 behandelt werden. Abspaltung von P^b wird routinemäßig unter den im Stand der Technik gut bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Abspaltung von Benzylethern kann zum Beispiel durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium auf Kohlenstoff als einem Katalysator in solchen Lösemitteln wie Ethanol oder Tetrahydrofuran bewirkt werden. Die Abspaltung eines Acetats wird durch basische Hydrolyse, am bevorzugtesten mit Natriumhydroxid in wässrigem Tetrahydrofuran durchgeführt. Der resultierende Alkohol wird dann unter Verwendung von Routineverfahren für die Oxidation von Alkoholen oxidiert (siehe zum Beispiel Carey, F.A., Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 3. Auflage, Plenum Press, New York (1990)), wie etwa die Swern-Oxidation (Mancuso et al, *Journal of Organic Chemistry*: 3329 (1976)), Pyridiniumchlorchromat (Corey & Suggs, *Tetrahedron Letters*: 2647 (1975)), Pyridiniumdichromat (Corey & Schmidt, *Tetrahedron Letters*: 399 (1979)) oder Schwefeltetroxid-Pyridin-Komplex/Dimethylsulfoxid (*Tetrahedron Letters* 28:1603 (1987)). In einer weiteren Alternative kann 2 direkt an 4 gekoppelt werden, wenn $L = OH$ oder eine reaktive Abgangsgruppe, wie etwa Halogenid, Alkylsulfonat oder Arylsulfonat. Im Falle von $L = OH$ kann das Mitsunobu-Kopplungsverfahren verwendet werden. In Fällen, in denen R eine reaktive Abgangsgruppe ist, wie etwa Halogenid oder Sulfonat, kann Phenol 2 mit einer Base, wie etwa Natriumhydrid, in einem Lösemittel, wie etwa DMF, behandelt und dann mit 4 behandelt werden.

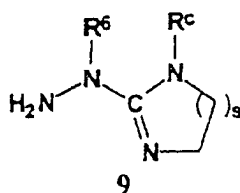
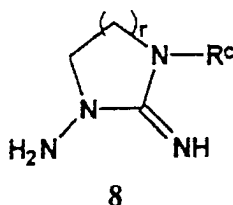
[0069] Alternativ kann Phenol 2 mit dem Mitsunobu-Kopplungsverfahren unter Verwendung von 4, wobei $L = OH$ ist, in 5 umgewandelt werden und das Aldehyd oder Keton mit einer geeigneten Schutzgruppe, P^c , geschützt werden. Solche Schutzgruppen sind im Stand der Technik gut bekannt (Green, T.W. und Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, John Wiley and Sons, Inc. New York (1991)) und schließen zum Beispiel ein Dimethylketal oder -acetal, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan ein. Alternativ kann, wenn L von 4 eine reaktive Abgangsgruppe ist, wie etwa Halogenid oder Sulfonat, Phenol 2 mit einer Base, wie etwa Natriumhydrid, in einem Lösemittel, wie etwa DMF, behandelt und dann mit 4 behandelt werden. Die Aldehyd- oder Keton-Schutzgruppe kann dann unter Verwendung von im Stand der Technik gut bekannten Standardbedingungen, zum Beispiel TsOH in Aceton (Green, T.W. und Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, John Wiley and Sons, Inc. New York (1991)) abgespalten werden, um 5 zu liefern.

[0070] Verbindung 5 wird dann mit einem Aminoguanidin 6, wie etwa Aminoguanidin oder 2-Hydrazinoimidazolin, fakultativ in Gegenwart einer Säure, wie etwa Schwefelsäure, Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff, behandelt, um 7 zu liefern. Nützliche Lösemittel schließen zum Beispiel Ethanol oder Methanol ein, die andere Lösemittel enthalten können, wie etwa Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

[0071] Verbindungen, in denen R^a und R^c zusammen eine cyclische Gruppe bilden, wie etwa ein Imidazolin, können durch Einsetzen eines Imidazolins statt des Aminoguanidins in Schema 1 synthetisiert werden.

[0072] Verbindungen, in denen R^7 und R^9 oder R^8 und R^9 zusammen eine Methylen-Verknüpfung bilden, können durch Einsatz eines cyclischen Ketons als $R''L$ mit einer reaktiven Gruppe L , die direkt oder indirekt an den carbocyclischen Ring gebunden ist, synthetisiert werden. Beispiele für geeignete Reagentien für $R''L$ schließen 2-Hydroxycyclopentanone, 3-Hydroxycyclopentanone, 2-Hydroxycyclohexanon und 3-Hydroxycyclohexanon ein.

[0073] Verbindungen VII, in denen R^6 und R^b mit den Stickstoffen, an die sie gebunden sind, zusammengekommen werden, um eine Ringstruktur zu bilden, werden hergestellt, indem das Aminoguanidin 6 in Schema 1 durch ein heterocyclisches Amin 8 (unten) ersetzt wird.



[0074] Verbindungen VIII, in denen R^8 und R^c mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, zusammengekommen werden, um eine Imidazolineinheit zu bilden, werden hergestellt, indem das Aminoguanidin 6 in Schema 1 durch ein 2-Hydrazinoimidazolin 9 (unten) ersetzt wird.

[0075] Für medizinischen Gebrauch sind die pharmazeutisch akzeptierbaren Säureadditionssalze, diejenigen Salze, in denen das Anion nicht signifikant zur Toxizität oder pharmakologische Aktivität des organischen Kations beiträgt, bevorzugt. Die Säureadditionssalze werden entweder durch Reaktion einer organischen Base von Formel I mit einer organischen oder anorganischen Säure erhalten, vorzugsweise durch Kontakt in Lösung, oder durch irgendeine der Standardmethoden, die in der Literatur detailliert beschrieben und für jeden Durchschnittsfachmann verfügbar sind. Beispiele für nützliche organische Säuren sind Carbonsäuren, wie etwa Maleinsäure, Essigsäure, Weinsäure, Propionsäure, Fumarsäure, Isethonsäure, Bernsteinsäure, Cyc-lamsäure, Pivalinsäure und dergleichen; nützliche anorganische Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren, wie etwa HCl, HBr, HI, Schwefelsäure; Phosphorsäure und dergleichen. Bevorzugte Säuren zur Herstellung von Säureadditionssalzen schließen HCl und Essigsäure ein.

[0076] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stellen eine neuartige Klasse von potenten Inhibitoren von Metallo-, Säure-, Thiol- und Serinproteasen dar. Beispiele der Serinproteasen, die durch Verbindungen innerhalb des Schutzzumfanges der Erfindung gehemmt werden, schließen Neutrophilenleukozytenelastase, ein proteolytisches Enzym, das in der Emphysem-Pathogenese impliziert ist; Chymotrypsin und Trypsin, Verdauungsenzyme; Pancreas-elastase und Cathepsin G, eine Chymotrypsin-ähnliche Protease, die ebenfalls mit Leukozyten assoziiert ist; Thrombin und Faktor Xa, proteolytische Enzyme im Blutgerinnungsweg, ein. Hemmung 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 Trypsin-ähnliche Proteasen zu hemmen.

[0077] Eine Endgebrauchsanwendung der Verbindungen, die Chymotrypsin und Trypsin hemmen, liegt zum Beispiel in der Behandlung von Pancreatitis. Für ihre Endgebrauchsanwendung werden die Potenz und andere biochemische Parameter der enzymhemmenden Eigenschaften der Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch standardmäßige biochemische Techniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, leicht bestimmt. Tatsächliche Dosisbereiche für ihre spezifische Endgebrauchsanwendung werden natürlich von der Natur und Schwere des Erkrankungszustandes des Patienten oder Tieres, der/das behandelt werden soll, abhängen, wie bestimmt durch den begleitenden Diagnostiker. Es wird erwartet, daß ein nützlicher Dosisbereich 0,01 bis 10 mg pro kg pro Tag für einen wirksamen therapeutischen Effekt sein wird.

[0078] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die sich durch ihre Fähigkeit hervorheben, Faktor Xa oder Thrombin zu hemmen, können für eine Reihe therapeutischer Zwecke eingesetzt werden. Als Faktor Xa oder Thrombininhibitoren hemmen Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Thrombinproduktion. Daher sind diese Verbindungen 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; Herzerkrankungen; Hüftersatz; und Thrombusbildung, die aus entweder thrombolytischer Therapie oder perkutaner transluminaler Coronarangioplastie (PCTA) resultiert, ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch als ein Antikoagulans in extrakorporalen Blutkreisläufen verwendet werden.

[0079] Wegen der Wirkungen von sowohl Faktor Xa als auch Thrombin auf einen Wirt von Zelltypen, wie etwa Glattmuskulzellen, Endothelzellen und Neutrophilen, finden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zusätzliche Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von posttraumatischer Lungeninsuffizienz; entzündlichen Reaktionen, wie etwa Ödem; Reperfusionsschädigung; Atherosklerose; und Restenose im Anschluß an eine Verletzung, wie etwa Ballonangioplastie, Atherektomie und Platzierung eines arteriellen Stents.

[0080] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nützlich sein bei der Behandlung von Neoplasie und Metastase sowie neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Krankheit.

[0081] Wenn eingesetzt als Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer wirksamen Menge innerhalb des Dosierungsbereiches von 0,1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise zwischen etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht mit einem Regime von einzelnen oder zwei bis vier aufgeteilten täglichen Dosen verabreicht werden.

[0082] Wenn eingesetzt als Inhibitoren von Thrombin, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Thrombolytika verwendet werden, wie etwa Gewebefibrinogenaktivator, 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.

[0083] 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-hemmenden Eigenschaften von Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden mit dem unten in Beispiel 2 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 Endgebrauchsanwendung werden die enzymhemmenden Eigenschaften der Verbindungen von Formel I mit standardmäßigen biochemischen Techniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, leicht bestimmt.

[0084] Die Cathepsin G-hemmenden Eigenschaften von Verbindungen innerhalb des Schutzzumfanges 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 (Chymotrypsin-ähnliche 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 Proteinfraction fällt während der Dialyse aus und wird durch Zentrifugation isoliert. Diese Fraktion enthält den Großteil der Chymotrypsin-ähnlichen 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.

[0085] 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.

[0086] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die Urokinase oder Plasminogenaktivator hemmen, sind potentiell nützlich bei der Behandlung übermäßiger Zellwachstumserkrankungszustände. Als solche können Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch nützlich sein bei der Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom, der Behandlung von Psoriasis und bei ihrer Verwendung als Abtreibungsmittel. Für ihre Endgebrauchsanwendung werden die Potenz und andere biochemische Parameter der enzymhemmenden Eigenschaften von Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch standardmäßige biochemische Techniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, leicht bestimmt. Tatsächliche Dosisbereiche für ihre spezifische Endgebrauchsanwendung werden natürlich 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 etwa 0,01 bis 10 mg pro kg pro Tag für einen wirksamen therapeutischen Effekt sein wird.

[0087] Zusätzliche Verwendungen für Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die Analyse kommerzieller Reagensenzyme für Aktivstellenkonzentration ein. Chymotrypsin wird zum Beispiel als ein Standardreagens zur Verwendung bei der klinischen Quantifizierung der Chymotrypsin-Aktivität in Pankreassaften und Fäzes vertrieben. Solche Tests sind diagnostisch für Magen-Darm- und Pankreas-Störungen. Pankreaselastase wird ebenfalls als ein Reagens zur Quantifizierung von α 1-Antitrypsin in Plasma kommerziell vertrieben. Plasma- α 1-Antitrypsin steigt in der Konzentration während des Verlaufes mehrerer entzündlicher Erkrankungen, und α 1-Antitrypsin-Mängel sind assoziiert mit erhöhtem Auftreten von Lungenerkrankung. Verbindungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Tests durch titrimetrische Standardisierung der als ein Reagens vertriebenen kommerziellen Elastase zu erhöhen. Siehe U.S.-Patent Nr. 4,499,082.

[0088] 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 gehemmt werden, die fest an verschiedene proteolytische Enzyme binden.

[0089] 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.

[0090] 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.

[0091] Zusätzlich zu den pharmakologisch wirksamen Verbindungen können die neuen pharmazeutischen Zubereitungen geeignete pharmazeutisch akzeptierbare Träger enthalten, die Füllstoffe und Hilfsstoffe umfassen, die die Verarbeitung der wirksamen Verbindungen zu Zubereitungen erleichtern, die pharmazeutisch verwendet werden können.

[0092] 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, fakultativ Vermahlung der resultierenden Mischung und Verarbeitung der Granülen-Mischung, wobei geeignete Hilfsstoffe, falls gewünscht oder notwendig, zugegeben werden, um Tabletten oder Drageekerne zu erhalten.

[0093] Geeignete Füllstoffe sind insbesondere Füller, 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, Natriumcarboxymethylcellulose 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. Hilfsstoffe 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.

[0094] Andere pharmazeutische Zubereitungen, die oral verwendet werden können, schließen Push-Fit-Kapseln, hergestellt aus Gelatine, sowie weiche, versiegelte Kapseln, hergestellt aus Gelatine und einem Weichmacher, 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.

[0095] 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.

[0096] 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.

Beispiel 1

2-(2-(3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid

a) 3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0097] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10 mmol) und 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid (2,43 g, 11 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als eine Maßgelbe Flüssigkeit zu ergeben (2,15 g, 71%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (m, 2H) und 7,96 (dd, 1H, J = 0,6, 3,9 Hz).

b) 1-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-3-(3-benzyloxy)propoxy-5-methylbenzol

[0098] Diethylazodicarboxylat (230 µl, 1,46 mmol) wurde langsam zu einer Lösung von 253 mg (0,866 mmol) 3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 363 mg (1,24 mmol) 3-Benzyloxypropanol und 385 mg (1,47 mmol) Triphenylphosphin in wasserfreiem Dichlormethan (7 ml) bei 0°C zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (10 ml) gequenchet und in Diethylether (3 × 20 ml) hinein extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und das Produkt durch Flashchromatographie (2:1 bis 100:0 Dichlormethan/Petrolether) gereinigt, um die Titelverbindung (328,5 mg, 85% Ausbeute) als ein farbloses Öl zu liefern. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,7,95 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 6H), 6,58 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,48 (t, 1H, J = 1,1 Hz), 4,51 (s, 2H), 3,95 (t, 3H, J = 6,2 Hz), 3,62 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,24 (s, 3H) und 2,01 (Pentett, 2H, J = 6,2 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₂₃H₂₃ClO₅S: 469,1 (M+Na). Gefunden: 469,1.

c) 3-(3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)propanol

[0099] Eine Mischung von 328,5 mg (0,736 mmol) 1-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-3-(3-benzyloxy)propoxy-5-methylbenzol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 66 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff und 180 µl (0,72 mmol) 4 N HCl/Dioxan in 5 ml Tetrahydrofuran wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h hydriert (atmosphärischer Druck). Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und dann konzentriert. Reinigung durch Flashchromatographie unter Verwendung von Elutionen mit 2-10% Diethylether/Dichlormethan ergab 217 mg (83%) Ausbeute der Titelverbindung als ein Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8 Hz), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,50 (t, 1H, J = 2 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 4,7 Hz), 3,92 (s, 1H), 3,82 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 2,24 (s, 3H) und 1,99 (Pentett, 2H, J = 6 Hz).

d) 3-(3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)propionaldehyd

[0100] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (847 mg, 5,36 mmol) wurde zu einer Lösung von 619 mg (1,74 mmol) 3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 411 µl (3,23 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 230 µl (3,0 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (20 ml) gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 × 30 ml) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und durch Flashchromatographie (Diethylether/Petrolether (2:1 bis 4:1)) gereinigt, um 289 mg (47%) der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu liefern. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 9,83 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,97 (dd, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,57 (br s, 1H), 6,49 (br s, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,86 (td, 2H, J = 1,4, 6 Hz) und 2,25 (s, 3H).

e) 2-(2-(3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid

[0101] Eine Lösung von 289 mg (0,82 mmol) 3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 223 mg (1,62 mmol) Aminoguanidin-Nitrat und 200 µl (0,80 mmol) 4 N HCl/Dioxan in 3 ml Ethanol wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 ml Wasser behandelt und für 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1,2 ml 2 N Natriumhydroxid behandelt und dann in Dichlormethan (3 × 20 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, getrocknet (K₂CO₃) und konzentriert, um 321,4 mg Rohprodukt als eine freie Base zu ergeben. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (1 ml) gelöst, mit 800 µl (3,2 mmol) 4 N HCl/Dioxan-Lösung behandelt. Das Lösemittel wurde abgezogen und das Produkt wurde aus einer Mischung von Dichlormethan/Ether/Hexan trituriert, um 190 mg der Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (br s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,46 (br t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,14 (t, 2H), 2,67 (q, 2H) und 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxizimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₉ClN₄O₄S: 411,1 (M+H). Gefunden: 411,1.

Beispiel 2

2-[2-(5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy)ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenol

[0102] Orcinol-Monohydrat (2,84 g, 20,0 mmol) und 2-Trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (4,90 g, 20,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO₃ (70 ml) und Diethylether (70 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 80 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (3,65 g, 55%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 2,23 (s, 3 H).

b) 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0103] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(3-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenol (665 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (2:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (745 mg, 94%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,61 (s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonylory)phenoxy]propionaldehyd

[0104] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,12 mg, 7,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol (700 mg, 1,8 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunden gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (50 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, dann wurde die Dichlormethanlösung mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (595 mg, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H),

4,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0105] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy]-propionaldehyd (583 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (412 mg, 3,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben (465 mg, 61%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,55 (br s, 4H), 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₁₉F₃N₄O₄S: 445,1 (M+H), 467,1 (M+Na). Gefunden: 445,0, 466,8.

Beispiel 3

2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenol

[0106] Orcinol-Monohydrat (4,30 g, 30 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,5 g, 60 mmol) in N,N-Dimethylformamid (30 ml) zugegeben, und die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur für 30 Minuten gerührt. Zur obigen Lösung wurde langsam 2-Trifluormethylbenzylchlorid (5,0 g, 25 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur für 3 Stunden gerührt. Nach vorsichtigem Quenchen mit Wasser (100 ml) wurde die Mischung mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die Ethylacetatlösung wurde mit Salzlösung (2 × 100 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (3:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (2,9 g, 41%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]propanol

[0107] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenol (1,41 g, 5,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (1,62 g, 8,0 mmol) und 1,3-Propandiol (1,90 g, 25 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (2,01 g, 8,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (100 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (2:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (1,50 g, 84%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,76 (s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0108] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,3 g, 8,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]propanol (680 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (50 ml) geguengt. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Nacht über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (575 mg, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(3-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydraziniarboximidamid-Nitrat

[0109] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]propionaldehyd (305 mg, 0,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (274 mg, 2,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben und die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (315 mg, 77%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF-α-Cyano-4-hydroxymethylbenzoesäure-Matrix) Berechnet für C₁₉H₂₁F₃N₄O₂: 395,2 (M+H), 417,1 (M+Na), 433,1 (M+K). Gefunden: 395,3, 417,0, 433,2.

Beispiel 4

2-(3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]propyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid

a) 3-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd

[0110] Diethylazodicarboxylat (1,5 ml, 9,53 mmol) wurde zu einer Lösung von 1,14 g (8,26 mmol) 3,5-Dihydroxybenzaldehyd, 2,39 g (9,12 mmol) Triphenylphosphin und 380 µl (9,4 mmol) Methanol in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 30 min gerührt und mit 10% wässriger Zitronensäure gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Petrolether (2:1, dann 100:0)) gereinigt, um die Titelverbindung (309 mg, 25%) als einen Gummi zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 6,98-6,99 (m, 2H), 6,94-6,96 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

b) 2-[(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl](triphenyl)phosphoniumbromid

[0111] Eine Lösung von 1,43 g (7,33 mmol) 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan und 1,92 g (7,32 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml Acetonitril wurde für 2 Tage unter Rückfluß gekocht. Die Titelverbindung (2,52 g, 75% Ausbeute) wurde direkt aus der Reaktionsmischung durch Trituration aus Diethylether/Dichlormethan isoliert und wurde direkt in der nächsten Reaktion verwendet. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,87 (m, 15H), 5,10 (t, 1H, J = 5 Hz), 3,99-4,04 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 4H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,32-1,37 (m, 1H).

c) 2-[3-(3-Hydroxy-5-methoxyphenyl)-3-propenyl]-1,3-dioxan

[0112] Zu einer Lösung von 2,42 g (5,30 mmol) 2-[(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl](triphenyl)phosphoniumbromid, wie hergestellt in Schritt b, in wasserfreiem Tetrahydrofuran (10 ml) bei -78°C wurden 2,4 ml (3,6 mmol) 1,5 M Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 10 min gerührt, dann wurden 308 mg (2,03 mmol) 3-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd, wie hergestellt in Schritt a, in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure gequenchet, in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und durch Flashchromatographie (Diethylether/Petrolether (1:2 bis 1:1)) gereinigt, um 143 mg (28% Ausbeute) der Titelverbindung (Mischung von cis- und trans-Isomeren) als ein Öl zu liefern.

d) 2-[3-(3-Hydroxy-5-methoxyphenyl)propyl]-1,3-dioxan

[0113] Eine Mischung von 2-[3-(3-Hydroxy-5-methoxyphenyl)-3-propenyl]-1,3-dioxan (143 mg, 0,572 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 66 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde bei atmosphärischem Druck und Umgebungstemperatur für 1 h hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und konzentriert, um rohe Titelverbindung zu ergeben, die direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,31 (br s, 1H), 6,22-6,28 (m, 2H), 4,52 (t, 1H, J = 5 Hz), 4,07-4,12 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,79 (m, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 5 Hz), 1,1-2,2 (m, 6H).

e) 2-[3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]propyl]-1,3-dioxan

[0114] Zu allem 2-[3-(3-Hydroxy-5-methoxyphenyl)propyl]-1,3-dioxan, wie hergestellt in Schritt d, in Dichlormethan (2 ml), das 500 µl N,N-Diisopropylethylamin enthielt, wurden 166 mg (0,79 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 30 min wurden 5 mg N,N-Dimethylamino-

pyridin zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure gequenchet, in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4), konzentriert und durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Diethylether (100:0 bis 95:5)) gereinigt, um 180 mg (77% Ausbeute von 2-[3-(3-Hydroxy-5-methoxyphenyl)-3-propenyl]-1,3-dioxan) der Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (dd, 1H, $J = 1,5, 8$ Hz), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 6,59 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 6,50 (m, 2H), 4,48 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,71-3,79 (m, 2H), 2,49 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,25-1,6 (m, 5H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentisinsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_6\text{S}$: 449,1 (M+Na). Gefunden: 449,1.

f) 4-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]butanal

[0115] Eine Lösung von 156 mg (0,38 mmol) 2-[3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]propyl]-1,3-dioxan, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 4,5 μl 10% wäßriger Salzsäure behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei 60°C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, in Dichlormethan hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und durch Flashchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um 23,4 mg der Titelverbindung als das Nebenprodukt der Reaktion zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,70 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7,93 (dd, 1H, $J = 1,5, 8$ Hz), 7,52-7,9 (m, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,52 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 6,49 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 3,69 (s, 3H), 2,52 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,33 (dt, 2H, $J = 1,5, 7$ Hz), 1,80 (Pentett, 2H, $J = 7$ Hz).

g) 2-[3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid

[0116] Eine Lösung von 23 mg (0,068 mmol) 4-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]butanal, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 40 mg (0,29 mmol) Aminoguanidin-Nitrat in 1 ml Methanol wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 150 μl 2 N Natriumhydroxid gequenchet, mit Wasser verdünnt und in Dichlormethan hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (K_2CO_3) und konzentriert, um 24,6 mg der freien Base der Titelverbindung zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mit 1 ml Dichlormethan verdünnt, mit 140 μl 1 N HCl in Methanol behandelt und aus Diethylether/Hexan trituriert, um die Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,25 (br s, 1H), 7,78-7,94 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,45 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,13 (q, 2H), 1,66 (Pentett, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 425,1 (M+H). Gefunden: 425,1.

Beispiel 5

2-[2-[(5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-Benzoyloxy-5-methylphenol

[0117] Orcinol-Monohydrat (7,10 g, 50 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde tropfenweise zu NaH (2,4 g, 100 mmol) in N,N-Dimethylformamid (60 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Benzylbromid (8,55 g, 50 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde dann zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Stunden gerührt. Wasser (100 ml) wurde vorsichtig zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat (3×100 ml). Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2×50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (3:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (3,40 g, 32%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

b) 2-Brom-2-methylpropanamid

[0118] Zu einer kräftig gerührten Lösung von 2-Brom-2-methylpropanoylbromid (11 ml) in leichtem Petrolether (250 ml) bei 0°C wurde in Portionen wäßriges Ammoniak (50 ml) zugegeben. Rühren wurde für weitere 30 min fortgesetzt, und der resultierende Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser (2×50 ml) gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (14,1 g; 96%) zu ergeben, der ohne Reinigung direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

c) 2-(3-Benzyloxy-5-methyl)phenoxy-2-methylpropanamid

[0119] 3-Benzyloxy-5-methylphenol (2,14 g, 10 mmol), wie hergestellt in Schritt a, wurde in wasserfreiem 1,4-Dioxan (50 ml) mit Natriumhydrid (265 mg, 11 mmol) für 1 h gerührt. 2-Brom-2-methylpropanamid (1,66 g, 10 mmol), wie hergestellt in Schritt b dieses Beispiels, wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde auf 80°C für 6 h erhitzt. Nach Abkühlung wurde das ausgefallene Natriumbromid abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (7% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff zu ergeben (2,50 g, 83%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (m, 5H), 6,61 (br s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,69 (br s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

d) N-(3-Benzyloxy-5-methylphenyl)-2-hydroxy-2-methylpropanamid

[0120] Zu einer Lösung von 2-(3-Benzyloxy-5-methyl)phenoxy-2-methylpropanamid (1,50 g, 5,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon (DMPU) (2 ml) und N,N-Dimethylformamid (18 ml) wurde Natriumhydrid (360 mg, 15 mmol) zugegeben, die Mischung wurde für 3 h auf 100°C erhitzt. Die Lösung wurde in Wasser (200 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (870 mg, 58%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

e) 3-Benzyloxy-5-methylanilin

[0121] N-(3-Benzyloxy-5-methylphenyl)-2-hydroxy-2-methylpropanamid (600 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde mit 10 N NaOH (25 ml) und Ethanol (10 ml) vermischt, und die Mischung wurde für 2 Tage unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser (60 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (3 × 60 ml) extrahiert. Die Dichlormethanlösung wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (265 mg, 61%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H).

f) 3-Benzyloxy-5-methyl-1-(2-trifluormethylphenylsulfonylamino)benzol

[0122] 2-Trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (490 mg, 2,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-Benzyloxy-5-methylanilin (426 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und N-Methylmorpholin (0,5 ml) in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von weiterem Dichlormethan (100 ml) wurde die Dichlormethanlösung mit gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (2 × 50 ml), 10% HCl (2 × 50 ml) und Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (4:1 Dichlormethan/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (700 mg, 83%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

g) Ethyl-6-[3-benzyloxy-5-methylphenyl-(2-trifluormethylphenyl)-sulfonylamino]hexanoat

[0123] 3-Benzyloxy-5-methyl-1-(2-trifluormethylphenylsulfonylamino)benzol (550 mg, 1,3 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Ethyl-6-bromhexanoat (290 mg, 1,3 mmol) und K₂CO₃ (1,0 g) wurden in N,N-Dimethylformamid (10 ml) vermischt. Die Mischung wurde auf 60°C erhitzt und für 12 h gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde unter hohem Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, mit gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (2 × 50 ml) und Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als ein blaßrotes Öl zu ergeben (735 mg, 100%), das direkt für den nächsten Schritt verwendet wurde. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,33-1,62 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

h) [5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylphenyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenol

[0124] Ethyl-6-[3-benzyloxy-5-methylphenyl-(2-trifluormethylphenyl)-sulfonylamino]hexanoat (735 mg, 1,3 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurde mit Palladium auf Kohlenstoff (10%, 100 mg) in Ethanol (20 ml) vermischt. Die Mischung wurde unter Wasserstoff (Ballon) für 2 h gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als ein blaßrotes Öl (585 mg, 95%) zu ergeben, das direkt für den nächsten Schritt verwendet wurde. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,36-1,67 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

i) 3-[(5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propanol

[0125] Zu einer Lösung von [5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylphenyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino]phenol (520 mg, 1,1 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (304 mg, 1,5 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (380 mg, 1,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (4:1 Dichlormethan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (505 mg, 86%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,73 (br s, 1H), 1,32-1,63 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

j) 3-[(5-Methyl-3-(5-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propionaldehyd

[0126] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (480 mg, 3,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[(5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propanol (480 mg, 0,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,4 ml, 3,2 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,2 ml, 2,8 mmol) in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 40 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (390 mg, 82%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,32-1,63 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

k)

2-[2-[(5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazicarboximidamid-Nitrat

[0127] Eine Mischung von 3-[(5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propionaldehyd (370 mg, 0,7 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (275 mg, 2,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (50 ml) gequenchet und mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die Dichlormethanlösung wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (10% Methanol in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben (350 mg, 77%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,56 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,25-1,51 (m, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₂₆H₃₄F₃N₅O₅S: 586,2 (M+H), 608,2 (M+Na). Gefunden: 586,3, 608,4.

2-[2-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0128] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2,3-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (2,46 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO_3 (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3×50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2×50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff zu ergeben (1,45 g, 45%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

b) 3-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0129] Zu einer Lösung von 3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (642 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-*n*-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3 Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (2:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (690 mg, 88%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,02 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,58 (s, 1H).

c) 3-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-propionaldehyd

[0130] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (720 mg, 4,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (580 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (50 ml) gequencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3×50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (545 mg, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0131] Eine Lösung von 3-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-propionaldehyd (470 mg, 1,2 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (343 mg, 2,5 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2×30 ml) und Diethylether (2×30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (535 mg, 88%) zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,52 (br s, 4H), 4,16 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,68 (dd, $J = 11,3, 6,2$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix (Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 445,1 (M+H), 467,0 (M+Na). Gefunden: 444,9, 466,9.

Beispiel 7

2-[2-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0132] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (2,46 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (1,65 g, 51%) zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,56 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,25 (s, 3H).

b) 3-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0133] Zu einer Lösung von 3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (642 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (2:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (700 mg, 90%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,58 (s, 1H).

c) 3-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0134] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (720 mg, 4,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (580 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (50 ml) gequencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (530 mg, 91%) zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0135] Eine Mischung von 3-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (470 mg, 1,2 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (343 mg, 2,5 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (549 mg, 90%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,4 (br s, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,54 (br s, 1H), 7,45 (br s, 4H), 4,17 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₄S: 445,1 (M+H), 467,0 (M+Na). Gefunden: 444,8, 466,7.

Beispiel 8

2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

a) 3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0136] Gesättigtes wäßriges NaHCO₃ (70 ml) wurde zu einer Lösung von 5-Chlor-2-methoxybenzolsulfonylchlorid (3,83 g, 15,9 mmol) und Orcinol-Monohydrat (3,39 g, 23,9 mmol) in Di-n-butylether (53 ml) und Tetra-

hydrofuran (17 ml) zugegeben. Die zweiphasige Lösung wurde bei 50°C für 7 h und dann bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit derjenigen aus einer vorangehenden Reaktion vereinigt (die 4,53 g [18,8 mmol] 5-Chlor-2-methoxybenzolsulfonylchlorid verwendete), die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (250 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um 18,25 g eines klaren braunen Öls zu ergeben. Das Produkt wurde durch Flashsäulenchromatographie (1% bis 4% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung (9,86 g, 86%) als ein blaßgelbes Öl zu ergeben, das bei Stehenlassen auskristallisierte. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,53 (m, 2H), 6,41 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,99 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymzimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₄H₁₃ClO₅S: 351,0 (M+Na). Gefunden 351,1.

b) 3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0137] 4-Methylmorpholin (3,2 ml, 29,1 mmol) wurde zu einer Mischung von 3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (8,82 g, 26,8 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 10% Palladium auf Kohlenstoff (2,23 g) in von Sauerstoff befreitem Methanol (15 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur für 3 h hydriert (atmosphärischer Druck), dann mit Methanol durch Celite filtriert. Lösemittel wurde im Vakuum abgezogen, und das Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung (4,97 g, 63%) als einen farblosen Sirup zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 7,76 (ddd, 1H, J = 1,7, 7,4, 8,4 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09 (dt, 1H, J = 1,0, 7,9 Hz), 6,48 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,26 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,00 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymzimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₄H₁₄O₅S: 317,0 (M+Na). Gefunden: 316,9.

c) 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0138] Tri-n-butylphosphin (8,4 ml, 34 mmol) wurde über 5 min tropfenweise zu 3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (4,97 g, 16,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 1,3-Propandiol (12 ml, 170 mmol) und 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (8,54 g, 33,8 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (75 ml) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Dichlormethan (75 ml) wurde in der Mitte der Tri-n-butylphosphin-Zugabe zugegeben, um das Rühren zu unterstützen. Die Aufschlämmung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt, dann wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt, und mehr 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (4,27 g, 16,9 mmol) und Tri-n-butylphosphin (4,2 ml, 16,9 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Diethylether (200 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (25% Ethylacetat in Hexan bis 60% Ethylacetat in Hexan, dann 2% Aceton in Dichlormethan bis 7% Aceton in Dichlormethan in zwei getrennten chromatographischen Trennungen) gereinigt, um die Titelverbindung (3,79 g, 64%) als ein goldenes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,61 (ddd, 1H, J = 1,8, 7,5, 8,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (ddd, 1H, J = 1,7, 7,5, 7,9 Hz), 6,58 (br s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 6,46 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,02 (s, 3H), 4,00 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,81 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (Pentett, 2H, J = 6,0 Hz), 1,72 (t, 1H, J = 5,0 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymzimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₂₀O₆S: 375,1 (M+Na). Gefunden: 375,1.

d) 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0139] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,87 g, 11,7 mmol) wurde portionsweise über 15 min zu einer Lösung von 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (2,07 g, 5,9 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), N,N-Diisopropylethylamin (2,15 ml, 12,3 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (1,25 ml, 17,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (14 ml) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 1 h gerührt, dann wurde die Reaktion mit 5% wäßriger Zitronensäure (50 ml) gequenchet. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Dichlormethan (15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5% wäßriger Zitronensäure (50 ml), pH 7-Puffer (40 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das übrigbleibende goldene Öl wurde durch Flashsäulenchromatographie (3:2 Diethylether/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung (1,28 g, 62%) als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,62 (ddd, 1H, J = 1,8, 7,4, 8,4 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 0,8, 8,4 Hz), 7,02 (m, 1H), 6,58 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,45 (t, 1H, J = 2 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,02 (s, 3H), 2,85 (td, 2H, J = 1,5, 6,1 Hz), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymzimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₈O₆S: 373,1 (M+Na). Gefunden: 373,0.

e) 2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylphenyl]hydrazincarboximidamid-Acetat

[0140] Eine Mischung von Aminoguanidin-Hydrochlorid (0,811 g, 7,33 mmol) und 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (1,28 g, 3,66 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt) in Ethanol (30 ml) wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum auf ungefähr 15 ml konzentriert, dann wurde Dichlormethan (60 ml) zugegeben, um überschüssiges Aminoguanidin-Hydrochlorid auszufällen. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (30 ml) gelöst und mit wässrigem NaOH (0,04 N, 90 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und eingedampft, um die freie Base der Titelverbindung (1,38 g, 93%) als einen goldenen Schaum zu ergeben.

[0141] Das Acetatsalz der Titelverbindung wurde hergestellt durch tropfenweise Zugabe von Eisessig (0,75 ml, 30 mmol) zur freien Base, 2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylphenyl]hydrazincarboximidamid, (1,03 g, 2,53 mmol, oben hergestellt) in Dichlormethan (10 ml). Das Lösemittel wurde im Vakuum bei Umgebungstemperatur abgezogen. Das rohe Acetatsalz wurde durch Flashsäulenchromatographie (20% bis 100% 1:10:40 Essigsäure/Methanol/Dichlormethan in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung (0,91 g, 77%) als einen weißen Schaum zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,62 (ddd, 1H, J = 1,7, 7,5, 8,4 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02 (td, 1H, J = 0,9, 7,9 Hz), 6,57 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 4,05 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,68 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₂₂N₄O₅S: 407,1 (M+H). Gefunden: 407,0.

Beispiel 9

2-[2-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylphenyl]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0142] Zu einer Lösung von 1,25 g (8,76 mmol) Orcinol-Monohydrat und 2,50 g (8,76 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzolsulfonylchlorid in 25 ml Diethylether wurden 25 ml gesättigtes wässriges NaHCO₃ zugegeben und die zweiphasige Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit 2 × 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und auf 1,92 g (59%) des gewünschten Produktes als einem blaßgelben kristallinen Feststoff konzentriert: ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 7,93 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,54 (br s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 6,41 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,98 (s, 3H) und 2,24 (s, 3H).

b) 3-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0143] Zu 1,39 g (3,72 mmol) 3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 2,69 ml (37,2 mmol) 1,3-Propandiol und 1,95 g (7,44 mmol) Triphenylphosphin in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1,17 ml (7,44 mmol) Diethylazodicarboxylat tropfenweise über 15 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2 h wurde die Reaktionsmischung zu einem Halbfeststoff konzentriert. Die resultierende Mischung wurde auf 250 g Silicagel mit 60% Ethylacetat-Hexan flashchromatographiert, um eine Mischung aus gewünschtem Produkt und Triphenylphosphinoxid zu ergeben. Eine zweite Chromatographie auf 120 g Silicagel mit 8% Aceton-Dichlormethan lieferte 1,43 g (89% Ausbeute) der reinen Titelverbindung als ein farbloses Harz: ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,62 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,46 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,84 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,26 (s, 3H) und 2,00 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₉⁸¹BrO₆S: 455,0 (M+Na). Gefunden: 454,8.

c) 3-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0144] Zu einer gekühlten (0°C), gerührten Lösung von 990 mg (2,30 mmol) 3-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 842 µl N,N-Diisopropylethylamin und 500 µl wasserfreiem Dimethylsulfoxid in 6,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 732 mg (4,60 mmol) zu Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Mischung wurde über 30 min auf Umgebungstemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Weitere 368 mg (2,30 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex wurden zu-

gegeben, und nach 17 h wurde die Mischung in 15 ml Dichlormethan gegossen und mit 5% (w/v) wässriger Zitronensäure (2 × 25 ml) gewaschen. Jede Waschlösung wurde mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit 1 M pH 7-Puffer (25 ml), Salzlösung (25 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, um nach Konzentration einen weißen Halbfeststoff zu ergeben. Dieses Material wurde auf 35 g Silicagel mit Dichlormethan, gefolgt von 3% Ethylacetat-Dichlormethan, chromatographiert, um 685 mg (69%) der Titelverbindung als einen farblosen Sirup zu liefern: ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 9,84 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,61 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,45 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,88 (td, 2H, J = 6,1, 1,4 Hz) und 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentisinsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₇⁷⁹BrO₆S: 451,0 (M+Na). Gefunden: 451,4.

d) 2-[2-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methyläthyl]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0145] Zu 248 mg (0,578 mmol) 3-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 5,0 ml absolutem Ethanol wurden 158 mg (1,16 mmol) Aminoguanidin-Nitrat zugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage gerührt. Die Mischung wurde mit 30 ml Wasser langsam verdünnt, für 10 min gerührt und unter Waschen mit 5 ml kaltem Wasser filtriert. Der Feststoff wurde an Luft unter Absaugung getrocknet, gefolgt von hohem Vakuum, um 268 mg (85%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu liefern: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (br s, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,48 (br s, 3H), 7,38 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,00 (s, 3H), 2,69 (dd, 2H, J = 11,4, 6,2 Hz) und 2,23 (s, 3H). Klassenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylbenzoesäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₂₁⁸¹BrN₄O₅S: 487,0 (M+H). Gefunden: 486,9.

Beispiel 10

2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenoxy)sulfonyloxy]phenoxy]ethyl-1-methyläthyl]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenol

[0146] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2-Trifluormethoxybenzolsulfonylchlorid (2,35 g, 9,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (1,80 g, 57%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0147] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenol (700 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-Azodicarbonyldiisopiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (710 mg, 87%) zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,64 (s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0148] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (720 mg, 4,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol (610 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,6 ml, 4,7 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (50 ml) gequenchet. Die Mischung wurde

in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (CH₂Cl₂) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (480 mg, 79%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0149] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd (445 mg, 1,1 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (300 mg, 2,2 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (525 mg, 91%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (br s, 4H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymizinsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₁₉F₃N₄O₅S: 461,1 (M+H), 483,1 (M+Na). Gefunden: 461,0, 482,8.

Beispiel 11

2-(2-(3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy)ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenol

[0150] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonylchlorid (2,35 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hin extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff zu ergeben (2,55 g, 79%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

b) 3-(3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0151] Zu einer Lösung von 3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenol (645 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azadicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (615 mg, 82%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (br s, 1H).

c) 3-[3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0152] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (720 mg, 4,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (565 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,6 ml, 4,7 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (50 ml) geguencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (450 mg, 80%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,27

(d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0153] Eine Lösung von 3-[3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (374 mg, 1,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (280 mg, 2,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (440 mg, 88%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (br s, 1H), 8,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,44 (br s, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₁₈N₆O₄S₂: 435,1 (M+H), 457,1 (M+Na). Gefunden: 435,0, 457,1.

Beispiel 12

2-[2-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenol

[0154] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 3-Methylbenzolsulfonylchlorid (1,60 g, 8,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 40 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (2,1 g, 76%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0155] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenol (560 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (605 mg, 90%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,61 (br s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0156] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (720 mg, 4,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol (505 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,6 ml, 4,7 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (50 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (450 mg, 89%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

d) 2-[5-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0157] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd (400 mg, 1,2 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (345 mg, 2,5 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (350 mg, 66%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50-7,67 (m, 8H), 6,75 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₂₂N₄O₄S: 391,1 (M+H), 413,1 (M+Na). Gefunden: 391,1, 413,1.

Beispiel 13

2-[2-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid

a) 3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0158] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2-Cyanobenzolsulfonylchlorid (2,02 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,65 g, 57%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,69 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H).

b) 3-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0159] Zu einer Lösung von 3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (580 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1' (Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Heran (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (10% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (560 mg, 80%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (br s, 1H).

c) 3-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0160] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (480 mg, 3,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (315 mg, 0,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,5 ml, 3,9 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,2 ml, 2,8 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (30 ml) gequencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 40 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (260 mg, 83%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid

[0161] Eine Lösung von 3-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (240 mg, 0,7 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (200 mg, 1,5 mmol) in Ethanol (8 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (20 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 15 ml) und Diethylether (2 × 20 ml) gewa-

schen und unter hohem Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in Wasser (40 ml) suspendiert, mit 2,0 N Natriumhydroxid (1,0 ml) behandelt und in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels wurde der Rückstand in Dichlormethan (1 ml) gelöst, und die Dichlormethanolösung wurde zur Lösung von 1,5 ml 0,6 M methanolischem HCl in Diethylether (50 ml) zugegeben, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben (245 mg, 80%). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,28 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 7,55 (br s, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{19}N_5O_4S$: 402,1 (M+H), 424,1 (M+Na), 440,1 (M+K). Gefunden: 402,1, 424,1, 440,1.

Beispiel 14

2-(2-(3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0162] Zu einer Lösung von 1,00 g (8,05 mmol) Orcinol-Monohydrat und 1,63 g (7,38 mmol) 2-Methoxy-m-toluolsulfonylchlorid in 20 ml Diethylether wurden 20 ml gesättigtes wäßriges $NaHCO_3$ zugegeben und die zweiphasige Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit 2 × 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um 2,2 g eines orangenen Sirups zu ergeben. Kristallisation aus Dichlormethan-Hexan (zwei Ernten) lieferte 1,24 g (54%) der Titelverbindung als ein helloranges Pulver: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,40 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,52 (m, 2H), 6,42 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 5,13 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) und 2,23 (s, 3H).

b) 3-(3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0163] Zu 458 mg (1,49 mmol) 3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 1,08 ml (14,9 mmol) 1,3-Propandiol und 782 mg (2,98 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 0,470 ml (2,98 mmol) Diethylazodicarboxylat tropfenweise über 15 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2 h wurde die Reaktionsmischung zu einem Halbfeststoff konzentriert. Die resultierende Mischung wurde auf 50 g Silicagel mit 8-10% Ethylacetat-Dichlormethan flashchromatographiert. Unreine Fraktionen wurden auf 40 g Silicagel mit 50-100% Ethylacetat-Hexan erneut chromatographiert. Material aus den zwei Reinigungen wurde vereinigt, um 530 mg (97% Ausbeute) der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu liefern: 1H -NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ 7,95 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,59 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,47 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 4,01 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,98 (s, 3H), 3,81 (q, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) und 1,98 (m, 2H).

c) 3-[3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0164] Zu einer gekühlten (0°C), gerührten Lösung von 528 mg (1,44 mmol) 3-[3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 527 μ l (3,02 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 307 μ l (4,32 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in 6,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 459 mg (2,88 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Mischung wurde über 30 min auf Umgebungstemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Die Mischung wurde in 15 ml Dichlormethan gegossen und mit 5% (w/v) wäßriger Zitronensäure (2 × 25 ml) gewaschen. Jede Waschlösung wurde mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung (25 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das resultierende Material wurde auf 35 g Silicagel mit Dichlormethan, gefolgt von 3% Ethylacetat-Dichlormethan, chromatographiert, um 320 mg (61%) der Titelverbindung als einen farblosen Sirup zu liefern: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (t, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,59 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,46 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,98 (s, 3H), 2,85 (td, 2H, $J = 6,1, 1,4$ Hz), 2,29 (s, 3H) und 2,25 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0165] Zu 305 mg (0,837 mmol) 3-[3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 8,0 ml absolutem Ethanol wurden 230 mg (1,67 mmol) Aminoguanidin-Nitrat zugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage gerührt. Die Mischung

wurde langsam mit 40 ml Wasser verdünnt, für 10 min gerührt und unter Waschen mit 5 ml kaltem Wasser filtriert. Der Feststoff wurde unter Absaugung an Luft getrocknet, gefolgt von hohem Vakuum, um 290 mg (72%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (br s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (br s, 3H), 7,27 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,73 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,14 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,95 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H, $J = 11,3, 6,2$ Hz), 2,26 (s, 3H) und 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 421,2 (M+H), Gefunden: 421,3.

Beispiel 15

2-[2-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

a) 5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenol

[0166] Eine Mischung von Orcinol-Monohydrat (4,0 g, 28 mmol) und 8-Chinolinsulfonylchlorid (6,1 g, 26,7 mmol) in Diethylether (120 ml) und gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat (120 ml) wurde bei Umgebungstemperatur für 4 Tage kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert. Kristallisation aus Diethylether/Ethylacetat/Hexan ergab 4,48 g (50%) der Titelverbindung als ein gelbbraunes Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (br s, 1H), 9,23 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,63 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,45 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,74-7,83 (m, 2H), 6,44 (br s, 1H), 6,29 (br s, 1H), 6,10 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 2,09 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: 316,1 (M+H), 338,0 (M+Na). Gefunden 316,0, 338,1.

b) 3-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0167] Zu 5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenol (3,0 g, 9,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 1,3-Propandiol (4 ml, 55,2 mmol) und 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (3,42 g, 13,6 mmol) bei 0°C in wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 ml) wurde langsam Tri-n-butylphosphin (3,36 ml, 13,5 mmol) zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. TLC-Analyse zeigte Ausgangsmaterial. Zur Reaktionsmischung wurde nacheinander 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (1,9 g) und Tri-n-butylphosphin (1,7 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, und die resultierende Suspension wurde filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und durch Flashchromatographie unter Verwendung von Elutionen von Dichlormethan/Ethylacetat (3:1 dann 2:3) gereinigt, um 3,19 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,27 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,41 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,31 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,61-7,65 (m, 2H), 6,54 (br s, 1H), 6,49 (br s, 1H), 6,42 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 3,92 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,77 (t, 2H), 2,17 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: 374,1 (M+H), 396,1 (M+Na). Gefunden: 374,0, 396,2.

c) 3-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0168] Zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]propanol (4,33 g, 11,1 mmol), wie hergestellt mit dem Verfahren von Schritt b dieses Beispiels, 3,9 ml (22 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 1,4 ml (18,1 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in wasserfreiem Dichlormethan (70 ml) bei 0°C wurden portionsweise 2,84 g (18 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 45 min gerührt, dann wurden weitere 150 μl wasserfreies Dimethylsulfoxid und 290 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für weitere 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 70 ml Toluol verdünnt und konzentriert. Der ölarartige Rückstand wurde mit 160 ml Diethylether und 40 ml Ethylacetat verdünnt, mit 4×100 ml Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um 3,94 g des Titelverbindungsöls zu liefern, das direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD ; teilweise) δ 9,13-9,16 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,4$ Hz), 8,30-8,37 (m, 2H), 7,74 (dd, 2H, $J = 4,0, 8$ Hz), 7,68 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,56 (s, 1H), 6,38 (t, 1H, $J = 0,7$ Hz), 6,22 (t, 1H, $J = 2$ Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: 372,1 (M+H), 394,1 (M+Na), 410,0 (M+K). Gefunden: 372,1, 394,1, 410,0.

d) Z-[2-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Acetat

[0169] Eine Lösung von 3,94 g (10 mmol) 3-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethanol (25 ml) wurde mit 1,6 g (11,7 mmol) Aminoguanidin-Nitrat behandelt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit weiteren 1,0 g Aminoguanidin-Nitrat behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt und dann mit 10 ml 2

N NaOH gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Dichlormethan (4 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit 5 ml 2 N NaOH und dann mit Wasser (4 × 50 ml) gewaschen. Der organische Extrakt wurde getrocknet (K_2CO_3), filtriert und mit 200 ml Diethylether verdünnt. Der Niederschlag, 2-[2-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid (1,60 g), wurde nach Stehenlassen für 1 h bei 0°C gesammelt. 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (dd, 1H, J = 1,7, 4,3 Hz), 8,50 (dd, 1H, J = 1,7, 8 Hz), 8,30-8,37 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J = 4,8 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 5 Hz), 6,58 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,22 (t, 1H, J = 2 Hz), 3,88 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,52 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 2,13 (s, 3H).

[0170] Die freie Base der Titelverbindung wurde in Methanol/Dichlormethan (10 ml; 9:1) gelöst und wurde mit 550 μ l (9,6 mmol) Eisessig behandelt. Die Lösung wurde weiter mit Diethylether verdünnt, das Lösemittel wurde im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde wiederholt aus Methanol/Diethylether/Dichlormethan/Petrolether konzentriert, um 1,9 g der Titelverbindung als einen Schaum zu ergeben. 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (dd, 1H, J = 1,8, 4,3 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,31-8,38 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J = 4,3, 8,4 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,61 (s, 1H), 6,37 (t, 1H, J = 2 Hz), 6,34 (s, 1H), 4,01 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,66 (q, 2H, J = 6,2 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{20}H_{21}N_5O_4S$: 428,1 (M+Na). Gefunden: 428,2.

Beispiel 16

2-[2-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0171] Zu einer Lösung von 1,00 g (8,05 mmol) Orcinol-Monohydrat und 1,75 g (7,38 mmol) 2,5-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid in 20 ml Diethylether wurden 20 ml gesättigtes wässriges $NaHCO_3$ zugegeben und die zweiphasige Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit 2 × 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um einen gelbbraun gefärbten Feststoff zu ergeben. Umkristallisation aus Ethylacetat-Hexan lieferte 1,29 g (54%) der Titelverbindung als ein cremefarbenes Pulver: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 9,1, 3,1 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,53 (m, 2H), 6,42 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 5,08 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) und 2,23 (s, 3H).

b) 3-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0172] Zu 500 mg (1,54 mmol) 3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 1,1 ml (50 mmol) 1,3-Propandiol und 808 mg (3,08 mmol) Triphenylphosphin in 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 485 mg (3,08 mmol) Diethylazodicarboxylat tropfenweise über 15 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 1 h wurde die Reaktionsmischung zu einem gelben Sirup konzentriert. Die resultierende Mischung wurde auf 40 g Silicagel mit 50-75% Ethylacetat-Hexan flashchromatographiert, um eine Mischung aus dem gewünschten Produkt und Triphenylphosphinoxid zu liefern. Chromatographie auf 35 g Silicagel mit 4% Aceton-Dichlormethan lieferte 483 mg (82% Ausbeute) der Titelverbindung als ein farbloses Harz: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 9,1, 3,1 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,59 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,48 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,81 (dd, 2H, J = 11,2, 5,8 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) und 1,98 (Pentett, 2H, J = 6,0 Hz).

c) 3-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0173] Zu einer gekühlten (0°C), gerührten Lösung von 360 mg (0,941 mmol) 3-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 344 μ l (1,98 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 200 μ l (2,82 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in 6,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 300 mg (1,88 mmol) Schwefeltetroxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Mischung wurde über 30 min auf Umgebungstemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Die Mischung wurde dann in 15 ml Dichlormethan gegossen und mit 5% (w/v) wässriger Zitronensäure (2 × 25 ml) gewaschen. Jede Waschlösung wurde mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung (25 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das resultierende Material wurde auf 36 g Silicagel mit Dichlormethan, gefolgt von 2,5% Ethylacetat-Dichlormethan, chromatographiert, um 268 mg (75%) der Titelverbindung als ein farbloses Harz zu liefern: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 9,1, 3,1 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,59 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,20 (t,

2H, J = 6,1 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,86 (td, 2H, J = 6,1, 1,4 Hz) und 2,25 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0174] Zu 200 mg (0,526 mmol) 3-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 4,0 ml absolutem Ethanol wurden 144 mg (1,05 mmol) Aminoguanidin-Nitrat zugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur für 48 h gerührt. Die Mischung wurde langsam in 20 ml Wasser verdünnt, für 10 min gerührt und unter Waschen mit 2 ml kaltem Wasser filtriert. Der Feststoff wurde unter Absaugung an Luft getrocknet, gefolgt von hohem Vakuum, um 223 mg (87%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO- d_6) δ 7,54 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,45 (br s, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H, J = 11,2, 6,2 Hz) und 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 437,1 (M+H). Gefunden: 437,3.

Beispiel 17

2-[2-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0175] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2,5-Dimethylbenzolsulfonylchlorid (2,05 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO_3 (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 \times 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 \times 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (2,10 g, 72%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,27 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

b) 3-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0176] Zu einer Lösung von 3-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (585 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (650 mg, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (s, 1H).

c) 3-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0177] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (800 mg, 5,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (600 mg, 1,7 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (60 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 \times 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (530 mg, 89%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazinecarboximidamid-Nitrat

[0178] Eine Lösung von 3-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (520 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (410 mg, 3,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (560 mg, 80%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 8H), 6,75 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxizimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₉H₂₄N₄O₄S: 405,1 (M+H), 427,0 (M+Na). Gefunden: 405,0, 427,1.

Beispiel 18

2-[2-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazinecarboximidamid-Hydrochlorid

a) 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0179] Tri-n-butylphosphin (7,6 ml, 30,4 mmol) wurde tropfenweise über 20 min zu 3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (5,00 g, 15,2 mmol, wie hergestellt in Schritt a von Beispiel 8), 1,3-Propandiol (3,3 ml, 45,6 mmol) und 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (7,68 g, 30,4 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (80 ml) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Dichlormethan (150 ml) wurde zur Mitte der Tri-n-butylphosphin-Zugabe zugegeben, um das Rühren zu unterstützen. Die Aufschlammung wurde für weitere 5 min bei 0°C, dann für 3 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Diethylether (400 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde für 10 min gerührt, dann filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, und das Produkt wurde durch Flashsäulenchromatographie (25% bis 60% Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung (4,07 g, 69%) als ein goldenes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,62 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,47 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,80-3,85 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (Pentett, 2H, J = 6 Hz), 1,64 (t, 1H, J = 5 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxizimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₉ClO₆S: 409,0 (M+Na). Gefunden: 409,0.

b) 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0180] Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (3,32 g, 8,58 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (3,14 ml, 18,0 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (1,83 ml, 25,7 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) unter Stickstoff wurde Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (2,73 g, 17,1 mmol) portionsweise über 23 Minuten zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 1 Stunde gerührt, dann mit 5% w/v wässriger Zitronensäure (200 ml, 48 mmol) gequencht. Die Mischung wurde mit Diethylether (250 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Diethylether (2 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit pH 7-Puffer (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (50% bis 70% Diethylether in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein goldenes Öl zu ergeben (2,34 g, 71%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,54-6,60 (m, 1H), 6,52-6,53 (m, 1H), 6,43-6,44 (m, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,99 (s, 3H), 2,85 (td, 2H, J = 1,5, 6,1 Hz), 2,25 (d, 3H, J = 0,5 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxizimtsäure-matrix) Berechnet für C₁₇H₁₇ClO₆S: 407,0 (M+Na). Gefunden: 407,0.

c) 2-[2-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazinecarboximidamid-Hydrochlorid

[0181] Eine Mischung von 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (1,83 g, 4,77 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), Aminoguanidin-Nitrat (1,31 g, 9,57 mmol) und Ethanol (39 ml) wurde für 2 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Wasser (70 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und das Nitratsalz der Titelverbindung wurde durch Filtration als ein weißer Feststoff isoliert (1,74 g, 72%). Das Nitratsalz (0,892 g) wurde durch Vermischen mit Dichlormethan (25 ml) und basischem Wasser (25 ml 0,4 N NaOH) in die freie Base umgewandelt. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (2 × 25 ml) ex-

trahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (75 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, um die freie Base der Titelverbindung als einen weißen Schaum zu ergeben. Die freie Base wurde in Methanol gelöst und tropfenweise zu ethanolischem HCl (2,9 ml 1,1 M HCl in Ethanol) in Diethylether (250 ml) zugegeben. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in warmem 2-Propanol (6 ml bei 55°C) gelöst und tropfenweise zu wasserfreiem Diethylether (400 ml) zugegeben. Die Titelverbindung wurde durch Filtration als ein gummiartiger Feststoff isoliert, der sich unter hohem Vakuum in einen schmutzig-weißen Schaum verwandelte (0,45 g). 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,36 (dd, 1H, $J = 2,7, 9,0$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,76 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 6,46 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,01 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{21}ClN_4O_5S$: 441,1 (M+H), 463,1 (M+Na). Gefunden: 441,2, 463,4.

Beispiel 19

2-[2-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenol

[0182] Eine Mischung von Orcinol-Monohydrat (5,0 g, 35,2 mmol) und 5-Chlorthiophen-2-sulfonylchlorid (7,64 g, 35,2 mmol) in 50 ml gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat, 50 ml Diethylether und 15 ml Tetrahydrofuran wurde bei 60°C für 2 h und dann bei 40°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und durch ein dickes Kissen aus Silicagel (ca. 500 ml) unter Verwendung von Elutionen mit Dichlormethan und dann 3% Diethylether/Dichlormethan hindurchgegeben, um 5,49 g (51%) der Titelverbindung als ein blaßoranges Öl zu liefern. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,59 (br s, 1H), 6,49 (br s, 1H), 6,40 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 5,38 (s, 1H), 2,26 (3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentisinsäure-Matrix) Berechnet für $C_{11}H_9ClO_4S_2$: 327,0 (M+Na). Gefunden: 327,0.

b) 3-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0183] Tri-n-butylphosphin (6,1 ml, 24 mmol) wurde tropfenweise über 5 min zu 3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenol (3,49 g, 11,5 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), 1,3-Propandiol (2,2 ml, 30 mmol) und 1,1-(Azodicarbonyl)dipiperidin (6,16 g, 24 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (45 ml) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Dichlormethan (70 ml) und weiteres Tetrahydrofuran (10 ml) wurden zur Mitte der Tri-n-butylphosphin-Zugabe zugegeben, um das Rühren zu unterstützen. Die Aufschlämmung wurde bei Umgebungstemperatur für 2,5 h gerührt, dann wurde Diethylether (300 ml) zugegeben, und die Mischung wurde filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (25% bis 40% Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung (3,11 g, 75%) als ein goldenes Öl zu ergeben. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 6,66 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 6,45 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,04 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,01 (Pentett, 2H, $J = 6,0$ Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentisinsäure-Matrix) Berechnet für $C_{14}H_{15}ClO_5S_2$: 385,0 (M+Na). Gefunden 385,1.

c) 3-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0184] Zu 3-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (1,77 g, 4,88 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml), das wasserfreie Dimethylsulfoxid (760 μ l, 9,08 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (4 ml, 23 mmol) enthielt, bei 0°C wurde langsam Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,55 g, 9,8 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min gerührt, mit überschüssiger 5% wässriger Zitronensäure (für pH-Papier sauer) gequench und in Diethylether hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit weiterer 5% wässriger Zitronensäure gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und durch Flashchromatographie (Dichlormethan bis 3% Diethylether in Dichlormethan) gereinigt, um 1,13 g der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,84 (t, 1H, $J = 1$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,65 (br s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 6,44 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,89 (td, 2H, $J = 1, 6$ Hz), 2,28 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{14}H_{13}ClO_5S_2$: 383,0 (M+Na). Gefunden: 382,9.

d) 2-[2-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0185] Eine Mischung von 3-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (1,60 g, 4,4 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt) und Aminoguanidin-Nitrat (0,73 g, 0,53 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (25 ml) wurde über 15 min tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 30 min gerührt und dann filtriert, um die Titelverbindung (1,75 g, 87%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 6,81 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,52 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,70 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$: 417,0 (M+H). Gefunden: 416,5.

Beispiel 20

2-[2-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

a) 3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenol

[0186] Eine Mischung von Orcinol-Monohydrat (650 mg, 4,58 mmol) und 1,03 g (4,50 mmol) 5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonylchlorid in Diethylether (20 ml) und gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat (20 ml) wurde über Nacht gerührt. Zur Reaktionsmischung wurden 15 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde für 1 h auf 50°C und für 1 h bei 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, in Ethylacetat hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Diethylether (100:0 bis 95:5 bis 93:7)) gereinigt, um die Titelverbindung (558 mg, 37% Ausbeute) als ein Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91-6,92 (m, 1H), 6,57-6,61 (m, 1H), 6,41-6,50 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 316,9 (M+H). Gefunden: 317,0.

b) 3-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0187] Zu einer Lösung von 318 mg (0,951 mmol) 3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, das 360 mg (1,42 mmol) 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin und 150 μl (2,07 mmol) 1,3-Propandiol enthielt, wurden 350 μl (1,41 mmol) Tri-n-butylphosphin langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, mit Diethylether verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Dichlormethan (2:1)) gereinigt, um 227 mg (64% Ausbeute) der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,64-6,65 (m, 1H), 6,52-6,54 (m, 1H), 6,46-6,47 (t, 1H), 4,06 (t, 2H, $J = 6$ Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymizsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: 375,1 (M+H), 397,1 (M+Na). Gefunden: 374,9, 397,1.

c) 3-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0188] Zu 227 mg (0,660 mmol) 3-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Dichlormethan (2 ml), das 61 μl (0,79 mmol) wasserfreies Dimethylsulfoxid und 275 μl (1,58 mmol) N,N-Diisopropylethylamin enthielt, wurden 124 mg (0,78 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 60 min gerührt und dann durch Flashchromatographie (Dichlormethan, dann 20% Ethylacetat/Dichlormethan) gereinigt, um 75 mg der Titelverbindung als ein instabiles Öl zu ergeben. TLC zeigte deutlich 3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenol als das hauptsächliche Nebenprodukt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,64 (s, 1H), 6,51-6,57 (m, 2H), 6,46 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 6,42 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 4,23 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,82 (s, 3H), 2,89 (td, 2H, $J = 1,6$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

[0189] Zum gesamten 3-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethanol (1 ml) wurden 56 mg (0,41 mmol) Aminoguanidin-Nitrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 250 μl (0,5 mmol) 2,5 N NaOH behandelt, in Dichlormethan hinein extrahiert, getrocknet

(MgSO₄) und konzentriert. Der Rückstand wurde mit 300 µl Eisessig behandelt und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol/Eisessig (95:3,5:1,5)) gereinigt, um 26,9 mg der Titelverbindung als einen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 (t, 1H, J = 5 Hz), 6,79 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,44 (t, 1H, J = 2 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,80 (s, 3H), 2,73 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₆H₂₁ClN₆O₄S: 429,1 (M+H), 451,1 (M+Na). Gefunden: 429,1, 451,1.

Beispiel 21

2-[2-[3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0190] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (2,21 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (2,08 g, 69%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

b) 3-[3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0191] Zu einer Lösung von 3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (450 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (480 mg, 90%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,65 (br s, 1H).

c) 3-[3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0192] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (480 mg, 4,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (460 mg, 1,3 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,5 ml, 3,9 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (50 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (420 mg, 91%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0193] Eine Lösung von 3-[3-(3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (390 mg, 1,1 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (343 mg, 2,5 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (370 mg, 69%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (br s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,52 (br s, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₉ClN₄O₄S: 411,1 (M+H), 433,1 (M+Na). Gefunden: 410,8, 433,0.

2-[2-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenol

[0194] Orcinol-Monohydrat (2,84 g, 20,0 mmol) und 2-Methyl-5-nitrobenzolsulfonylchlorid (4,71 g, 20,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (60 ml) und Diethylether (60 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur bei Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 60 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff zu ergeben (4,20 g, 72%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0195] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenol (1,46 g, 5,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (1,6 g, 8,0 mmol) und 1,3-Propandiol (2,3 g, 30 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (2,0 g, 8,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (80 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (920 mg, 48%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,58 (s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0196] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (960 mg, 6,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol (760 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (70 ml) gequencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (590 mg, 78%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0197] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd (570 mg, 1,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (410 mg, 3,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (640 mg, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (br s, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) berechnet für C₁₈H₂₁N₅O₆S: 436,1 (M+H), 458,1 (M+Na). Gefunden: 436,2, 458,2.

Beispiel 23

2-[3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 4-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]butanol

[0198] Eine Lösung von 3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (177 mg, 0,60 mmol, wie hergestellt in Schritt b von Beispiel 8), 1,4-Butandiol (0,53 ml, 6,0 mmol), Triphenylphosphin (316 mg, 1,2 mmol) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (4 ml) wurde auf 0°C abgekühlt, dann wurde Diethylazodicarboxylat (0,20 ml, 1,2 mmol) tropfenweise über 5 Minuten hinzugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 15 min und dann bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Weiteres Triphenylphosphin (3 × 320 mg) und Diethylazodicarboxylat (3 × 0,20 ml) wurden über die nächsten 3 Tage zugegeben. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde mit 40% Ethylacetat in Hexan trituriert, dann wurde die Mischung filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (40% bis 70% Ethylacetat in Hexan, dann 0% bis 2% Aceton in Dichlormethan, in einer getrennten chromatographischen Trennung) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (85,4 mg, 39%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (dd, 1H, J = 1,8, 7,9 Hz), 7,61 (ddd, 1H, J = 1,7, 7,4, 8,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,57 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 6,44 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,65-1,87 (m, 4H), 1,45 (t, 1H, J = 6 Hz).

b) 4-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]butyraldehyd

[0199] Eine Lösung von 4-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]butanol (85,7 mg, 0,23 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), N,N-Diisopropylethylamin (86 µl, 0,49 mmol), wasserfreiem Dimethylsulfoxid (50 µl, 0,70 mmol) und wasserfreiem Dichlormethan (1 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex wurde in Portionen über 8 Minuten zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 3 Stunden und bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan (25 ml) verdünnt und mit 5% wässriger Zitronensäure (10 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 5% wässriger Zitronensäure (25 ml) gewaschen, und die wässrige Schicht wurde extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit pH 7-Puffer (25 ml) und Salzlösung (25 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (86,0 mg, 100%). Dieses Produkt wurde im nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,62 (ddd, 1H, J = 1,7, 7,4, 8,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99-7,05 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 6,42 (t, 1H, J = 2 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,62 (td, 2H, J = 1,3, 7,0 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,01-2,15 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechn. für C₁₈H₂₀O₆S: 387,1 (M+Na). Gefunden: 387,0.

c) 2-[3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0200] Eine Mischung von 4-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]butyraldehyd (84 mg, 0,23 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), Aminoguanidin-Nitrat (64 mg, 0,47 mmol) und Ethanol (1 ml) wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Wasser (5 ml) wurde zugegeben, und das Lösemittel wurde dekantiert. Der Rückstand wurde in Ethanol/Diethylether/Hexan gelöst, und die Lösung wurde konzentriert, um Wasser zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Ethanol (2 ml), Hexan (10 ml) und Diethylether (5 ml) behandelt; das Produkt wurde aus dem Öl fest. Die Titelverbindung wurde durch Filtration als ein weißer Feststoff isoliert (78 mg, 70%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (ddd, 1H, J = 1,7, 7,4, 8,4 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 6,38 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,90 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (Pentett, 2H, 6 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₉H₂₄NaO₅S: 421,2 (M+H). Gefunden: 421,3.

Beispiel 24

2-[2-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0201] Zu einer Lösung von 1,00 g (8,05 mmol) Orcinol-Monohydrat und 1,63 g (7,38 mmol) 5-Fluor-2-me-

thylbenzolsulfonylchlorid in 20 ml Diethylether wurden 20 ml gesättigtes wäßriges NaHCO₃ zugegeben und die zweiphasige Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit 2 × 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert, um 2,2 g eines orangen Sirups zu ergeben. Kristallisation aus Dichlormethan-Hexan (zwei Ernten) lieferte 1,24 g (54%) der Titelverbindung als ein helloranges Pulver: ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 7,57 (dd, 1H, J = 8,2, 2,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 5,2 Hz), 7,22 (td, 1H, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,52 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,30 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 2,69 (s, 3H) und 2,21 (s, 3H).

b) 3-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0202] Zu 458 mg (1,49 mmol) 3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 1,08 ml (14,9 mmol) 1,3-Propandiol und 782 mg (2,98 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 0,470 ml (2,98 mmol) Diethylazodicarboxylat tropfenweise über 15 min zugegeben. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 2 h wurde die Reaktionsmischung zu einem Halbfeststoff konzentriert. Die resultierende Mischung wurde auf 50 g Silicagel mit 8-10% Ethylacetat-Dichlormethan flashchromatographiert. Unreine Fraktionen wurden auf 40 g Silicagel mit 50-100% Ethylacetat-Hexan erneut chromatographiert. Material aus den zwei Reinigungen wurden vereinigt, um 530 mg (97% Ausbeute) der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu liefern: ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 7,59 (dd, 1H, J = 8,3, 2,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 5,3 Hz), 7,25 (td, 1H, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,62 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 6,37 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (dd, 2H, J = 11,3, 5,8 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) und 1,99 (Pentett, 2H, J = 6,0 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₉FO₅S: 377,1 (M+Na). Gefunden: 377,0.

c) 3-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0203] Zu einer gekühlten (0°C), gerührten Lösung von 528 mg (1,44 mmol) 3-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 527 µl (3,02 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 307 µl (4,32 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in 6,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 459 mg (2,88 mmol) Schwefelttrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur über 30 min erwärmt und für 16 h gerührt. Die Mischung wurde dann in 15 ml Dichlormethan gegossen und mit 5% (w/v) wäßriger Zitronensäure (2 × 25 ml) gewaschen. Jede Waschlösung wurde mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung (25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das resultierende Material wurde auf 35 g Silicagel mit Dichlormethan, gefolgt von 3% Ethylacetat-Dichlormethan, chromatographiert, um 320 mg (61%) der Titelverbindung als einen farblosen Sirup zu liefern. Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₁₇FO₅S: 375,1 (M+Na). Gefunden: 375,0.

d) 2-[2-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazinicarboximidamid-Nitrat

[0204] Zu 305 mg (0,837 mmol) 3-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 8,0 ml absolutem Ethanol wurden 230 mg (1,67 mmol) Aminoguanidin-Nitrat zugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage gerührt. Die Mischung wurde mit 40 ml Wasser langsam verdünnt, für 10 min gerührt und unter Waschen mit 5 ml kaltem Wasser filtriert. Der Feststoff wurde unter Absaugung an Luft getrocknet, gefolgt von hohem Vakuum, um 290 mg (72%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu liefern: ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ 11,21 (br s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,54 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 7,45 (br s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,68 (dd, 2H, J = 11,7, 6,3 Hz), 2,66 (s, 3H) und 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₂₁FN₄O₄S: 409,1 (M+H). Gefunden: 409,1.

Beispiel 25

2-[2-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazinicarboximidamid-Nitrat

a) 5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenol

[0205] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 1-Naphthalinsulfonylchlorid (2,27 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml)

gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 3% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (2,15 g, 68%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0206] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenol (620 g, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-*n*-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-Azodicarbonyldipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (650 mg, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,84 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,59 (s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0207] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (800 mg, 5,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]propanol (600 mg, 1,6 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, *N,N*-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (60 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 \times 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (540 mg, 90%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H).

d) 2-(2-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0208] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(1-naphthalinylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd (520 mg, 1,4 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (410 mg, 3,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 \times 30 ml) und Diethylether (2 \times 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (610 mg, 89%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (br m, 5H), 6,69 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,14 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 427,1 (M+H), 449,1 (M+Na). Gefunden: 427,1, 449,0.

Beispiel 26

2-[2-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0209] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2-Chlor-5-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (2,79 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO_3 (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 \times 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 \times 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 3% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (1,50 g, 41%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

8,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H).

b) 3-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methyl-phenoxy]propanol

[0210] Zu einer Lösung von 3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (734 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (1:1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als blaßgelbes Öl zu ergeben (650 mg, 76%) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,60 (s, 1H).

c) 3-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methyl-phenoxy]propionaldehyd

[0211] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (720 mg, 4,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methyl-phenoxy]propanol (600 mg, 1,4 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,6 ml, 4,7 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,3 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (50 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (410 mg, 69%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0212] Eine Lösung von 3-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (400 mg, 0,95 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (275 mg, 2,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (420 mg, 81%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (br s, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₁₈ClF₃N₄O₄S: 479,1 (M+H), 501,1 (M+Na). Gefunden: 479,3, 501,5.

Beispiel 27

2 Amino-[2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]carboximidamin Acetat

a) 2 Amino-[2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazine]carboximidamin Acetat

[0213] Eine Mischung von 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-propionaldehyd (245 mg, 0,64 mmol, hergestellt in Schritt b von Beispiel 18), N,N'-Diaminoguanidin-Monohydrochlorid (827 mg, 6,6 mmol), Ethanol (5 ml) und Methanol (10 ml) wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde über Nacht im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan trituriert. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde zu einem Schaum konzentriert. Der Schaum wurde in Dichlormethan gelöst und mit wäßrigem NaOH (pH 12) extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und eingedampft, um die freie Base der Titelverbindung als einen orangen Schaum zu ergeben. Die freie Base wurde in Dichlormethan (3 ml) gelöst und mit Eisessig (0,18 ml) behandelt. Die Lösung wurde konzentriert, und Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatogra-

phie durch Silicagel (0,2:2:98 bis 1:10:90 Essigsäure/Methanol/Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein instabiles hellbraunes Öl zu ergeben (98,7 mg, 30%), das sich bei Stehenlassen in 1,3-Di-[[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-3-propylidenamino]guanidin-Acetat umwandelt. Massenspektrum der Titelverbindung (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}ClN_5O_5S$: 456,1 (M+H). Gefunden: 456,5. 1H -NMR von 1,3-Di-[[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-3-propylidenamino]guanidin-Acetat (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 7,61 (t, 2H, J = 5 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,60 (br s, 2H), 6,52 (br s, 2H), 6,47 (m, 2H), 4,089 (t, 4H, J = 6,3 Hz), 4,01 (s, 6H), 2,72 (q, 4H, J = 6 Hz), 2,26 (s, 6H). Massenspektrum von 1,3-Di-[[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-3-propylidenamino]guanidin-Acetat (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{35}H_{37}Cl_2N_5O_{10}S_2$: 822,1 (M+H). Gefunden: 822,9.

Beispiel 28

1-Amino-2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamin Acetat

[0214] Eine Mischung von 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (231 mg, 0,60 mmol, hergestellt in Schritt b von Beispiel 18), N,N'-Diaminoguanidin-Monohydrochlorid (758 mg, 6,0 mmol), Ethanol (5 ml) und Methanol (10 ml) wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan trituriert. Die Mischung wurde mit Celite filtriert, und das Filtrat wurde zu einem hellrosa Schaum konzentriert. Der Schaum wurde in Dichlormethan gelöst und mit wässriger NaOH (pH 10) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und eingedampft, um die freie Base der Titelverbindung als einen braunen Schaum zu ergeben. Die freie Base wurde in Dichlormethan (3 ml) gelöst und mit Eisessig (0,18 ml) behandelt. Die Lösung wurde konzentriert, und Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (0,2:2:98 bis 1:10:90 Essigsäure/Methanol/Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein instabiles braunes Öl zu ergeben (66 mg, 21%), das sich in 1,1-Di-[[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-3-propylidenamino]guanidin-Acetat umwandelt. Massenspektrum der Titelverbindung (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{18}H_{22}ClN_5O_5S$: 456,1 (M+H). Gefunden: 456,1. 1H -NMR von 1,1-Di-[[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-3-propylidenamino]guanidin-Acetat (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 7,60 (br s, 2H), 7,56 (dd, 2H, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,60 (br s, 2H), 6,53 (br s, 2H), 6,47 (t, 2H, J = 2,1 Hz), 4,09 (t, 4H, J = 6,3 Hz), 4,01 (s, 6H), 2,72 (q, 4H, J = 6 Hz), 2,26 (d, 6H, J = 0,2 Hz). Massenspektrum von 1,1-Di-[[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-3-propylidenamino]guanidin-Acetat (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{35}H_{37}Cl_2N_5O_{10}S_2$: 822,1 (M+H), 844,1 (M+Na). Gefunden: 822,6, 844,8.

Beispiel 29

2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethanol

[0215] Eine Lösung von 3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (245 mg, 0,83 mmol, hergestellt in Schritt b von Beispiel 8), Ethylenglykol (0,23 ml, 4,1 mmol), 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (420 mg, 1,66 mmol) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (6 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Tri-n-butylphosphin (0,41 ml, 1,66 mmol) wurde über 2,5 Minuten tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C für 5 Stunden gerührt, dann wurden weiteres 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (210 mg) und Tri-n-butylphosphin (0,21 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurden weiteres 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (420 mg) und Tri-n-butylphosphin (0,41 ml) zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurde Diethylether (50 ml) zugegeben, und die Mischung wurde filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (3:2 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (190 mg, 67%). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,62 (ddd, 1H, J = 1,8, 7,4, 8,4 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 0,8, 8,4 Hz), 6,99-7,05 (m, 1H), 6,60-6,61 (m, 1H), 6,53-6,55 (m, 1H), 6,46-6,48 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89-4,01 (m, 4H), 2,25 (d, 3H, J = 0,6 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $C_{16}H_{18}O_6S$: 361,1 (M+Na). Gefunden: 360,6.

b) 3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxyacetaldehyd

[0216] Eine Lösung von 2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethanol (322 mg, 0,95 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), N,N-Diisopropylethylamin (0,35 ml, 2,0 mmol), wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,20 ml, 2,9 mmol) und wasserfreiem Dichlormethan (2,5 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (308 mg, 1,9 mmol) wurde in Portionen über 10 Minuten zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 5 Stunden gerührt, dann wurde die Reaktion mit 5% wäßriger Zitronensäure (25 ml) gequenchet. Diethylether (25 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Diethylether (25 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit 5% wäßriger Zitronensäure (25 ml) gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Diethylether (25 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten, wurden mit pH 7-Puffer (0,5 M, 2 × 40 ml) und Salzlösung (40 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zu einem Öl konzentriert. Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (0% bis 5% Aceton in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (195 mg, 61%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (t, 1H, J = 1 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,00-7,05 (m, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,41 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 1 Hz), 4,03 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₆H₁₆O₆S: 359,1 (M+Na). Gefunden: 358,8.

c) 2-(3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)methyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0217] Eine Mischung von 3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxyacetaldehyd (193 mg, 0,57 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), Aminoguanidin-Nitrat (159 mg, 1,2 mmol), Ethanol (4,7 ml) und Methanol (1,0 ml) wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert, um Methanol zu entfernen, dann wurde Wasser (24 ml) tropfenweise zugegeben. Die Titelverbindung wurde durch Filtration als ein weißer Feststoff isoliert (208 mg, 80%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74-7,80 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,79 (br s, 1H), 6,49 (br s, 2H), 4,65 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,99 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₂₀N₄O₅S: 393,1 (M+H). Gefunden: 393,3.

Beispiel 30

2-[2-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 2-Amino-4-methylbenzonitril

[0218] Eine Mischung von 4-Methyl-2-nitrobenzonitril (4,9 g, 30 mmol) und 10% Palladium auf Kohlenstoff (500 mg) in 1,4-Dioxan (60 ml) wurde unter Wasserstoff (Ballon) über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch das Celite entfernt, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen Maßgelben Feststoff zu ergeben (3,3 g, 83%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,32 (br s, 2H), 2,29 (s, 3H).

b) 2-Cyano-5-methylbenzolsulfonylchlorid

[0219] Zu einer Lösung von 2-Amino-4-methylbenzonitril (2,65 g, 20 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 30% wäßriger HCl (7 ml) wurde 40% wäßriges Natriumnitrit (6 ml) bei 0-5°C zugegeben. Nach 15 Minuten wurden 30% HCl (15 ml), Kupfersulfat (100 mg) und 40% wäßriges Natriumbisulfit (15 ml) bei 5-10°C zu der Diazolösung zugegeben. Die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt, dann wurde zusätzliches Wasser (50 ml) zugegeben. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (2:1 Dichlormethan/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (2,1 g, 52%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

c) 3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0220] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 2-Cyano-5-methylbenzolsulfonylchlorid (2,0 g, 9,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurden in gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die

Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 4% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (2,1 g, 69%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

d) 3-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0221] Zu einer Lösung von 3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (910 mg, 3,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (900 mg, 4,5 mmol) und 1,3-Propandiol (1,14 g, 15 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (30 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (1,14 g, 4,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (950 mg, 88%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,75 (br s, 1H).

e) 3-(3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy)propionaldehyd

[0222] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,0 g, 6,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (720 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wäßriger Zitronensäure (60 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wäßriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (520 mg, 72%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

f) 2-[2-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-ethyl-1-methylen]hydrazinecarboximidamid Nitrat

[0223] Eine Lösung von 3-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (500 mg, 1,4 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (410 mg, 3,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 30 ml) und Diethylether (2 × 30 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (580 mg, 86%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (br s, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₉H₂₁N₅O₄S: 416,1 (M+H), 438,1 (M+Na). Gefunden: 415,9, 437,9.

Beispiel 31

2-(2-[(3-Methyl-5-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl))-amino) phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazinecarboximidamid-Acetat

a) 1-[3-Benzyloxy-5-methylphenyl-(2-trifluormethylphenyl)-sulfonylamino]-4-phenylbutan

[0224] Zu 350 mg (0,731 mmol) 3-Benzyloxy-5-methyl-1-(2-trifluormethylphenylsulfonylamino)benzol, wie hergestellt in Schritt f von Beispiel 5, in wasserfreiem Tetrahydrofuran (3 ml), das 169 µl (1,1 mmol) 3-Phenylbutanol und 221 mg (0,877 mmol) 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin enthielt, wurden 194 µl (0,88 mmol) Tri-n-butylphosphin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h gerührt. Zu der teilweise ausreagierten Reaktionsmischung wurden weitere 169 µl 4-Phenylbutanol, 221 mg 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin und 194 µl Tri-n-butylphosphin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 4 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert und durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Hexan (1:1 bis

100:0)) gereinigt, um 480 mg der Titelverbindung als ein farbloses Öl (unrein) zu ergeben, das direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,46 (td, 2H, $J = 1,8$ Hz), 7,10-7,38 (m, 10H), 6,7 (s, 1H), 6,51-6,52 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,69 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,22 (s, 3H), 1,42-1,7 (m, 4H).

b) [5-Methyl-3-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenol

[0225] Eine Mischung von 480 mg 1-[3-Benzoyloxy-5-methylphenyl-(2-trifluormethylphenyl)sulfonylamino]-4-phenylbutan, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 100 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde bei atmosphärischem Druck und Umgebungstemperatur für 1 h hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und konzentriert, um 430 mg nahezu reine Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben, das direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,12-7,28 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,59 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,19 (s, 3H), 1,68 (Pentett, 2H), 1,48 (Pentett, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$: 486,3 (M+Na). Gefunden: 486,1.

c) 3-[(5-Methyl-3-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propanol

[0226] Zu einer Lösung von 430 mg [5-Methyl-3-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino]phenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml), das 250 μl (3,45 mmol) 1,3-Propandiol und 564 mg (22,4 mmol) 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin enthielt, wurden 557 μl (2,24 mmol) Tri-*n*-butylphosphin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Diethylether verdünnt, filtriert und durch Flashchromatographie (3% bis 5% bis 10% Diethylether/Dichlormethan) gereinigt, um 220 mg (58% Ausbeute von 3-Benzoyloxy-5-methyl-1-(2-trifluormethylphenylsulfonylamino)benzo1) der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,11-7,27 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,99 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,82 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,21 (s, 3H), 1,99 (Pentett, 2H, $J = 5$ Hz), 1,44-1,72 (m, 4H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: 544,2 (M+Na). Gefunden: 543,6.

d) 3-[(5-Methyl-3-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propionaldehyd

[0227] Zu einer Lösung von 221 mg (0,422 mmol) 3-[(5-Methyl-3-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 230 μl N,N-Diisopropylethylamin und 52 μl (0,67 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in wasserfreiem Dichlormethan (2 ml) bei 0°C wurden 100 mg (0,63 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 20 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5% wässriger Zitronensäure gequenchet, in Dichlormethan hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,11-7,28 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45-6,47 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,85 (dd, 2H, $J = 1,5, 6$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,21 (s, 3H), 1,4-1,7 (m, 4H). Klassenspektrum (MALDI-TOF, Gentisinsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: 542,2 (M+Na). Gefunden: 541,9.

e)

2-[2-[(3-Methyl-5-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

[0228] Eine Mischung von 3-[(5-Methyl-3-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 350 mg (2,55 mmol) Aminoguanidin-Nitrat in 4 ml Ethanol wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N NaOH basisch gemacht, mit Wasser verdünnt und in Dichlormethan hinein extrahiert. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet (K_2CO_3) und konzentriert. Die Reaktionsmischung wurde durch eine 10 g Waters Sep-Pak-Silicagelsäule unter Verwendung einer Elution mit 33:60:6:1 Tetrahydrofuran/Dichlormethan/Methanol/Eisessig gereinigt, um 119,6 g der Titelverbindung als einen ölartigen Rückstand zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,75 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,67 (dt, 1H, $J = 1, 8$ Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 7,11-7,24 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (t, 1H, $J = 1$ Hz), 6,46 (s, 1H), 2,74 (q, 2H, $J = 5$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 576,2 (M+Na). Gefunden: 576,2.

Beispiel 32

2-[2-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-Isochinolinsulfonylchlorid

[0229] Eine Mischung von 5-Isochinolinsulfonsäure (4,18 g, 20 mmol) und Phosphorpentachlorid (6,24 g, 30 mmol) in Phosphoroxychlorid (20 ml) wurde für 2 Tage bei 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit trockenem Chloroform (60 ml) verdünnt. Der weiße Niederschlag wurde gesammelt, mit trockenem Chloroform gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (4,40 g, 83%), der ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wurde, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 9,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

b) 3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0230] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 5-Isochinolinsulfonylchlorid (2,64 g, 10,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wurden in gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Ether/Hexan trituriert, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff zu ergeben (1,15 g, 37%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).

c) 3-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0231] Zu einer Lösung von 3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenol (630 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-n-butylphosphin (607 mg, 3,0 mmol) und 1,3-Propandiol (760 mg, 10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (757 mg, 3,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (30 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (4:1 Ethylacetat/Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (620 mg, 82%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,89 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (br s, 1H).

d) 3-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0232] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (240 mg, 1,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (190 mg, 0,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,2 ml, 1,6 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,1 ml, 1,4 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und darin mit 10% wässriger Zitronensäure (30 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 30 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (3:1 Ethylacetat/Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (135 mg, 72%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).

e) 2-[2-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0233] Eine Lösung von 3-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (110 mg, 0,3 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (137 mg, 1,0 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (20 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2 × 10 ml) und Diethylether (2 × 10 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben

(120 mg, 81%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,45 (br s, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,32' (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 428,1 (M+H), 450,1 (M+Na). Gefunden: 427,8, 449,9.

Beispiel 33

2-[[1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid
Acetat

a) [1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropylmethanol

[0234] Zu einer 250 mg (0,75 mmol) 5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenol, wie hergestellt in Schritt a von Beispiel 15, 170 mg (1,7 mmol) 1,1-Di(hydroxymethyl)cyclopropan (wie hergestellt in US-Patent 5,472,964) und 370 μl (1,49 mmol) Tri-n-butylphosphin in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 378 mg (1,5 mmol) 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, filtriert und das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat (2:1 bis 1:1)) gereinigt, um die Titelverbindung als einen Gummi zu ergeben (177 mg, 59%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,27 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,42 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,5$ Hz), 8,30 (dd, 1H, $J = 2, 8$ Hz), 7,06-7,65 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,44-6,47 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,56 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,17 (s, 3H), 1,79 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 0,53-0,62 (m, 4H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$: 400,1 (M+H). Gefunden: 399,8.

b) [1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropylcarboxaldehyd

[0235] Zu einer Lösung von 177 mg (0,44 mmol) [1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropylmethanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in wasserfreiem Dichlormethan (2 ml), das 230 μl (1,32 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 55 μl (0,71 mmol) wasserfreies Dimethylsulfoxid enthielt, wurden 104 mg (0,65 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h gerührt, und zu der teilweise ausreagierten Reaktionsmischung wurden weitere 100 μl N,N-Diisopropylethylamin, 25 μl wasserfreies Dimethylsulfoxid und 50 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 40 min gerührt, mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (K_2CO_3), konzentriert und durch Hindurchgehen durch ein 10 ml-Kissen aus Silicagel unter Verwendung von Elutionen mit 2-10% Diethylether/Dichlormethan gereinigt, um 153 mg (87%) der Titelverbindung als ein Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,26 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,96 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,5$ Hz), 8,31 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,15 (dd, 1H, $J = 1,5, 8$ Hz), 7,60-7,65 (m, 2H), 6,54-6,56 (m, 1H), 6,47-6,49 (m, 1H), 6,43 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 3,99 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,1-1,34 (m, 4H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: 398,1 (M+H), 420,1 (M+Na). Gefunden: 397,6, 419,7.

c) 2-[[1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Acetat

[0236] Eine Mischung von 153 mg (0,385 mmol) von [1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropylcarboxaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 112 mg (0,82 mmol) Aminoguanidin-Nitrat in Ethanol (3 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht, dann bei 50°C für 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N NaOH basisch gemacht, mit Wasser verdünnt und in Dichlormethan hinein extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (K_2CO_3), konzentriert und über eine Waters Sep-Pak-Silicagelsäule (10 g) unter Verwendung von Elutionen mit Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol/Eisessig (92,7:6,3:1 bis 89:9,5:1) gereinigt, um 148,8 mg der Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (dd, 1H, $J = 1,7, 4$ Hz), 8,53 (dd, 1H, $J = 1,8, 8$ Hz), 8,32-8,39 (m, 2H), 7,64-7,7 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,35-6,38 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 0,87-1,1 (m, 4H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 453,1 (M+H). gefunden: 453,3.

2-[2-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

a) 5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenol

[0237] Eine Mischung von Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 0,01 mol) und 3-Pyridylsulfonylchlorid-Hydrochlorid (2,13 g, 0,01 mol), wie hergestellt in J. Am. Chem. Soc., 114:4889 (1992), in gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat (17,5 ml) und Dichlormethan (50 ml) wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Tage schnell gerührt. Das Dichlormethan wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 25 ml) extrahiert. Die Ethylacetat- und Dichlormethan-Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ether und Hexan umkristallisiert, durch Filtration gesammelt und unter hohem Vakuum getrocknet, um 1,54 g eines weißen Feststoffes zu ergeben (58% Ausbeute). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,16 (dt, 1H), 7,5 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 2,24 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(3 pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0238] Eine Lösung von Triphenylphosphin (1,52 g, 0,0058 mol), 5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenol (1,54 g, 0,0058 mol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 1,3-Propandiol (0,42 ml, 0,0058 mol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde mit Diethylazodicarboxylat (0,92 ml, 0,0058 mol) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 3 Tage rühren gelassen. Das Tetrahydrofuran wurde verdampft, und der feste Rückstand wurde mit Hexan behandelt. Das Lösemittel wurde dekantiert, und der Feststoff wurde mit Dichlormethan behandelt und mit Hexan verdünnt, um einen kristallinen Feststoff zu erzeugen, der durch Filtration gesammelt wurde. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und zwischen Wasser und Diethylether verteilt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Diethylether (2 × 50 ml) extrahiert. Die Diethylether-Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der Diethylether-Extrakt wurde zu einem Gummi eingedampft, der weiter durch Silicagelchromatographie unter Verwendung von 10% Ethylacetat/90% Dichlormethan, gefolgt von 15% Ethylacetat/85% Dichlormethan, 20% Ethylacetat/80% Dichlormethan und schließlich 25% Ethylacetat/75% Dichlormethan gereinigt wurde. Die geeigneten Fraktionen wurde vereinigt und zu einem Gummi eingedampft (1,3 g). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, 1H), 8,89 (dd, 1H), 8,14 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,81 (q, 2H), 2,25 (s, 3H) und 1,99 (Pentett, 2H), Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₅H₁₇NO₅S: 278,0 (M – C₃H₇O + Na). Gefunden: 278,9.

c) 3-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0239] Bei 0°C wurden zu einer Lösung von 276 mg (0,855 mmol) 3-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in wässrigem Dichlormethan (2 ml), das 450 µl (2,58 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 92 µl (1,19 mmol) wasserfreies Dimethylsulfoxid enthielt, 204 mg (1,28 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 30 min. gerührt, mit 20 ml Toluol verdünnt und zu einem 01 konzentriert, das direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde.

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Diacetat

[0240] Eine Mischung von 3-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und 386 mg (2,82 mmol) Aminoguanidin-Nitrat in 3 ml Ethanol wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit überschüssigem 2 N NaOH gequench, in Dichlormethan hinein extrahiert, getrocknet (K₂CO₃) und konzentriert. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit 800 µl Eisessig behandelt und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über eine Waters Sep-Pak Silicagelsäule (10 g) unter Verwendung von Elutionen mit Dichlormethan/Methanol/Eisessig (98:9,5:1,5 bis 78:19:3) gereinigt, um 141 mg der Titelverbindung zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,87-8,91 (m, 2H); 8,27 (td, 1H, J = 1,6, 8 Hz), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,52 (t, 1H, 1 = 5,2 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,73 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,93 (s, 6H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₆H₁₉N₅O₄S: 378,1 (M+H). Gefunden: 379,3.

2-[2-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0241] Zu einer Lösung von 0,704 g (5,67 mmol) Orcinol-Monohydrat in 1,00 g (5,15 mmol) 3-Fluorbenzolsulfonylchlorid in 25 ml Diethylether wurden 25 ml gesättigtes wässriges NaHCl_3 zugegeben, und die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur für 3 Tage kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit 2×30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu 1,41 g eines blaß-gelbbraun gefärbten Öls konzentriert. Dieses Material wurde auf 65 g Silicagel mit 3% Ethylacetat-Dichlormethan flashchromatographiert, um 935 mg (68%) des gewünschten Produktes als einen farblosen Sirup zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 7,66 (ddd, 1H, $J = 7,8, 1,7, 1,1$ Hz), 7,55 (m, 2H), 7,38 (tdd, 1H, $J = 8,3, 2,6, 1,1$ Hz), 6,56 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,33 (td, 1H, $J = 2,2, 0,5$ Hz), 5,29 (s, 1H) und 2,23 (s, 3H).

b) 3-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0242] Eine Lösung von 3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (930 mg, 3,3 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), 1,3-Propandiol (0,75 ml, 10 mmol), 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (1,76 g, 7,0 mmol) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Tri-*n*-butylphosphin (1,7 ml, 7,0 mmol) wurde über 8,5 Minuten tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C für 5 Minuten, dann bei Umgebungstemperatur für 5,5 Stunden gerührt. Diethylether (100 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde für 15 Minuten gerührt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (25% bis 35% Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (877 mg, 78%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,68 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,38 (br t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 4,01 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,82 (br t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,25 (s, 3H), 1,99 (Pentett, 2H, $J = 6,0$ Hz).

[0243] Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$: 363,1 (M+Na), 379,0 (M+K). Gefunden: 362,8, 378,9.

c) 3-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0244] Eine Lösung von 3-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (840 mg, 2,5 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), N,N-Diisopropylethylamin (0,90 ml, 25,2 mmol), wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,52 ml, 27,4 mmol) und wasserfreiem Dichlormethan (25,9 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (830 mg, 5,2 mmol) wurde in Portionen über 13 Minuten zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 2,75 Stunden gerührt, dann wurde die Reaktion mit 10% wässriger Zitronensäure (60 ml) gequenchet. Diethylether (60 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Diethylether (30 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit 5% wässriger Zitronensäure (100 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Diethylether (30 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit pH 7-Puffer (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zu einem Öl konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie durch Silicagel (40% Diethylether in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blassgelbes Öl zu ergeben (468 mg, 56%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (t, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,51-7,68 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 6,37 (br t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,87 (td, 2H, $J = 1,4, 6,1$ Hz), 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_5\text{S}$: 361,1 (M+Na). Gefunden: 361,3.

d) 2-[2-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0245] Eine Mischung von 3-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (458 mg, 1,4 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt), Aminoguanidin-Nitrat (372 mg, 2,7 mmol) und Ethanol (11 ml) wurde für 6 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Wasser wurde über 15 Minuten tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde für weitere 30 Minuten gerührt. Die Titelverbindung wurde durch Filtration als ein weißer Feststoff isoliert (377 mg, 61%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70-7,81 (m, 4H), 7,54 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 6,77 (br s, 1H), 6,48-6,49 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,68 (td, 2H, $J = 5,0, 6,4$ Hz), 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$: 395,1 (M+H). Gefunden: 394,8.

2-[2-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0246] Orcinol-Monohydrat (1,42 g, 10,0 mmol) und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid (2,02 g, 10,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO_3 (30 ml) und Diethylether (30 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3×50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2×50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben (2,40 g, 83%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

b) 3-(3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0247] Zu einer Lösung von 3-(3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (2,30 g, 8,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-*n*-Butylphosphin (2,4 g, 12,0 mmol) und 1,3-Propandiol (3,0 g, 40 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (3,0 g, 12,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (100 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (10% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (2,2 g, 79%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,02 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,67 (br s, 1H).

c) 3-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0248] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,10 g, 7,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol (1,05 g, 3,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, *N,N*-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann 10% wässriger Zitronensäure (80 ml) gequencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3×60 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (770 mg, 74%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

d) 2-[2-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0249] Eine Lösung von 3-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (690 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (550 mg, 4,0 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (60 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2×40 ml) und Diethylether (2×40 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (750 mg, 81%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,45 (br s, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 402,1 ($\text{M}+\text{H}$), 424,1 ($\text{M}+\text{Na}$). Gefunden: 402,2, 424,1.

2-[2-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 3-(3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol

[0250] Zu einer Lösung von 534 mg (430 mmol) Orcinol-Monohydrat und 1,00 g (3,91 mmol) 3-Brombenzol-sulfonylchlorid in 25 ml Diethylether wurden 25 ml gesättigtes wässriges NaHCO_3 zugegeben, und die zwei-phasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur für 3 Tage kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit 2×30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu 1,4 g eines gelbbraun gefärbten Harzes konzentriert. Chromatographie auf 65 g Silicagel mit 3% Ethylacetat-Dichlormethan lieferte 870 mg (65%) des gewünschten Produktes als einen farblosen Sirup: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 8,02 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,57 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,33 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz) und 2,24 (s, 3H).

b) 3-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol

[0251] Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 0,815 g (2,37 mmol) 3-(3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 0,51 ml (7,12 mmol) 1,3-Propandiol und 1,20 g (4,75 mmol) 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1,18 ml (4,75 mmol) Tri-n-butylphosphin tropfenweise über 8 min. zugegeben. Dichlormethan (10 ml) wurde zugegeben, um das Rühren zu unterstützen. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 5,5 h wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Diethylether verdünnt. Die resultierende Mischung wurde für 30 min. gerührt, filtriert und das Filtrat konzentriert, um einen blassgelben Halbfeststoff zu ergeben. Dieser Rückstand wurde auf 80 g Silicagel mit 25-50% Ethylacetat-Hexan flashchromatographiert, um 0,914 g (96% Ausbeute) der Titelverbindung als ein farbloses Harz zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 8,01 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,64 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,01 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,26 (s, 3H) und 2,00 (m, 2H).

c) 3-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd

[0252] Zu einer gekühlten (0°C), gerührten Lösung von 914 mg (2,28 mmol) 3-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 795 μl N,N-Diisopropylethylamin und 485 μl wasserfreiem Dimethylsulfoxid in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 732 mg (4,60 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Mischung wurde über 30 min. auf Umgebungstemperatur erwärmt und für 3 h gerührt. Die Mischung wurde in 15 ml Dichlormethan gegossen und mit 5% (w/v) wässriger Zitronensäure (2×25 ml) gewaschen. Jede Waschlösung wurde mit 5 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung (25 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, um nach Konzentration einen weißen Halbfeststoff zu ergeben. Dieses Material wurde auf 80 g Silicagel mit 3% Ethylacetat-Dichlormethan chromatographiert, um 620 mg (68%) der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 9,84 (t, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,01 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (m, 2H), 7,43 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,64 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,37 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,87 (td, 2H, $J = 6,1, 1,4$ Hz) und 2,26 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymtsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_5\text{S}$: 423,0 ($M + 2 + \text{Na}$, ^{81}Br -Ion). Gefunden: 423,1.

d) 2-[2-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0253] Zu 590 mg (1,48 mmol) 3-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 12 ml absolutem Ethanol wurden 406 mg (2,96 mmol) Aminoguanidin-Nitrat zugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur für drei Tage gerührt. Die Mischung wurde mit 60 ml Wasser langsam verdünnt, für 10 min. gerührt und unter Waschen mit 5 ml kaltem Wasser filtriert. Der Feststoff wurde unter Absaugung an Luft getrocknet, gefolgt von hohem Vakuum, um 650 mg (85%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,47 (br s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,49 (m, 2H), 4,15 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,69 (dd, 2H, $J = 11,4, 6,3$ Hz) und 2,23 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymtsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$: 457,0 ($M + 2 + \text{H}$; ^{81}Br -Ion). Gefunden: 456,9.

2-[2-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

a) 5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenol

[0254] Orcinol-Monohydrat (4,27 g, 30,0 mmol) und 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (6,65 g, 30,0 mmol) wurden in gesättigtem wässrigen NaHCO_3 (100 ml) und Diethylether (100 ml) vermischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (150 ml) verdünnt und in Ethylacetat (3×100 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2×100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan bis 5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff zu ergeben (6,10 g, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

b) 3-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0255] Zu einer Lösung von 5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenyl (1,1 g, 4,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, Tri-*n*-butylphosphin (1,22 g, 6,0 mmol) und 1,3-Propandiol (1,52 g, 20 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (40 ml) wurde 1,1-(Azodicarbonyldipiperidin) (1,51 g, 6,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (60 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (5% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blassgelbes Öl zu ergeben (1,05 g, 71%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,67 (br s, 1H).

c) 3-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0256] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1,12 mg, 7,0 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propanol (920 mg, 2,5 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, *N,N*-Diisopropylethylamin (0,7 ml, 5,5 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,4 ml, 5,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (50 ml) gequencht. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3×50 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanolösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blassgelbes Öl zu ergeben (780 mg, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat

[0257] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd (730 mg, 2,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (550 mg, 4,0 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Wasser (60 ml) wurde zur Reaktionsmischung hinzugegeben. Die Niederschläge wurden gesammelt, mit Wasser (2×40 ml) und Diethylether (2×40 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (750 mg, 77%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,45 (br s, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 422,1 (M + H), 444,1 (M + Na). Gefunden: 422,2, 444,0.

Beispiel 39

2-[[1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-methyl]cyclopropyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid Acetat

a) [1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl]cyclopropylmethanol

[0258] Zu einer Lösung von 3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenol (1,45 g, 5,0 mmol), wie hergestellt in Schritt a von Beispiel 13, Tri-n-butylphosphin (1,62 g, 8,0 mmol) und 1,1-Dihydroxymethylcyclopropan (1,52 g, 15 mmol), wie hergestellt in U.S.-Patent Nr. 5,472,964, in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (2,02 g, 8,0 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Hexan (80 ml) wurde zur Mischung zugegeben, und die Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (10% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (1,15 g, 62%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,85 (br s, 1H), 0,62 (s, 4H).

b) [1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl]cyclopropylcarboxaldehyd

[0259] Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (480 mg, 3,0 mmol) wurde zu einer Lösung von [1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl]cyclopropylmethanol (373 mg, 1,0 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, N,N-Diisopropylethylamin (0,4 ml, 3,1 mmol) und wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,2 ml, 2,8 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt und dann mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gequenchet. Die Mischung wurde in Dichlormethan (3 × 40 ml) hinein extrahiert, und die Dichlormethanlösung wurde mit 10% wässriger Zitronensäure (30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (345 mg, 93%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

c) 2-[[1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]-methyl]cyclopropyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid Acetat

[0260] Eine Lösung von [1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl]cyclopropylcarboxaldehyd (334 mg, 0,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, und Aminoguanidin-Nitrat (247 mg, 1,8 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (50 ml) gequenchet und durch Verwendung von 2 N NaOH auf pH 10 basisch gemacht. Die basisch gemachte Lösung wurde mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die Dichlormethanlösung wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (90:9:1 Dichlormethan/Methanol/Essigsäure) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (340 mg, 77%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (br s, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 0,97 (m, 2H), 0,89 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₂₀H₂₁N₅O₄S: 428,1 (M+H), 450,1 (M+Na). Gefunden: 428,1, 449,8.

Beispiel 40

2-[2-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid Acetat

a) 5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenol

[0261] Zu einer Lösung von 2,0 g (16,1 mmol) Orcinol in Diethylether (100 ml), die 10 ml N,N-Diisopropylethylamin enthielt, wurden in einem langsamen stetigen Strom 3,05 g (16 mmol) α-Toluolsulfonylchlorid in einer Lösung von 1:1 Diethylether/Dichlormethan (ca. 30 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10% Salzsäure gequenchet, in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Diethylether (100:0 bis 95:5 bis 90:10)) gereinigt, um 848 mg der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,48 (m, 5H), 6,56-6,57 (m, 1H), 6,51-6,52 (m, 1H), 6,43 (t, 1H, J = 2 Hz), 5,21 (s, 1H), 4,50 (s,

2H), 2,26 (s, 3H).

b) 3-(5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]propanol

[0262] Eine Mischung von 300 mg (1,08 mmol) 5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 550 µl (1,1 mmol) 2 N NaOH und 105 µl (1,12 mmol) 3-Brompropanol in 3 ml Tetrahydrofuran wurde bei 50°C für 4,5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N NaOH verdünnt, in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Diethylether (95:5 bis 90:10)) gereinigt, um 171 mg (47% Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; teilweise) δ 7,41-7,48 (m, 5H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,53-6,54 (m, 1H), 6,46 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 4,51 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,29 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: 359,1 (M + Na). Gefunden: 3 5 8,9.

c) 3-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0263] Bei 0°C wurden zu 171 mg (0,509 mmol) 3-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]propanol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 200 µl (1,5 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 60 µl (0,77 mmol) wasserfreiem Dimethylsulfoxid in wasserfreiem Dichlormethan 121 mg (0,77 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 1 h gerührt. Zu der teilweise ausreagierten Reaktionsmischung wurden weitere 150 µl N,N-Diisopropylethylamin, 60 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex und 40 µl wasserfreies Dimethylsulfoxid hinzugegeben. Nach 10 min. wurde die Reaktionsmischung mit 10% wässriger Zitronensäurelösung gequenchet, in Diethylether hinein extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um 124 mg der Titelverbindung zu ergeben (73% Ausbeute), die direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,83 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,39-7,59 (m, 5H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,41-6,44 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,86 (td, 1H, $J = 1,5, 6$ Hz), 2,27 (s, 3H).

d) 2-[2-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid Acetat

[0264] Eine Mischung des gesamten 3-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in 2 ml Ethanol und 120 mg (0,876 mmol) Aminoguanidin-Nitrat wurde für 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N NaOH (3 ml) gequenchet, in Dichlormethan hinein extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und konzentriert. Der Rückstand wurde mit 200 µl Eisessig behandelt und konzentriert. Der Rückstand wurde dann durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol/Eisessig (85 13:2 bis 78:19:3)) gereinigt, um 44 mg der Titelverbindung als einen Gummi zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 7,40-7,51 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 2$ Hz), 2,77 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 2,30 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 391,1 (M + H). Gefunden: 390,8.

Beispiel 41

2-[2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]-1-(hydroxycarboximidamidin)

a) 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd-Thiosemicarbazon

[0265] Eine Mischung von 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd (472,5 mg, 1,35 mmol, wie hergestellt in Schritt d von Beispiel 8), Thiosemicarbazid (124,5 mg, 1,37 mmol) und Ethanol (4,5 ml) wurde für 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und ungefähr 3 ml Ethanol wurden durch Rotationsverdampfung abgezogen. Das restliche Öl in Ethanol wurde auf 50°C erhitzt und das Produkt auskristallisiert. Die Titelverbindung wurde durch Filtration als ein weißer Feststoff (493 mg, 86%) isoliert. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (ddd, 1H, $J = 1,8, 7,4, 8,4$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,9$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (ddd, 1H, $J = 0,9, 7,4, 7,8$ Hz), 6,72 (br s, 1H), 6,48 (br s, 1H), 6,37 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz), 4,08 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,99 (s, 3H), 2,58 (q, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,21 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α -Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$: 424,1 (M + H), 446,1 (M + Na). Gefunden: 423,9, 445,9.

b) 3-(3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd-Benzylisothiosemicarbazon

[0266] Eine Lösung von Benzylbromid (15,5 µl, 0,13 mmol) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) und Methanol (0,5 ml) wurde über 20 Minuten tropfenweise zu einer Mischung von 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphen-

oxy]propionaldehyd-Thiosemicarbazon (55,3 mg, 0,13 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt) und Natriumbicarbonat (28,8 mg, 0,34 mmol) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) und Methanol (0,5 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde für 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurde weiteres Benzylbromid (15,5 µl, 0,13 mmol) in Tetrahydrofuran (1 ml) über 5 Minuten tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann konzentriert, um Lösemittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan trituriert und durch Celite filtriert. Nach Konzentration wurde Rohprodukt durch Flashsäulen-chromatographie durch Silicagel (1:1 Diethylether/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein Öl zu ergeben (42 mg, 1:4-Mischung von Isomeren, 62%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,85 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H), 6,98-7,12 (m, 2H), 6,59 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,46 (t, 1H, J = 2Hz), 4,29 und 4,28 (s, 1H), 4,10 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,94 und 2,73 (q, 2H, J = 6 Hz), 1,55 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymzimtsäure-Matrix) Berechnet für C₂₅H₂₇N₃O₅S₂: 514,1 (M + H). Gefunden: 513,6.

c) 2-[2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]-1-(hydroxycarboximidamidin)

[0267] Eine Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,9 mg, 0,08 mmol) und 15% wässrigem Methanol (2 ml) wurde zu 3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propionaldehyd-Benzylisothiosemicarbazon (43,3 mg, 0,08 mmol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt) in 15% wässrigem Methanol (0,3 ml) und Tetrahydrofuran (0,5 ml) zugegeben. Die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt, dann wurde organisches Lösemittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Diethylether (3 × 10 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft; um die Titelverbindung als einen schmutzig-weißen Feststoff zu ergeben (35,8 mg, 1:1-Mischung von Isomeren, 100%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84-7,81 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,51 und 6,87 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,58 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,44-6,47 (m, 1H), 4,02 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,02 (s, 3H), 2,80 und 2,63 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,24 (s, 3H).

Beispiel 42

2-[4-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazinacarboximidamid-Diacetat

a) 5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenol

[0268] Eine Mischung von Orcinol-Monohydrat (1,68 g, 12 mmol) und 2-Methylsulfonylbenzolsulfonylchlorid (3,0 g, 11,8 mmol) in gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (25 ml) und Dichlormethan (25 ml) wurde bei Raumtemperatur für eine Woche kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und in Dichlormethan (3 × 50 ml) hinein extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Dichlormethan und Ether behandelt, um Kristallisation einzuleiten. Die Mischung wurde filtriert, um 1,05 g eines weißen Feststoffes zu liefern. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 6,51 (t, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,74 (td, 1H, J = 1,4, 7,7 Hz), 7,87 (td, 1H, J = 1,3, 7,7 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 0,66, 7,8 Hz) und 8,44 (dd, 1H, J = 0,52, 7,8 Hz).

b) 3-(5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]propanol

[0269] Diethylazodicarboxylat (0,46 ml, 2,9 mmol) wurde langsam zu einer Lösung von 1,0 g (2,9 mmol) 5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenol, wie hergestellt im vorangehenden Schritt, 0,21 ml (2,9 mmol) 1,3-Propandiol und 760 mg (2,9 mmol) Triphenylphosphin in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan unter Beschallung trituriert, und das Lösemittel wurde dekantiert (4-mal). Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit Hexan verdünnt, um ein kristallines Material zu erzeugen, das verworfen wurde. Das Filtrat wurde mit Hexan verdünnt, um ein Öl zu ergeben, und das Lösemittel wurde dekantiert. Das Öl wurde in einem Minimum Methanol gelöst und mit Wasser verdünnt, um Kristallisation einzuleiten. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Titelverbindung zu liefern (1,16 g, quantitative Ausbeute). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (dd, 1H, J = 1,3, 7,8 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,88 (td, 1H, J = 1,3, 7,7 Hz), 7,74 (td, 1H, J = 1,3, 7,7 Hz), 6,61-6,56 (m, 3H), 4,00 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,81 (t, 3H, J = 5,9 Hz), 3,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) und 1,97 (Pentett, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α--Cyano-4-hydroxymzimtsäure-Matrix) Berechnet für C₁₇H₂₀O₇S₂: 423,1 (M + Na). Ge-

funden: 423,1.

c) 3-(5-Methyl-3-(2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy)phenoxy]propionaldehyd

[0270] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]propanol (1,16 g, 2,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, wasserfreiem Dimethylsulfoxid (0,62 ml, 8,7 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1,0 ml, 6,1 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (0,97 g, 6,1 mmol) bei 0°C behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 0,75 h gerührt, bevor sie mit 10% wässriger Zitronensäure (40 ml) gequenchet wurde. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (4 × 40 ml) extrahiert. Die Dichlormethanschichten wurden vereinigt und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Material wurde ohne Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

d) 2-[5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat

[0271] Eine Lösung von 3-[5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]propionaldehyd (2,9 mmol), wie hergestellt im vorangehenden Schritt, in Ethanol (30 ml) wurde mit Aminoguanidin-Nitrat (0,79 g, 5,8 mmol) behandelt und bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, und ein unlöslicher Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser und Ether gewaschen. Der Feststoff wurde auf einer Silicagelsäule (10 g Waters Sep-Pak) gereinigt, unter Elution zunächst mit 10% Methanol/90% Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan/Methanol/Essigsäure (100:25:25). Die gewünschten Fraktionen wurden gepoolt und zu einem kristallinen Feststoff eingedampft, der aus Ethylacetat umkristallisiert wurde, um 0,268 g der Titelverbindung als eine Mischung von Isomeren zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (dd, 1H), 8,14-8,07 (2dd, 2H), 7,95 (td, 1H), 7,41 (t, 0,78H), 6,78 (m, 1H), 6,61 (t, 0,16H), 6,53-6,40 (m, 1,9H), 6,23 und 6,05 (br m, 0,74H), (4,09(t) und 4,03(t), 2H), 3,47 (s, 3H), 2,72 (q, 0,35H) und 2,60 (q, 1,43H), 2,22 (s, 2,62H) und 2,16 (s, 0,2H) und 1,83 (s, 6H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxymethylsäure-Matrix) Berechnet für C₁₈H₂₂N₄O₆S₂: 455,1 (M + H). Gefunden: 454,9.

Beispiel 43

In-vitro-Hemmung gereinigter Enzyme

Reagentien

[0272] Alle Puffersalze wurden erhalten von Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) und hatten die höchste erhaltene 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.

[0273] 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.

K_i-Bestimmungen

[0274] 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 K_m. 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.

[0275] In einer typischen K_i-Bestimmung werden in jede Vertiefung einer 96-Well-Platte 280 µl Substratlösung, 10 µl Testverbindungslösung pipettiert und die Platte bei 37°C in einem Molecular Devices Plattenable-

segerät 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.

Thrombin

[0276] 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 $\ll K_m$ = 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 μ M.

Faktor X [FXa]

[0277] FXa-Aktivität wurde bestimmt als die Fähigkeit, das Substrat N-Benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid-Hydrochlorid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden bei einer Konzentration von 51 μ M (51 $\ll K_m$ = 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 μ M.

Plasmin

[0278] 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 μ M (37 μ M $\ll K_m$ = 243 μ M) 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 μ M.

Chymotrypsin

[0279] Chymotrypsin-Aktivität wurde bestimmt als die Fähigkeit, N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurde bei einer Konzentration von 14 μ M (14 μ M $\ll K_m$ = 62 μ M) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigtes Rinder-Chymotrypsin wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 81 nM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [Chymotrypsin] = 2,7 nM, [N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilid] = 14 μ M.

Trypsin

[0280] Trypsin-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, N-Benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden hergestellt mit einer Konzentration von 13 μ M (13 μ M $\ll K_m$ = 291 μ M) 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 μ M.

Elastase

[0281] Elastase-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilid zu hydrolysieren. Substratlösungen wurden mit einer Konzentration von 19 μ M (19 μ M $\ll K_m$ = 39 μ M) 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 μ M.

Urokinase

[0282] Urokinase-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid zu hydrolysieren.

ren. Substratlösungen wurden mit einer Konzentration von 100 μM ($100 \mu\text{M} < K_m = 1,2 \mu\text{M}$) in Testpuffer hergestellt. End-DMSO-Konzentration betrug 4,3%. Gereinigte menschliche Nierenurokinase wurde in Testpuffer hinein bis zu einer Konzentration von 1,2 μM verdünnt. Endreagenzkonzentrationen waren: [Urokinase] = 40 nM und [N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid] = 100 μM .

[0283] Eine Reihe von Verbindungen wurden auf Thrombinhemmung getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Beispiel	Thrombin K_i (μM)
1	0,0013
2	0,0084
3	0,465
4	1,266
5	0,0264
6	0,0136
7	0,0149
8	0,0064
9	0,0094
10	0,0172
11	0,0296
12	0,0089
13	0,014
14	0,0475
15	0,0107
16	0,0213
17	0,0062
18	0,0047
19	0,014
20	0,0762
21	0,0036
22	0,0636
23	1,673
24	0,0135
25	0,0632

[0284]

25	0,0632
Beispiel	Thrombin Ki (μM)
26	1,545
27	0,298
28	0,1861
30	0,0334
31	0,0692
32	0,0249
34	0,056
35	0,031
36	0,068
39	0,052

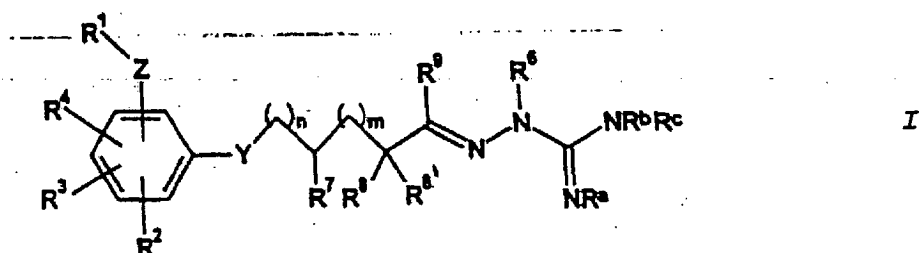
[0285] Die Verbindung von Beispiel 1 wurde auf proteolytische Hemmung gescreent. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2	
Enzym	K _i oder % Hemmung bei Konzentration (μM)
Thrombin	K _i = 13 nM
Chymotrypsin	0% bei 1,6 μM
Trypsin	0% bei 1,6 μM
Elastase	0% bei 1,6 μM
Urokinase	0% bei 1,6 μM
Plasmin	0% bei 1,6 μM
Faktor Xa	0% bei 1,6 μM

[0286] Die Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung potente Inhibitoren von Serinproteasen, einschließlich Thrombin, sind.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptierbare Salze davon; wobei:

R¹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl und Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl; Hydroxyl; Nitro; Trifluormethyl; Halogen; Alkoxy; Aminoalkoxy; Aminoalkyl; Hydroxyalkyl; Hydroxyalkoxy; Cyano; Aryl; Amino; Monoalkylamino; Dialkylamino; Carboxyl; Carboxyalkyl; Carboxyalkoxy; Mono(hydroxyalkyl)amino; Di(hydroxyalkyl)amino; Mono(carboxyalkyl)amino; Di(carboxyalkyl)amino; Alkoxy-carbonylamino; Alkoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl; Alkenyl-carbonyl; Alkynyl-carbonyl; Alkylsulfonyl; Alkenyl-sulfonyl; Alkynylsulfonyl; Arylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Mono(alkyl)aminosulfonyl; Di(alkyl)aminosulfonyl; Mono(aryl)aminosulfonyl; Di(aryl)aminosulfonyl; Mono(aralkyl)aminosulfonyl; Di(aralkyl)aminosulfonyl; Alkylsulfon-yl; Alkylsulfonamido; Arylsulfonamido; Aralkylsulfonamido; N-Morpholinosulfonyl; N-Piperazinsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl; N-Pyrrolylsulfonyl; N-Piperidylsulfonyl; N-Pyrrolidinylsulfonyl; N-Di-hydropyridylsulfonyl; N-Indolylsulfonyl; Amidino; Guanidino; Alkyliminoamino; Formyliminoamino, Trifluorme-thoxy und Perfluorethoxy;

Z eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus -NR¹⁰SO₂-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰C(R^YR^Z)-, -C(R^YR^Z)NR¹⁰-, -OSO₂-, -SO₂O-, -OC(R^YR^Z)-, -C(R^YR^Z)O-, -NR¹⁰CO- und -CONR¹⁰-

R^Y und R^Z jeweils unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Cyclo-alkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl und Carb-oxyl;

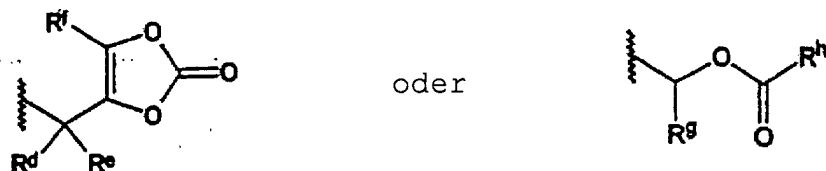
R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Cy-cloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carbo-xamido, -CO₂R^x, -CH₂OR^x und -OR^x, oder, wenn R² und R³ an nebeneinanderliegenden Kohlenstoffatomen vorliegen, können diese auch gemeinsam eine Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus -CH=CH-CH=CH- und - (CH₂)_q-, wobei q von 2 bis 6 ist und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist;

R^x jeweils unabhängig voneinander eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl und Cycloalkyl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylgruppen wahlweise eine odere mehrere ungesättigte Bindungen aufweisen können;

Y eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus -O-, -NR¹⁰-, -5-, -CHR¹⁰- und einer kovalenten Bindung;

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxy-carbony-loxy, Cyano oder -CO₂R^w sind;

R^w Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl,



ist, wobei R^d und R^e unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Phenyl sind, R^f Was-serstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Phenyl ist, R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Phenyl ist und R^h Aralkyl oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R⁶ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Amino, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino (C₂₋₁₀)alkyl, Dialkylamino (C₂₋₁₀)alkyl und Carboxyalkyl;

R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl und Carboxyalkyl, und R⁸ Wasserstoff ist; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam eine Gruppe -(CH₂)_y- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist und R⁸ Wasserstoff ist; oder R⁷ Wasserstoff ist und R⁸ und R⁸ gemeinsam eine Gruppe - (CH₂)_t bilden, wobei t von 2 bis 5 ist;

R⁹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl und Aryl, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl wahlweise substituiert sein kann mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxyl, Carb-oxyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluorme-thyl;

R¹⁰, jeweils unabhängig voneinander eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino(C₂₋₁₀)alkyl, Dialkylamino(C₂₋₁₀)alkyl, Carboxyalkyl und Alkoxy-carbo-nylalkyl;

n von Null bis 8 ist; und

m von Null bis 4 ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus C₄₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Al-kenyl, C₂₋₈-Alkynyl und C₆₋₁₄-Aryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, welche un-abhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl; Hydroxyl; Nitro; Trifluormethyl; Halogen; Alkoxy; Aminoalkoxy; Aminoalkyl; Hydroxyalkyl; Hydroxyalkoxy; Cyano; Aryl; Amino; Monoalkylamino; Dialky-

lamino; Carboxyl; Carboxyalkyl; Carboxyalkoxy; Mono(hydroxyalkyl)amino; Di(hydroxyalkyl)amino; Mono(carboxyalkyl)amino; Di(carboxyalkyl)amino; Alkoxy-carbonylamino; Alkoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl; Alkenyl-carbonyl; Alkynyl-carbonyl; Alkylsulfonyl; Alkenylsulfonyl; Alkynylsulfonyl; Arylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Mono(alkyl)aminosulfonyl; Di(alkyl)aminosulfonyl; Mono(aryl)aminosulfonyl; Di(aryl)aminosulfonyl; Mono(aralkyl)aminosulfonyl; Di(aralkyl)aminosulfonyl; Alkylsulfonyl; Alkylsulfonamido; Arylsulfonamido; Aralkylsulfonamido; N-Morpholinosulfonyl; N-Piperazinylsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl; N-Pyrrolylsulfonyl; N-Piperidinylsulfonyl; N-Pyrrolidinylsulfonyl; N-Dihydropyridylsulfonyl; N-Indolylsulfonyl; Amidino; Guanidino; Alkyliminoamino; Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 C_{6-10} -Aryl ist, das wahlweise mit einem oder mehreren Substituenden substituiert ist, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Aminoalkoxy, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxy, Cyano, Aryl, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Carboxyl, Carboxyalkyl, Carboxyalkoxy, Mono- (hydroxyalkyl)amino, Di(hydroxyalkyl)amino, Mono(carboxyalkyl)amino, Di(carboxyalkyl)amino, Alkoxy-carbonylamino, Alkoxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Alkenyl-carbonyl, Alkynyl-carbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl, Alkynylsulfonyl Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Mono- und Di(alkyl)aminosulfonyl, Mono- und Di(aryl)aminosulfonyl, Mono- und Di(aralkyl)aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamido, Arylsulfonamido, Aralkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piperazinylsulfonyl (wahlweise N'-substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-6} -Alkyl; Hydroxyl; Nitro; Trifluormethyl; Halogen; Alkoxy; Aminoalkoxy; Aminoalkyl; Hydroxyalkyl; Hydroxyalkoxy; Cyano; Aryl; Amino; Monoalkylamino; Dialkylamino; Carboxyl; Carboxyalkyl; Carboxyalkoxy; Mono(hydroxyalkyl)amino; Di(hydroxyalkyl)amino; Mono(carboxyalkyl)amino; Di(carboxyalkyl)amino; Alkoxy-carbonylamino; Alkoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl; Alkenyl-carbonyl; Alkynyl-carbonyl; Alkylsulfonyl; Alkenylsulfonyl; Alkynylsulfonyl; Arylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Mono(alkyl)aminosulfonyl; Di(alkyl)aminosulfonyl; Mono(aryl)aminosulfonyl; Di(aryl)aminosulfonyl; Mono(aralkyl)aminosulfonyl; Di(aralkyl)aminosulfonyl; Alkylsulfonyl; Alkylsulfonamido; Arylsulfonamido; Aralkylsulfonamido; N-Morpholinosulfonyl; N-Piperazinylsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl; N-Pyrrolylsulfonyl; N-Piperidinylsulfonyl; N-Pyrrolidinylsulfonyl; N-Dihydropyridylsulfonyl; N-Indolylsulfonyl; Amidino; Guanidino; Alkyliminoamino; Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy) N-Pyrrolylsulfonyl, N-Piperidinylsulfonyl, N-Pyrrolidinylsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl, N-Indolylsulfonyl, Amidino, Guanidino, Alkyliminoamino, Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 Heteroaryl ist, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, ausgewählt aus Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, Mono (C_{1-6})alkylamino, Di (C_{1-6})alkylamino, Cyano, Amidino, Guanidino, Carboxyalkoxy, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 Pyridyl, Pyrazolyl, Thiophenyl, Chromenyl, Benzoxazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl ist, welche jeweils wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, Mono (C_{1-6})alkylamino, Di(C_{1-6})alkylamino, Cyano, Amidino, Guanidino, Carboxyalkoxy, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z $-SO_2NR^{10}$ -, $-SO_2O$ - oder $-CH_2O$ - ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus $-O$ - und $-NR^{10}$ -, und R^{10} jeweils eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alky, Benzyl, Phenethyl, C_{2-10} -Hydroxyalkyl und C_{2-7} -Carboxyalkyl.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei Y $-O$ - ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^a , R^b und R^c Wasserstoff sind.

10. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander 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 und R^8 Wasserstoff ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^7 und R^8 zusammengekommen die Gruppe $-(CH_2)_y$ - bilden und y 0, 1 oder 2 ist; und R^8 Wasserstoff ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^7 Wasserstoff ist und R^8 und R^8 zusammengekommen die Gruppe $-(CH_2)_t-$ bilden und t 2-5, vorzugsweise 2, ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n von 0 bis 4 ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1, wobei m Null, 1, 2 oder 3 ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, wobei m und n jeweils Null sind und R^7 , R^8 und R^8 jeweils Wasserstoff sind.

16. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^2 und R^4 Wasserstoff sind und R^3 Methyl ist.

17. Verbindung nach Anspruch 1, wobei:

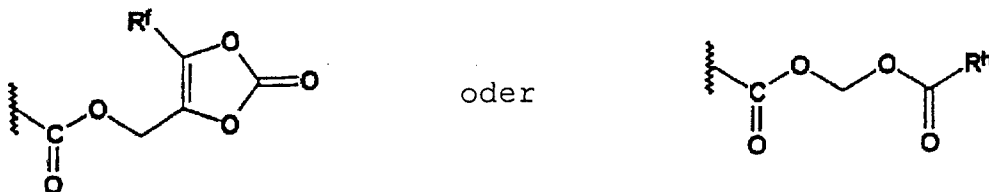
Z eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-C(R^yR^z)S$ oder $-OC(R^yR^z)-$, wobei R^y und R^z jeweils Wasserstoff sind;

R^1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus C_{6-10} -Aryl, Pyridinyl, Thiophenyl, Chinazolinyl, Chinolinyl und Tetrahydrochinolinyl, welche jeweils wahlweise substituiert sind mit einem oder zwei der Substituenden Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, 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} -Alkoxy-carbonylamino, C_{2-6} -Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, C_{1-6} -Hydroxyalkyl, C_{2-6} -Hydroxyalkoxy, C_{2-10} -Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C_{2-10} -carboxyalkyl)amino, C_{6-14} -Ar(C_{1-6})-alkoxy-carbonyl, C_{2-6} -Alkyl-carbonyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{2-6} -Alkenylsulfonyl, C_{2-6} -Alkylsulfonyl, C_{6-10} -Arylsulfonyl, C_{6-10} -Ar(C_{1-6})alkylsulfonyl, Mono- und Di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl, Mono- und Di(C_{6-10})arylaminosulfonyl, Mono- und Di(C_{6-10} -ar(C_{1-4})alkylaminosulfonyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamido, C_{6-10} -Arylsulfonamido, C_{6-10} -Ar(C_{1-6})alkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piperazinsulfonyl (wahlweise N'-substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Alkoxy, Aminoalkoxy, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxy, Cyano, Aryl, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Carboxyl, Carboxyalkyl, Carboxyalkoxy, Mono(hydroxyalkyl)amino, Di(hydroxyalkyl)amino, Mono(carboxyalkyl)amino, Di(carboxyalkyl)amino, Alkoxy-carbonylamino, Alkoxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Alkenyl-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Mono(alkyl)aminosulfonyl, Di(alkyl)aminosulfonyl, Mono(aryl)aminosulfonyl, Di(aryl)aminosulfonyl, Mono(aralkyl)aminosulfonyl, Di(aralkyl)aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamido, Arylsulfonamido, Aralkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piperazinsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkyl-carbonyl, Aryl-carbonyl, N-Pyrrolidsulfonyl, N-Piperidinsulfonyl, N-Pyrrolidinsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl, N-Indolylsulfonyl, Amidino, Guanidino, Alkyliminoamino, Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy) N-Pyrrolidsulfonyl, N-Piperidinsulfonyl, N-Pyrrolidinsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl, N-Indolylsulfonyl, Amidino, Guanidino, C_{1-6} -Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6} -Carboxyalkoxy, C_{2-6} -Carboxyalkyl, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy;

R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-methyl und C_{1-4} -Alkoxy; oder alternativ, wenn R^2 und R^3 an nebeneinanderliegenden Kohlenstoffatomen vorliegen, können diese auch zusammengekommen eine Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus $-CH=CH-CH=CH-$ und $-(CH_2)_q-$, wobei q von 2 bis 6 ist und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist;

Y eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus $-O-$, $-S-$, $-NR^{10}$ und einer kovalenten Bindung;

R^a , R^b und R^c jeweils Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxyl, C_{1-4} -Alkoxy, Phenoxy, C_{1-4} -Alkyl-oxycarbonyl, Benzyl-oxycarbonyl, Cyano,



wobei R^h Benzyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, sec-Butyl oder t-Butyl ist und wobei R^f Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist; R^b eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Benzyl, Phenyl, C_{2-10} -Hydroxyalkyl, C_{2-10} -Aminoalkyl, C_{1-4} -Monoalkylamino(C_{2-8})alkyl, C_{1-4} -Dialkylamino(C_{2-8})alkyl und C_{2-10} -Carboxyalkyl;

R^7 und R^8 unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-10} -Car-

boxyalkyl und C₂₋₁₀-Hydroxyalkyl, oder R⁷ und R⁸ zusammengekommen die Gruppe -(CH₂)_y- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist;

R⁹ Wasserstoff ist; oder C¹⁻¹⁰-Alkyl, wahlweise substituiert mit Amino, Mono(C₁₋₄)alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxyl, Carboxyl, Phenyl, Alkyloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, C₁₋₆-Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;

R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl, Phenyl, C₂₋₁₀-Hydroxyalkyl, C₂₋₁₀-Aminoalkyl, C₁₋₄-Monoalkylamino(C₂₋₈)alkyl, C₁₋₄-Dialkylamino(C₂₋₈)alkyl oder C₂₋₁₀-Carboxyalkyl ist;

n von Null bis 8 ist; und

m von Null bis 4 ist.

18. Verbindung nach Anspruch 1, wobei:

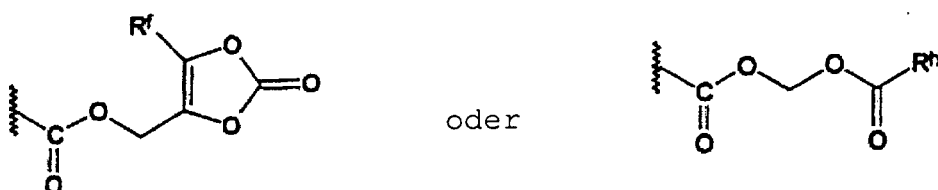
Z eine der Gruppen -SO₂O-, -SO₂NR¹⁰-, -CH₂O- oder -OCH₂- ist;

R¹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, wahlweise substituiert mit einem oder zwei der Substituenden Chlor, Trifluormethyl, Amino oder Dimethylamino;

R² und R³ jeweils Wasserstoff sind oder R² und R³ können zusammengekommen auch -CH=CH-CH=CH- bilden; R⁴ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Methoxy und Trifluormethyl;

Y eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus O, NR¹⁰ und einer kovalenten Bindung;

R^a, R^b und R^c jeweils Wasserstoff, Hydroxyl,



sind, wobei R^b Benzyl oder t-Butyl ist, und wobei R^f Wasserstoff oder Methyl ist;

R⁶ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Hydroxyalkyl, C₂₋₄-Carboxyalkyl, C₂₋₄-Aminoalkyl, Dimethylamino (C₂₋₈)alkyl und Methylamino (C₂₋₈)alkyl;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₁₀-Hydroxyalkyl und C₂₋₁₀-Carboxyalkyl, oder R⁷ und R⁸ zusammengekommen eine Gruppe -(CH₂)_y- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist;

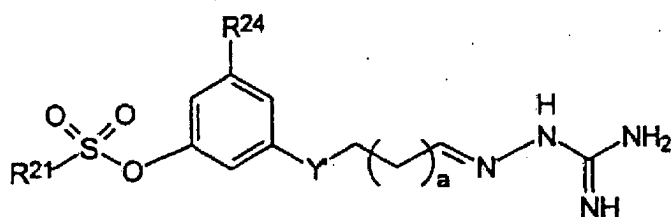
R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist;

R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Hydroxyalkyl, C₂₋₄-Carboxyalkyl, C₂₋₉-Aminoalkyl, Dimethylamino(C₂₋₈)alkyl oder Methylamino(C₂₋₈)alkyl ist;

n von Null bis 4 ist; und

m Null, 1, 2 oder 3 ist.

19. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel:



oder ein Solvat, Hydrat, ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz oder eine Wirkstoffvorstufe (prodrug) davon; wobei

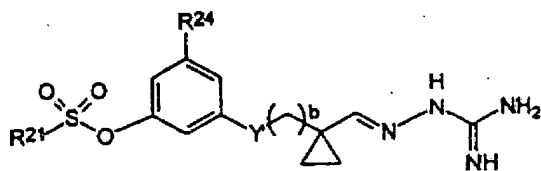
R²¹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinoliny und Isochinoliny, jeweils wahlweise substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenden, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino und Dimethylamino;

R²⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist;

Y' eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus O, NH und einer kovalenten Bindung; und

a 0, 1 oder 2 ist; und wobei in der Wirkstoffvorstufe davon R^a, R^b und R^c jeweils unabhängig voneinander CO₂R^w sind, wobei R^w ein wie in Anspruch 1 angegebener Substituend ist.

20. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel:



oder ein Solvat, Hydrat, ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz oder eine Wirkstoffvorstufe (prodrug) davon; wobei

R^{21} eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinolinyln und Isochinolinyln, jeweils wahlweise substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino und Dimethylamino;

R^{24} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist;

Y' eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus O, NH und einer kovalenten Bindung; und

b 0, 1 oder 2 ist; und

wobei in der Wirkstoffvorstufe davon R^a , R^b und R^c jeweils unabhängig voneinander CO_2R^w sind, wobei R^w ein wie in Anspruch 1 angegebener Substituent ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich:

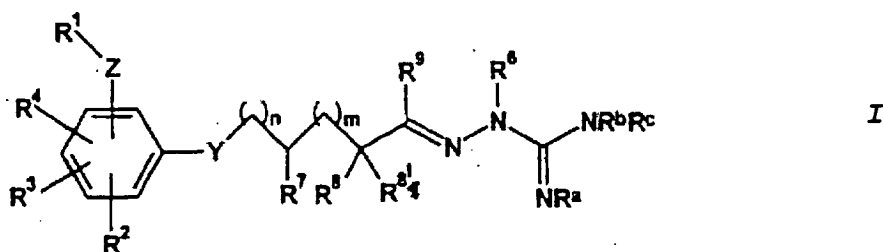
- 2-[2-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
- 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[3-[3-(2-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methoxyphenyl]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
- 2-[2-[3-(2,3-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(2,5-Dichlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
- 2-[2-[3-(5-Brom-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[5-Methyl-3-(3-methylphenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
- 2-[2-[3-(2-Methoxy-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(2,5-Dimethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Hydrochlorid;
- 2-[2-[3-(3-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[5-Methyl-3-(2-methyl-5-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(5-Fluor-2-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-Amino-[2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]carboximidamin-Acetat;
- 2-[2-[3-(2-Cyano-5-methylphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(3-Fluorphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(3-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[3-(3-Bromphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat; und
- 2-[2-[5-Methyl-3-(2-nitrophenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat.

22. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich:

- 2-[2-[5-Methyl-3-(2-trifluormethylbenzyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat;
- 2-[2-[5-Methyl-3-(N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]-hydrazincarboximidamid-Nitrat;

2-[2-[3-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[3-(5-Chlorthiophenyl-2-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[3-(5-Chlor-1,3-dimethylpyrazol-4-sulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[3-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]propyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(1-naphthalenylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 1-Amino-2-[2-[3-(5-chlor-2-methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamin-Acetat;
 2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[2-[(3-Methyl-5-(N-(4-phenylbutyl)-N-(2-trifluormethylphenylsulfonyl))amino)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[3-(5-Isochinolinylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Nitrat;
 2-[[1-[5-Methyl-3-(chinolinyl-8-sulfonyloxy)phenoxy]methyl]cyclopropyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(3-pyridinylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Diacetat;
 2-[[1-[3-(2-Cyanophenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]methyl]cyclopropyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[5-Methyl-3-(phenylmethylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Acetat;
 2-[2-[2-[3-(2-Methoxyphenylsulfonyloxy)-5-methylphenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazin]-1-(hydroxycarboximidamin); oder
 2-[5-Methyl-3-[2-(methylsulfonyl)phenylsulfonyloxy]phenoxy]ethyl-1-methylen]hydrazincarboximidamid-Diacetat.

23. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel I:



oder ein Solvat, Hydrat oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz davon; wobei:

R¹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Cycloalkyl, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl; Hydroxyl; Nitro; Trifluormethyl; Halogen; Alkoxy; Aminoalkoxy; Aminoalkyl; Hydroxyalkyl; Hydroxyalkoxy; Cyano; Aryl; Amino; Monoalkylamino; Dialkylamino; Carboxyl; Carboxyalkyl; Carboxyalkoxy; Mono(hydroxyalkyl)amino; Di(hydroxyalkyl)amino; Mono(carboxyalkyl)amino; Di(carboxyalkyl)amino; Alkoxy-carbonylamino; Alkoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl; Alkenyl-carbonyl; Alkyl-carbonyl; Alkylsulfonyl; Alkenylsulfonyl; Alkylsulfonyl; Arylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Mono(alkyl)aminosulfonyl; Di(alkyl)aminosulfonyl; Mono(aryl)aminosulfonyl; Di(aryl)aminosulfonyl; Mono(aralkyl)aminosulfonyl; Di(aralkyl)aminosulfonyl; Alkylsulfinyl; Alkylsulfonamido; Arylsulfonamido; Aralkylsulfonamido; N-Morpholinosulfonyl; N-Piperazinsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl; N-Pyrrolidsulfonyl; N-Piperidinsulfonyl; N-Pyrrolidinsulfonyl; N-Dihydropyridinsulfonyl; N-Indolylsulfonyl; Amidino; Guanidino; Alkyliminoamino; Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy;

Z eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus -NR¹⁰SO₂-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰C(R^yR^z)-, -C(R^yR^z)NR¹⁰-, -OSO₂-, -SO₂O-, -OC(R^yR^z)-, -C(R^yR^z)O-, -NR¹⁰CO- oder -CONR¹⁰-

R^y und R^z jeweils unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl und Carboxy;

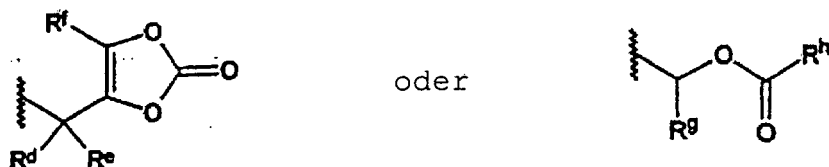
R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamido, -CO₂R^x, -CH₂OR^x und -OR^x, oder, wenn sie an nebeneinanderliegenden Kohlenstoffatomen vorliegen, R² und R³ zusammengefasst eine Gruppe bilden können, die ausgewählt ist aus -CH=CH-CH=CH- und -(CH₂)₄-, wobei q von 2 bis 6 ist und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist;

R^x jeweils unabhängig voneinander eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl und Cycloalkyl,

wobei die Alkyl- oder Cycloalkylgruppen wahlweise eine odere mehrere ungesättigte Bindungen aufweisen können;

Y eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus -O-, -NR¹⁰-, -S-, -CHR¹⁰- und einer kovalenten Bindung;

R^w Alkyl, Cycloalkyl, phenyl, benzyl,

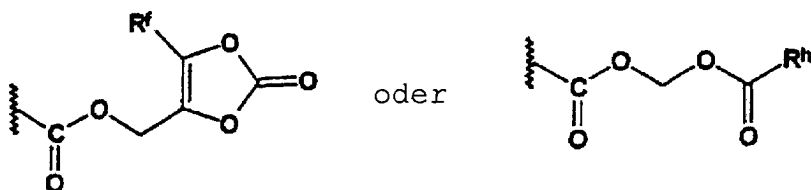


ist, wobei R^d und R^e unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Phenyl sind, R^f Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Phenyl ist, R^g Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Phenyl ist und R^h Aralkyl oder C₁₋₆-Alkyl ist; und:

A. R⁷ und R⁹ zusammengenommen -(CH₂)₀- bilden, wobei 0 1, 2 oder 3 ist;

R⁸ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist; und R^{8'} Wasserstoff ist;

R^a, R^b und R^c Wasserstoff, Hydroxyl,



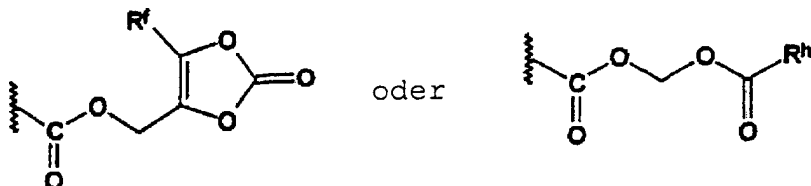
sind, wobei R^h Benzyl oder t-Butyl ist, und wobei R^f Wasserstoff oder Methyl ist; und

R⁶ Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₂₋₄-Carboxyalkyl, C₂₋₄-Aminoalkyl, Dimethylamino(C₂₋₈)alkyl oder Methylamino(C₂₋₈)alkyl ist; oder

B. R⁷ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist;

R⁸ und R⁹ zusammengenommen -CH₂-CH₂-(CH₂)_n- bilden, wobei p 1, 2 oder 3 ist; und R^{8'} Wasserstoff ist; und

R^a , R^b und R^c Wasserstoff, Hydroxyl,



sind, wobei R^h Benzyl oder t-Butyl ist, und wobei R^f Wasserstoff oder Methyl ist; und

R⁶ Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Hydroxyalkyl, C₂₋₄-Carboxyalkyl, C₂₋₄-Aminoalkyl, Dimethylamino(C₂₋₈)alkyl oder Methylamino(C₂₋₈)alkyl ist; oder

C. R⁶ und R^b zusammengekommen =CH-N=CH-NH- oder -CH₂-(CH₂)_r- bilden, wobei r 1, 2 oder 3 ist; R^a Wasserstoff oder Hydroxyl ist;

R^c Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxy carbamoyloxy, Cyano oder -CO₂R^w- ist, wobei R^w die oben angegebenen Bedeutungen aufweist; R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander Gruppen sind, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl, oder R⁷ und R⁸ zusammengekommen -(CH₂)_y- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist; und R⁸ Wasserstoff ist;

und R⁹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl und Aryl, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl wahlweise substituiert sein kann mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl; oder

D. R^a und R^c zusammengenommen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s-$ bilden, wobei s 1 oder 2 ist; und

R¹ und R² zusammengefasst: -C(=O)-, -C(=O)-_s bilden, wobei s 1 oder 2 ist; und R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Alkoxy, Alkoxy-carbonyloxy, Cyano oder -CO₂R^w- ist, wobei R^w die oben angegebenen Bedeutungen aufweist; R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl und Carboxyalkyl, oder R⁷ und R⁸ zusammengefasst -CH₂-_y bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist; R⁹ Wasserstoff ist; und R⁹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl und Aryl, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl wahlweise substituiert sein kann mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl.

24. Parmazeutische Zusammensetzung zur Hemmung der Proteolyse bei einem Säugetier, umfassend

eine zur Proteolysehemmung wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Verdünnungsmittel.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 24, umfassend eine zur Hemmung einer trypsinartigen Protease wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Hemmung der Proteolyse bei einem Säugetier, umfassend eine zur Proteolysehemmung wirksame Menge an Verbindung nach einem der Ansprüche 17-21 oder 23 sowie einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Verdünnungsmittel.

27. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 24 oder 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Proteolyse bei einem Säugetier.

28. Verwendung nach Anspruch 27 zur Hemmung einer trypsinartigen Protease.

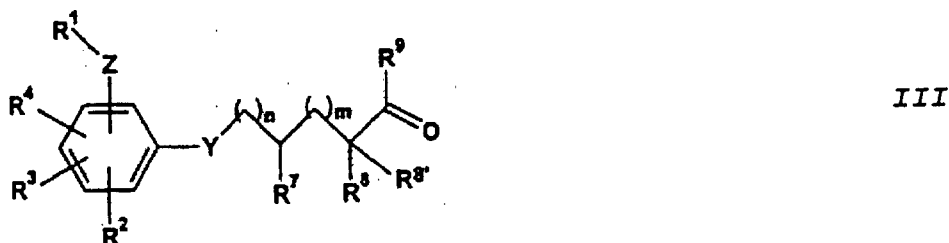
29. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 24 oder 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenentzündungen, Thrombosen, Ischämie, Schlaganfällen, Restenosen, Emphysemen oder Entzündungen bei einem Säugetier.

30. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 24 oder 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der thrombininduzierten Blutplättchenaggregation und der Gerinnung von Fibrinogen im Plasma.

31. Verfahren zur Herstellung einer Amidinhydrazone-Verbindung nach Anspruch 1, umfassend die Umsetzung eines Aminoguanidins der Formel II:



oder eines Salzes davon, wobei R^6 , R^a , R^b und R^c in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Carbonyl enthaltenden Verbindung der Formel



wobei R^1 - R^4 , Z, Y, n, m und R^6 - R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

32. Verfahren nach Anspruch 31, wobei das Aminoguanidin der Formel II als Hydrochlorid-, Acetat- oder Nitrat-Salz eingesetzt wird.

33. Verfahren nach Anspruch 31, wobei die Reaktion bei Umgebungstemperatur unter Verwendung eines Alkohols als Lösungsmittel durchgeführt wird.

34. Verfahren nach Anspruch 31, wobei zur Reaktionsmischung eine Säure zugegeben wird.

35. Verfahren nach Anspruch 31, wobei R^1 C_{6-10} -Aryl ist, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Aminoalkoxy, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxy, Cyano, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Carboxyl, Carboxyalkyl, Carboxyalkoxy, Mono(hydroxyalkyl)amino, Di(hydroxyalkyl)amino, Mono(carboxyalkyl)amino, Di(carboxyalkyl)amino, Alkoxy-carbonylamino, Alkoxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Alkenyl-carbonyl, Alkynyl-carbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl, Alkynylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Mono- und Di(alkyl)aminosulfonyl, Mono- und Di(aryl)aminosulfonyl, Mono- und Di(aralkyl)aminosulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonamido, Arylsulfonamido, Aralkylsulfonamido, N-Morpholinosulfonyl, N-Piper-

azinylsulfonyl (wahlweise N'-substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl; Hydroxyl; Nitro; Trifluormethyl; Halogen; Alkoxy; Aminoalkoxy; Aminoalkyl; Hydroxyalkyl; Hydroxyalkoxy; Cyano; Aryl; Amino; Monoalkylamino; Dialkylamino; Carboxyl; Carboxyalkyl; Carboxyalkoxy; Mono(hydroxyalkyl)amino; Di(hydroxyalkyl)amino; Mono(carboxyalkyl)amino; Di(carboxyalkyl)amino; Alkoxy-carbonylamino; Alkoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl; Alkenyl-carbonyl; Alkynyl-carbonyl; Alkylsulfonyl; Alkenylsulfonyl; Alkynylsulfonyl; Arylsulfonyl; Aralkylsulfonyl; Mono(alkyl)aminosulfonyl; Di(alkyl)aminosulfonyl; Mono(aryl)aminosulfonyl; Di(aryl)aminosulfonyl; Mono(aralkyl)aminosulfonyl; Di(aralkyl)aminosulfonyl; Alkylsulfonyl; Alkylsulfonamido; Arylsulfonamido; Aralkylsulfonamido; N-Morpholinosulfonyl; N-Piperazinsulfonyl, welches unsubstituiert ist oder in der 4-Stellung substituiert ist mit Alkyl, Hydroxyalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl; N-Pyrrolisulfonyl; N-Piperidinsulfonyl; N-Pyrrolidinsulfonyl; N-Dihydropyridylsulfonyl; N-Indolylsulfonyl; Amidino; Guanidino; Alkyliminoamino; Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy; N-Pyrrolisulfonyl, N-Piperidinsulfonyl, N-Pyrrolidinsulfonyl, N-Dihydropyridylsulfonyl, N-Indolylsulfonyl, Amidino, Guanidino, Alkyliminoamino, Formyliminoamino, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

36. Verfahren nach Anspruch 31, wobei R¹ Heteroaryl ist, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenden, ausgewählt aus Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, Mono(C₁₋₆)alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, Cyano, Amidino, Guanidino, Carboxyalkoxy, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

37. Verfahren nach Anspruch 36, wobei R¹ Pyridyl, Pyrazolyl, Thiophenyl, Chromenyl, Benzoxazolyl, Benzthiadiazolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl oder Tetrahydrochinolinyl ist, welche jeweils wahlweise substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenden, welche unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, Mono(C₁₋₆)alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, Cyano, Amidino, Guanidino, Carboxyalkoxy, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy.

38. Verfahren nach Anspruch 31, wobei Z -SO₂NR¹⁰-, -SO₂O- oder -CH₂O- ist.

39. Verfahren nach Anspruch 31, wobei Y eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus -O- und -NR¹⁰-, und R¹⁰ jeweils eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alky, Benzyl, Phenethyl, C₂₋₁₀-Hydroxyalkyl und C₂₋₇-Carboxyalkyl.

40. Verfahren nach Anspruch 39, wobei Y -O- ist.

41. Verfahren nach Anspruch 31, wobei R^a, R^b und R^c Wasserstoff sind.

42. Verfahren nach Anspruch 31, wobei R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Ar(C₁₋₆)alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₁₀-Hydroxyalkyl oder C₂₋₇-Carboxyalkyl sind und R⁸ Wasserstoff ist.

43. Verfahren nach Anspruch 31, wobei R⁷ und R⁸ zusammengekommen die Gruppe -(CH₂)_y- bilden und y 0, 1 oder 2 ist; und R⁸ Wasserstoff ist.

44. Verfahren nach Anspruch 31, wobei R⁷ Wasserstoff ist und R⁸ und R⁸ zusammengekommen die Gruppe -(CH₂)_t- bilden und t 0, 1 oder 2 ist.

45. Verfahren nach Anspruch 31, wobei n von 0 bis 4 ist und m Null, 1, 2 oder 3 ist.

46. Verfahren nach Anspruch 31, wobei m und n jeweils Null sind und R⁷, R⁸ und R⁸ jeweils Wasserstoff sind.

47. Verfahren nach Anspruch 46, wobei R² und R⁴ Wasserstoff sind und R³ Methyl ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen