(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/078867 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/155 (2006.01) *C07C 257/10* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2010/000009

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Januar 2010 (08.01.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 004 204.0
9. Januar 2009 (09.01.2009) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL** [DE/DE]; Christian-Albrechts-Platz 4, 24118 Kiel (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **CLEMENT, Bernd** [DE/DE]; Johann-Fleck-Str. 27, 24106 Kiel (DE). **SCHADE, Dennis** [DE/DE]; Hasseldieksdammer Weg 5, 24114 Kiel (DE).

(74) Anwalt: **LOBEMEIER, Martin, Landolf**; Boehmert & Boehmert, Niemannsweg 133, 24105 Kiel (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

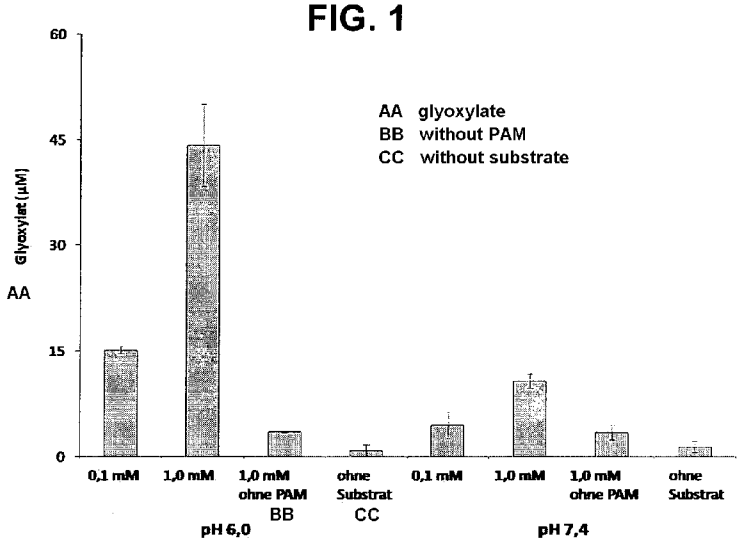
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

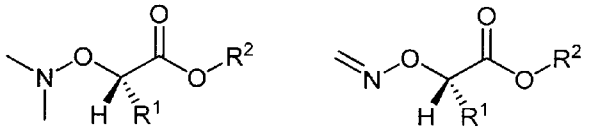
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title**: METHOD FOR IMPROVED BIOACTIVATION OF MEDICATIONS

(54) **Bezeichnung** : VERFAHREN ZUR VERBESSERTEN BIOAKTIVIERUNG VON ARZNEISTOFFEN

FIG. 1





(I) (II)

(57) **Abstract**: The invention relates to a prodrug comprising a partial structure having the general formula (I) or (II), where R^1 and R^2 are hydrogen, alkyl, or aryl radicals.

(57) **Zusammenfassung**: Prodrug umfassend eine die allgemeine Formel (I) oder (II) aufweisende Teilstruktur, wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind.

WO 2010/078867 A1

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)*

Verfahren zur verbesserten Bioaktivierung von Arzneistoffen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung der Bioaktivität von Arzneistoffen.

Die Voraussetzung für einen therapeutischen Effekt eines Arzneistoffes nach oraler Gabe stellt dessen Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt dar. Der wichtigste Mechanismus eines solchen Effektes ist die passive Diffusion. Der Grad der Resorption auf dem Weg der passiven Diffusion ist unter anderem abhängig von der Lipophilie.

Ein weiteres Problem bei der medikamentösen Behandlung vieler Krankheiten ist die Notwendigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Die Blut-Hirn-Schranke stellt eine effektive Barriere in Bezug auf die Absorption von Substanzen ins Gehirn dar. Sie sichert die selektive Aufnahme und verhindert das Eindringen von Substanzen. Darüber hinaus fungiert die Blut-Hirn-Schranke nicht nur als physikalische, sondern auch als enzymatische Barriere. An der Penetration von Substanzen ins Gehirn sind verschiedene Prozesse beteiligt. Im Handel befinden sich im Vergleich zu anderen Indikationen nur wenige Arzneimittel, die im zentralen Nervensystem (ZNS) ihre Wirkung entfalten. Davon gelangt der überwiegende Teil durch Diffusion ins ZNS. Auf diesem Wege werden Krankheiten wie die Epilepsie, chronische Schmerzen oder Depressionen behandelt. Andere schwerwiegende Funktionsstörungen wie beispielsweise Hirntumore oder die Amyotrophe Lateralsklerose können auf diesem Wege heutzutage nur schwer behandelt werden.

Um Biomembranen durch passive Diffusion überwinden zu können, sollte eine Substanz lipophil sein, ein kleineres Molekulargewicht als 500 Da besitzen und sie sollte ungeladen vorliegen. Um spezifisch, kleine hochpolare Moleküle wie Aminosäuren oder Zucker zu absorbieren, sind verschiedene Transporter-Systeme, wie beispielsweise Nucleosid-Transporter, Influx- und Efflux-Transporter für organische Anionen oder Kationen, Glucose-Transporter, Peptid-Transporter und Aminosäure-Transporter an den Biomembranen mit Schrankenfunktion (Gastrointestinaltrakt, Blut-Hirn-Schranke) exprimiert.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften werden daher verschiedene Prodrug-Systeme herangezogen. Bei einem Prodrug handelt es sich um einen pharmakologisch nicht oder nur sehr wenig aktiven Arzneistoff, der erst durch Metabolisierung im Organismus in einen aktiven Metaboliten überführt wird.

N-Hydroxyamidine (Amidoxime) und *N*-Hydroxyguanidine stellen bekannte Prodrug-Prinzipien zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit der Amidine [Clement, B. Methoden zur Behandlung und Prophylaxe der Pneumocystis carinii Pneumonie (PCP) und anderen Erkrankungen sowie Verbindungen und Formulierungen zum Gebrauch bei besagten Methoden. [DE 4321444] und Guanidine dar. Die Stickstoffatome der Amino und der Iminogruppe liegen bei den Salzen der Amidine und Guanidine im mesomeren Gleichgewicht vor, die Konzepte können auf beide Stickstoffatome angewendet werden.

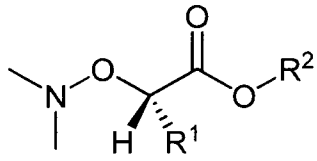
Die Überführung in einen aktiven Metaboliten verläuft dabei, je nach zu Grunde liegendem Prodrug-Konzept, über unterschiedliche Enzymsysteme. Das in praktisch allen Formen des Lebens vorkommende Enzymsystem ist das Cytochrom-P450 (CYP450), das unter anderem folgende Reaktionen katalysiert:

N-Oxidation, *S*-Oxidation, *N*-Desalkylierung, *O*-Desalkylierung, *S*-Desalkylierung, Desaminierung, Dehalogenierung, sowie Hydroxylierung von Aromaten und Aliphaten.

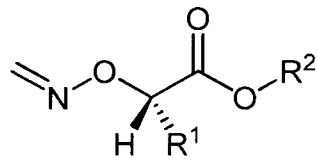
Die Vielseitigkeit des Enzymsystems CYP450 bringt es mit sich, dass verschiedene Substrate und Arzneimittel bei Ihrem Umsatz um das System konkurrieren. Es kommt zu Interaktionen, Wechselwirkungen und unerwünschten gegenseitigen Beeinflussungen. Aus diesem Grund wird eine CYP450-unabhängige Bioaktivierung in der Prodrug-Entwicklung angestrebt.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, ein Prodrug-System zur Verfügung zu stellen, das einen Weg der Bioaktivierung nutzt, der unabhängig vom Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen ist. Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen beschriebenen Gegenstand gelöst. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung an.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe in einem Aspekt durch ein Prodrug umfassend eine die allgemeine Formel (I) oder (II) aufweisende Teilstruktur



(I)



(II)

wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind gelöst

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Begriff „Teilstruktur", wie hierin verwendet, dass das unter der entsprechenden Formel angegebene ein Strukturelement Teil der Formel eines Stoffes, bevorzugt eines Prodrugs ist. Beispielsweise stellt die Verbindung O-Carboxymethylbenzamidoxim (1) ein entsprechendes Prodrug des Arzneistoffes Benzamidin dar, wobei die Teilstruktur eine Teilstruktur der Formel (II) ist und R^1 und R^2 jeweils ein Wasserstoffatom sind. Diese Teilstruktur ist ein Substituent an einem Benzolring und stellt mit diesem zusammen den Arzneistoff Benzamidin dar.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Begriff „Prodrug", wie hierin verwendet, einen selbst inaktiven oder pharmakologisch nur sehr wenig aktiven Stoff, der erst durch Verstoffwechselung (Metabolisierung) im Organismus in einen Arzneistoff, der pharmakologisch aktiv ist, überführt wird. Das Prodrug kann, muss aber nicht eine verbesserte orale Bioverfügbarkeit als der eigentliche wirksame Arzneistoff aufweisen. Alternativ kann ein Prodrug verwendet werden, weil es im Vergleich zum Arzneistoff eine verbesserte Löslichkeit, Bioaktivierung, Blut-Hirn-Schrankengängigkeit, physikalisch-chemische Stabilität, eine geringere Toxizität und/oder einen tolerierbaren oder angenehmeren Geschmack aufweist. So wird das 2'-Ethyl-Succinat von Erythromycin A wegen des bitteren Geschmackes, nicht etwa wegen unzureichender Resorption oder Löslichkeit von Erythromycin A, als Prodrug an Kinder verabreicht (Bhadra et al. (2005), J. Med. Chem.).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das ursprüngliche Prodrug nicht in einer Einschrittreaktion vom Prodrug zum Arzneistoff metabolisiert, sondern über mehrere Reaktionsschritte, wobei jeder der aus einem Reaktionsschritt hervorgehenden Metaboliten gegenüber dem ursprünglichen Prodrug eine oder mehrere gleiche und/oder unterschiedliche vorteilhaftere Eigenschaften aufweisen kann. Dabei ist es möglich, dass nicht alle Metaboliten vorteilhafte Eigenschaften gegenüber dem Prodrug aufweisen. Beispielsweise kann ein erstes Verstoffwechselungsprodukt des Prodrugs eine gegenüber dem Prodrug erhöhte pharmakologische Aktivität aufweisen, ein aus dem ersten Verstoffwechselungsprodukt abgeleitetes zweites Verstoffwechselungsprodukt kann ebenfalls eine gegenüber dem Prodrug erhöhte pharmakologische Aktivität, und ein vom zweiten Verstoffwechselungsprodukt abgeleitetes drittes Verstoffwechselungsprodukt kann eine gegenüber dem Prodrug erhöhte Blut-Hirnschrankengängigkeit und physikalisch-chemische-Stabilität aufweisen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird unter dem Begriff „physikalisch-chemische Stabilität", wie hierin verwendet, die Eigenschaft eines Stoffes, beispielsweise eines Prodrugs oder eines Arzneistoffes verstanden, in Form einer relevanten wässrigen Lösung, beispielsweise in Wasser, einem Puffer oder eine physiologischen Kochsalzlösung gelöst, ohne chemische Zersetzung, beispielsweise Hydrolyse, gelagert und/oder verwendet werden zu können. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Begriff, wie hierin verwendet, dass der Stoff in stabiler und synthetischer Form synthetisiert werden kann. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Begriff, wie hierin verwendet, dass bei der Synthese des Stoffes einzelne, relevante Synthesevorstufen gegenüber analogen Produkten, Vorstufen oder Zwischenprodukte bei anderen Stoffen, die nach einer analogen oder gleichen Synthesestrategie hergestellt wurden, derart stabiler sind, dass nachfolgende Syntheseprodukte oder –zwischenprodukte in einer stabileren Form hergestellt oder überhaupt erst hergestellt werden können.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch ein Prodrug, dadurch gekennzeichnet, dass die vom Prodrug umfasste Teilstruktur Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder eines ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donors, einer Hydroxamsäure, eines Hydroxyharnstoffs, eines Oxims, eines Ami-

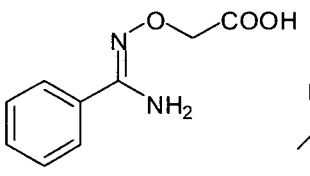
doxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins ist gelöst.

Beispielsweise ist die Teilstruktur im Falle des Prodrugs Carboxymethylbenzamidoxim (1) zum Arzneistoff Benzamidin eine Teilstruktur der Formel (II), R^1 und R^2 sind jeweils ein Wasserstoffatom, und die vom Prodrug umfasste Teilstruktur ist Bestandteil eines Amidoxims (N-Hydroxyamidins).

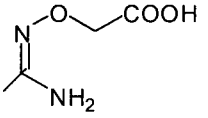
In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch ein Prodrug, dadurch gekennzeichnet, dass das Prodrug zu einem Arzneistoff metabolisiert wird, der ein Arzneistoff zur Behandlung von mit einer Stickstoffmonoxid-Defizienz assoziierten Erkrankungen ist gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch ein Prodrug, dadurch gekennzeichnet, dass das Prodrug bzw. der entsprechende Arzneistoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die Protease-hemmstoffe, der DNA- und RNA-interkalierende Verbindungen, Hemmstoffe viraler Enzyme und N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten umfasst gelöst.

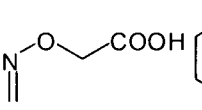
In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Begriff „übergeordnete Teilstruktur", wie hierin verwendet, derart zu verstehen, dass diese übergeordnete Teilstruktur einerseits eine Teilstruktur der Formel (I) bzw. (II) umfasst und andererseits Teil der Gesamtstruktur des betreffenden Stoffes ist. Beispielsweise umfasst im Falle des Prodrugs Carboxymethylbenzamidoxim (1) zum Arzneistoff Benzamidin (2) die übergeordnete Teilstruktur, hier bezeichnet als (1a), die Teilstruktur der Formel (IIa), wobei R^1 und R^2 Wasserstoff sind, und die Teilstruktur, hier bezeichnet als (1b), ist die Teilstruktur der Formel (II), wobei R^1 und R^2 ebenfalls Wasserstoff sind gelöst.



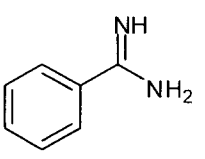
(1)



(1a)

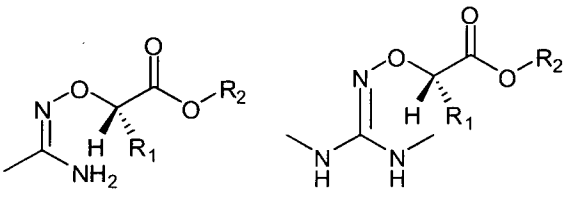


(1b)



(2)

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch ein Prodrug, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilstruktur die allgemeine Formel IIa oder IIb

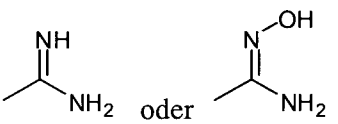


IIa IIb

aufweist gelöst.

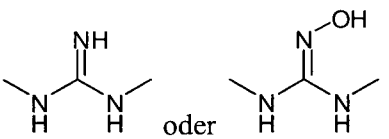
Beispielsweise umfasst im Falle des Prodrugs Carboxymethylbenzamidoxim (1) zum Arzneistoff Benzamidin die übergeordnete Teilstruktur die Teilstruktur der Formel (IIa), wobei R^1 und R^2 Wasserstoff sind, die Teilstruktur ist die Teilstruktur der Formel (II), wobei R^1 und R^2 ebenfalls Wasserstoff sind, und der Arzneistoff weist statt der Teilstruktur der Formel (IIa) im Prodrug die Struktur (IIa-1) auf.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch ein Prodrug, dadurch gekennzeichnet, dass das Prodrug ein Prodrug zu einem Arzneistoff ist, wobei die Teilstruktur der allgemeinen Formel IIa nach Metabolisierung eine die Formel



IIa-1 IIa-2

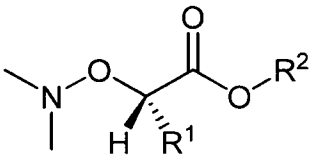
und die Teilstruktur der allgemeinen Formel IIb nach Metabolisierung eine die Formel



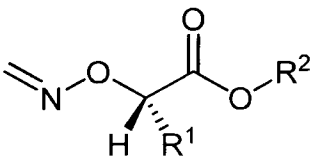
IIb-1 IIb-2

aufweisende Struktur besitzt gelöst.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch die Verwendung einer die allgemeine Formel (I) oder (II) ausbildende Teilstruktur



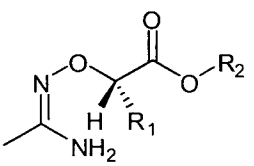
(I)



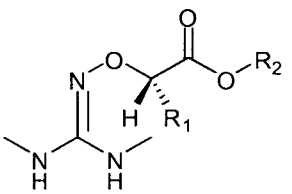
(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur eines Prodrugs, welches ein Prodrug zu einem Arzneistoff ist, wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Prodrugs, wobei die Teilstruktur die allgemeine Formel (II) aufweist, diese Teil einer übergeordneten Teilstruktur IIa bzw. IIb



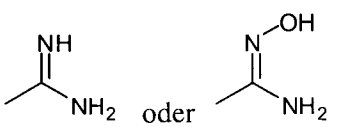
IIa



IIb

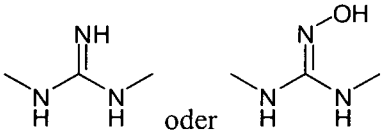
als Ersatz einer Amidin- bzw. Guanidin-Gruppe eines Arzneistoffes zur Verbesserung der Löslichkeit, oralen Bioverfügbarkeit, Blut-Hirn-Schrankengängigkeit, des Geschmacks und/oder der physikalisch-chemischen Stabilität gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eine Prodrugs, wobei das Prodrug ein Prodrug zu einem Arzneistoff ist, der die gleiche Struktur wie das Prodrug aufweist, abgesehen davon, dass er statt der übergeordneten Teilstruktur IIa eine der Teilstrukturen IIa-1 oder IIa-2



IIa-1 oder IIa-2

bzw. statt der übergeordneten Teilstruktur IIb eine der Teilstrukturen IIb-1 oder IIb-2



IIb-1 IIb-2

Aufweist, gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Prodrugs zur Aktivierung des Arzneistoffs durch Peptidylglycin α-Amidierende Monooxygenase (PAM) gelöst.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet die Bezeichnung „Aktivierung des Prodrugs durch Peptidylglycin α-Amidierende Monooxygenase (PAM)", „Aktivierung eines Prodrugs durch den PAM-Aktivierungsweg", Bioaktivierung oder dergleichen, wie hierin verwendet, dass das Prodrug von PAM als Substrat erkannt und verstoffwechselt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet die Bezeichnung „Einschleusung eines Arzneistoffes in den PAM-Aktivierungsweg" umfassend Herstellung eines Prodrugs des Arzneistoffes", wie hierin verwendet, dass von einem in den PAM-Aktivierungsweg einzuschleusenden Arzneistoff eine entsprechende Prodrugform hergestellt wird, die von PAM erkannt und verstoffwechselt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Affinität des Prodrug zur PAM gegenüber dem Arzneistoff 1-1000-fach, 2-100-fach, 3-50-fach, 4-40-fach, 5-20-fach oder 6-15-fach höher, wie der Fachmann mit Hilfe der K_M-Werte ermitteln kann.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eine Prodrugs, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilstruktur Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder eines ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donors, einer Hydroxamsäure, eines Hydroxyharnstoffs, eines Oxims, eines Amidoxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins ist.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch ein Verfahren zur Einschleusung eines Arzneistoffes umfassend eine freie Amidin- oder Guanidinfunktion in den PAM-Aktivierungsweg, umfassend Herstellen eines Prodrugs des Arzneistoffes gelöst.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, umfassend Verabreichen eines Prodrugs an den Patienten gelöst.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Prodrugs zur Herstellung eines Arzneistoffes gelöst.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Arzneistoff ein Arzneistoff bzw. das Prodrug ein Prodrug zur Bekämpfung viraler Infektionen wie Influenza, zur Bekämpfung von HIV-Infektionen, zur Prophylaxe und Behandlung der viszeralen und kutanen Leishmaniose, zur Prophylaxe der Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP), zur Behandlung der Trypanosomiasis (afrikanische Schlafkrankheit), zur Behandlung der Malaria, zur Behandlung der Babesiose, zur Hemmung der Blutgerinnung, beispielsweise Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen, zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern, zur Blutdrucksenkung, zur Wachstumshemmung maligner Tumore, zur Neuroprotektion, zur Bekämpfung viraler Infektionen wie Influenza, zur (diurethischen) Ausschwemmung von Wasser aus dem Körper, z.B. bei Herzinsuffizienz, Lungenödemen, Vergiftungen, Niereninsuffizienz oder Leberzirrhosen, zur Behandlung von Allergien, zur Behandlung von Asthma, zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen, beispielsweise Rheuma oder Pankreatitis, zur Prophylaxe der Ischemie (Mangeldurchblutung).

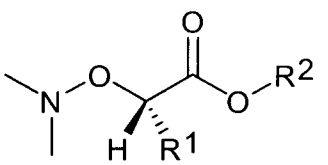
In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch Verwendung eines Prodrugs nach einem der Ansprüche 7 bis 11 und Anspruch 14 oder Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Verwendung bzw. das Verfahren eine Verwendung bzw. ein Verfahren zur Behandlung von mit einer Stickstoffmonoxid-Defizienz assoziierten Erkrankungen ist gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Prodrugs, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff bzw. das Prodrug aus der Gruppe der Protease-

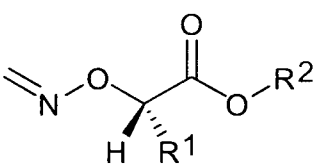
hemmstoffe, der DNA- und RNA-interkalierenden Verbindungen, der Hemmstoffe viraler Enzyme und der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt ist gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Prodrugs, wobei die Verwendung eine Verwendung zur Prophylaxe und/oder Therapie der viszeralen und/oder kutanen Leishmaniose, der Trypanosomiasis, der 2. Phase der Trypanosomiasis oder der durch Pneumocystis carinii verursachten Pneumonie, zur Wachstumshemmung maligner Tumoren, zur Blutgerinnungshemmung, zur Blutdrucksenkung, zur Neuroprotektion oder zur Bekämpfung von viralen Infektionen, einschließlich Influenza und HIV-Infektionen ist gelöst.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch einen Arzneistoff mit einer die allgemeine Formel (I) oder (II) aufweisenden Teilstruktur



(I)



(II)

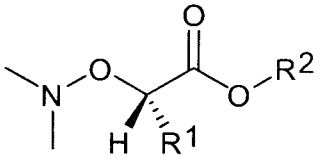
wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch einen Arzneistoff mit einer die allgemeine Formel (I) oder (II) aufweisenden Teilstruktur, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilstruktur Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder eines ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donors, einer Hydroxamsäure, eines Hydroxyharnstoffs, eines Oxims, eines Amidoxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins ist gelöst.

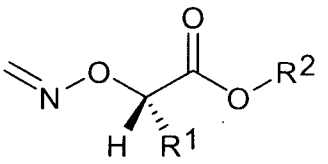
In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch einen Arzneistoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff zur Behandlung von mit einer Stickstoffmonoxid-Defizienz assoziierten Erkrankungen eingerichtet ist gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch einen Arzneistoff, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Proteasehemmstoffe, der DNA- und RNA-interkalierenden Verbindungen, der Hemmstoffe viraler Enzyme und der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten gelöst.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe durch die Verwendung einer *O*-carboxyalkylierten N-O-haltigen Funktionalität zum Herstellen eines Arzneistoffs mit einer die allgemeine Formel (I) oder (II) ausbildenden Teilstruktur



(I)



(II)

wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind, zur Verbesserung der Löslichkeit, Bioverfügbarkeit, Blut-Hirnschrankengängigkeit, Bioaktivierung und/oder der physikalisch-chemischen Stabilität des Arzneistoffs gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Arzneistoffs mit einer *O*-carboxyalkylierten N-O-haltigen Funktionalität zur Aktivierung des Arzneistoffs durch Peptidylglycin α-Amidierende Monooxygenase (PAM) gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Arzneistoffs, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilstruktur Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder eines ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donors, einer Hydroxamsäure, eines Hydroxyharnstoffs, eines Oxims, eines Amidoxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins ist gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Arzneistoffs, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff zur Behandlung von mit einer Stickstoffmonoxid-Defizienz assoziierten Erkrankungen eingerichtet ist.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Arzneistoffs, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Proteasehemmstoffe, der DNA- und RNA-interkalierenden Verbindungen, der Hemmstoffe viraler Enzyme und der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten gelöst.

In einer Ausführungsform wird die Aufgabe durch die Verwendung eines Arzneistoffs, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff zur Prophylaxe und/oder Therapie der viszeralen und/oder kutanen Leishmaniose, der Trypanosomiasis, der 2. Phase der Trypanosomiasis oder der durch Pneumocystis carinii verursachten Pneumonie, zur Wachstumshemmung maligner Tumoren, zur Blutgerinnungshemmung, zur Blutdrucksenkung, zur Neuroprotektion oder zur Bekämpfung von viralen Infektionen, einschließlich Influenza und HIV-Infektionen eingerichtet ist, gelöst.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung werden pharmazeutische Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen und Arzneimittel bereitgestellt, die die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre Salze umfassen. Vorzugsweise enthalten die pharmazeutischen Zusammensetzungen Träger und/oder Hilfsstoffe und sind idealer Weise pharmazeutisch verträglich. Derlei Träger und Hilfsstoffe sind dem Fachmann allgemein bekannt. Auch werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in der Medizin bereitgestellt.

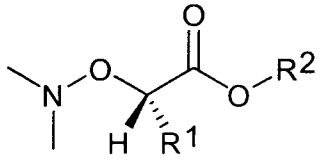
Es ist ausreichend, wenn der Arzneistoff mindestens eine oder mehrere wirksame Amidin-, N-Hydroxyamidin- (Amidoxim), Guanidin- bzw. N-Hydroxyguanidin-Funktionen in der vorgeschlagenen Form enthält. Der Arzneistoff kann demnach z.B. mehrere Amidoxim-Funktionen (z.B. zwei wie bei dem Pentoximester) bzw. N-Hydroxyguanidin-Funktionen enthalten, wobei dann mindestens eine dieser Gruppen in der vorstehend beschrieben Art modifiziert ist. Genauso können auch Mischungen von Arzneistoffen eingesetzt werden von denen mindestens einer erfindungsgemäß modifiziert ist.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann einmalig, als Bolus-Verabreichung, jeden Tag, wöchentlich oder monatlich erfolgen. Der Weg der Verabreichung

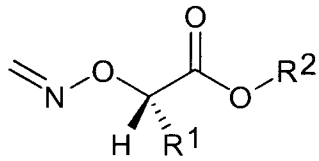
ist ebenfalls leicht zu bestimmen. Grundsätzlich kommt eine orale, rektale, parenterale wie intravenöse, intramuskuläre, subkutane, transdermale Gabe, intrapulmonale Verabreichung sowie Gabe als Aerosol, intravesikale Instillation, intraperitoneale oder intrakardiale Injektion, Aufnahme über Schleimhäute oder intravaginale Applikation zum Beispiel über Suppositorien in Betracht. Die orale Darreichungsform kann als flüssige, halbfeste oder feste Zubereitung, insbesondere als Tablette, Dragee, Pellet oder Mikrokapsel aufgemacht sein. Hierbei werden für solche Ausführungsformen, bei denen flüssige Zubereitungen eingesetzt werden, der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch in einem geeigneten, nicht toxischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Wasser, einwertige Alkohole, insbesondere Ethanole, mehrwertige Alkohole, insbesondere Glycerin und/oder Propandiol, Polyglykole, insbesondere Polyethylenglykole und/oder Miglyol, Glycerinformal, Dimethylisosorbit, natürliche oder synthetische Öle, aufgenommen. Für die Herstellung von halbfesten oder festen Zubereitungen gelangen die üblichen Grundmassen, wie beispielsweise Bentonit, Veegum, Guarmehl und/oder Cellulosederivate, insbesondere Methylcellulose und/oder Carboxymethylcellulose, sowie Polymere aus Vinylalkoholen und/oder Vinylpyrrolidonen, Alginate, Pektine, Polyacrylate, feste und/oder flüssige Polyethylenglykole, Paraffine, Fettalkohole, Vaseline und/oder Wachse, Fettsäuren und/oder Fettsäureester zur Anwendung.

Des Weiteren können in festen Zubereitungen die an sich bekannten Streckmittel, wie beispielsweise kolloidale Kieselsäure, Talkum, Milchzucker, Stärkepulver, Zucker, Gelatine, Metalloxide und/oder Metallsalze enthalten sein. Als weitere Zusatzstoffe bieten sich Stabilisatoren, Emulgatoren, Dispergatoren sowie Konservierungsstoffe an.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass *O*-carboxyalkylierte N-O-haltige Funktionalitäten der allgemeinen Formel (I) oder (II), die über die Bindungen am Stickstoff (N) an ein Arzneistoffmolekül gebunden sind,



(I)



(II)

wobei (I) und (II) beispielsweise Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donoren, einer Hydroxamsäure, eines Oxims, eines Amidoxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins sein können, und R^1 (welcher *pro-R*-konfiguriert sein muss) und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sein können, einen Weg der Bioaktivierung auszunutzen, der unabhängig von Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen ist. Dieses stellt ein unerwartetes Ergebnis dar, da bekannt ist, dass CYP450-Enzyme im Allgemeinen oxidative *O*-Desalkylierungen katalysieren, die im Falle des hier vorgeschlagenen Prodrug-Prinzips auch erforderlich wären, um den eigentlichen Arzneistoff freizusetzen.

Die vorgeschlagene Veretherung von N-O-haltigen Funktionalitäten mit Carboxyalkyl-Resten erbringt den besonderen Vorteil, dass ein anderes Enzym als die CYP450-Enzyme für eine Bioaktivierung ausgenutzt werden kann: die Peptidylglycin α-Amidierende Monooxygenase (PAM). Dadurch können beispielsweise Nebenwirkungen und die oben angesprochenen Interaktionen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen vermieden werden.

Die Peptidylglycin α-Amidierende Monooxygenase (PAM) stellt in höheren Organismen (Wirbeltieren) ein bifunktionelles Enzym dar, welches aus einer Monooxygenase-Domäne (PHM, Peptidylglycin α-Hydroxylierende Monooxygenase, EC 1.14.17.3) und einer Lyase-Domäne (PAL, Peptidyl-α-hydroxyglycin α-Amidierende Lyase, EC 4.3.2.5) besteht. Insgesamt ist PAM einer stark gewebespezifischen und entwicklungsabhängigen Regulation durch *Splicing* und Expression unterworfen. Im Sinne einer posttranslationalen Modifikation ver-

mag PAM diverse physiologisch vorkommende Peptidhormone, Neurotransmitter und Wachstumsfaktoren (z.B. Substanz P, Neuropeptid Y, Oxytocin, Vasopressin, Calcitonin) zu aktivieren. Dabei werden die Peptide *C*-terminal amidiert, indem ein endständiges Glycin mittels oxidativer *N*-Desalkylierung in einer Monooxygenase-Reaktion abgespalten wird.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Veretherung der N-O-haltigen Funktionalitäten mit Carboxyalkyl-Resten ist die Verbesserung der Löslichkeit durch das Einführen einer unter physiologischen Bedingungen (pH 6-8) negativ geladenen Carbonsäure.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass durch die erfindungsgemäß vorgeschlagene Veretherung der N-O-haltigen Funktionalitäten - unter Verwendung von (Alkoxycarbonyl)alkyl-Ethern bzw. (Aryloxycarbonyl)alkyl-Ethern - die Lipophilie soweit erhöht wird, dass eine passive Diffusion ermöglicht wird und damit die Bioverfügbarkeit und/oder Blut-Hirnschrankengängikeit verbessert wird.

Ebenfalls von Vorteil ist dabei die Möglichkeit, einen vergleichsweise kleinen Rest - im einfachsten Fall einen Carboxymethyl-Rest - als Prodrug-Gruppe zu verwenden, so dass die Größe des Arzneistoffmoleküls nur geringfügig steigt.

Wand *et al.* [*Metabolism* 1985, 34, 11, 1044] haben PAM-Aktivitäten in verschiedenen humanen Geweben untersucht und die höchste Aktivität in Geweben des ZNS (v.a. in der Hypophyse) detektiert. Keine Aktivität konnte hingegen in den klassischen Fremdstoff-metabolisierenden Organen Leber und Niere festgestellt werden. In Plasma, Herz und Lunge wurden ebenfalls Aktivitäten nachgewiesen, die für das angedachte Prodrug-Konzept ausgenutzt werden könnten.

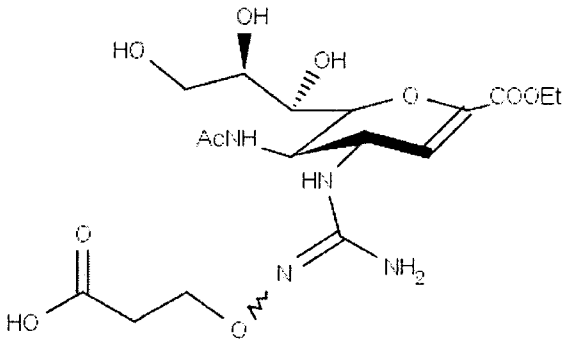
Insbesondere die hohen Aktivitäten dieses Enzyms im ZNS kann ausgenutzt werden, um *O*-Carboxyalkylierte Prodrugs über die Blut-Hirnschranke zu transportieren, die dann umgewandelt werden können. Aber auch eine Bioaktivierung im kardiovaskulären System nach peroraler Applikation und Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist möglich.

Das erfindungsgemäße Prodrug-System lässt sich dabei auf verschiedene Arzneistoffe anwenden, welche über eine Amidin oder Guanidin-Funktion verfügen. Besonders bevorzugt handelt es sich hierbei um die folgenden Arzneistoffe:

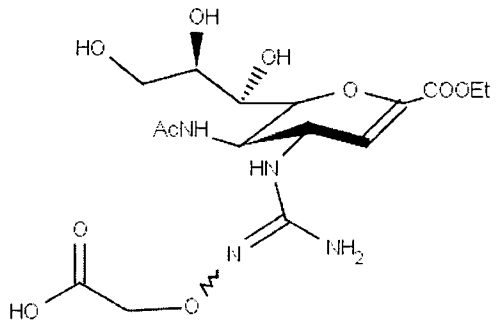
Pentamidin, Dabigatran, BSF 411693 (Abbott), Idazoxanhydrochlorid, Irbesartan, Linogliride, Lofexidinehydrochloride, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Tolazolin, Xylometazolinhydrochlorid, Pentamidinisethionat, Taribavirin, Thiamin (Vitamin B1), Bosentan, Dibrompropamidinisetionat, Hydroxystilbamidinisethionate, Sibrafiban, Orbofiban, Xemilofiban, Argatroban, Ximelagatran, Melagatran, 2-Piperidinsäure, Orbofibanazetat, Epinastin (Relestat), RO 43-8857, AB1 (Chlorambucil , Analoga), AMG-126737, AY-0068, B-623, BABIM, BIBT-986 (Boehringer Ingelheim), CI-1031 (Firma: Biosciences)), CJ-1332 (Firma: Curacyte), CJ-463 (Firma: Curacyte), CJ-672 (Firma: Curacyte), CT50728 (Portolla Pharmaceuticals), CVS-3983, DX-9065a, Lamifiban (Roche), LB-30870 (Firma: LG LifeSciences Ltd), LY-178550 (Firma: Lilly), PHA-927F und Analoga, RO-44-3888 (Roche), Sepimostat, FUT-187 (Torii), Viramidin (Ribapharm), WX-FX4 (Wilex), YM-60828 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd), ZK-807191 (Berlex Biosciences), NAPAP (SR 25477), BIIL 315 (Boehringer Ingelheim), BIIL 260 (Boehringer Ingelheim), BIIL 284/260 (Boehringer Ingelheim), Tanogitran, Moxilubant, Stilbamidine, Panamidine, Fradafiban, Diminazene, Roxifiban, Furamidine, PD0313052, PHA 927F, PHA 798, Fidexabane, Otamixaban, Thromstop (Thrombstop), Zanamivir, Amiloridhydrochlorid, Anagrelidhydrochlorid, Proguanil, Cimetidin, Clonidinhydrochlorid, Guanoxa, Peramivir, Romifidine, Tirapazamine, Tizanidine, Tolonidinnitrat, Metformine, Diminazen, Debrisoquin, Sulfamethazine, Eptifibatide, Famotidine, Bayer-Arzneistoff, Streptomycin, Nafamostat, FUT-175, Inogatran, Guanethidin (Thilodigon), 3DP-10017, APC -366, CVS-1123, Diphenyphosphonat-derivat, E-64, FOY-305, MBGB, MIBG, RWJ-422521, Synthalin, WX-293, WX-340, BMS-189090, JTV-803, (Japan Tabacco), Napsagatran, Ismelin, Tan 1057A, Hydikal, Phenformix (Retardo), Netropsin (Sinanomycin), BIIB 722 (Sabiporide), Guanadrel, Deoxyspergualin, BMS 262084, Siamformet (Orabet), PPACK (Pebac), MERGETPA (Plummer's Carboxypeptidase Inhibitor), Peramivir, Famotidine, Zaltidine.

Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit den Chemischen Formel, den CAS-Nummern und den Indikationen der Arzneistoffe.

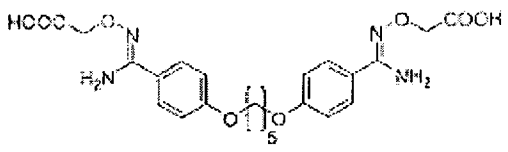
Im folgenden sind exemplarisch 4 erfindungsgemäße Prodrugs gezeigt:



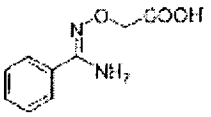
Carboxyethoxy-Prodrug des Zanamivirs



Carboxymethoxy-Prodrug des Zanamivirs



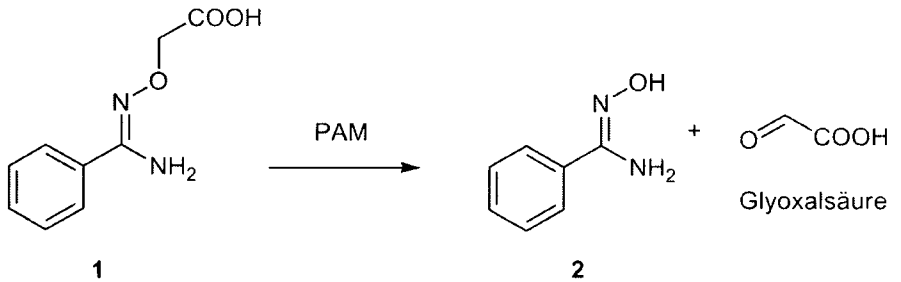
Bis(carboxymethoxy)-Prodrug des Pentamidins



Carboxymethylbenzamidoxim

Die überaschende Entdeckung, dass auch nicht-peptidische *O*-carboxyalkylierte N-O-haltige Funktionalitäten als Substrate von PAM akzeptiert werden, wird in den Ausführungsbeispielen anhand von Amidoxim- und *N*-Hydroxyguanidin-basierten Modellverbindungen demonstriert.

Als Modellverbindung für Amidoxime wurde *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (**1**) auf seine PAM-Substrateigenschaften getestet. *O*-Carboxymethylbenzamidoxim ist ein mögliches Prodrug des Arzneistoffs Benzamidin. Die PAM-katalysierte Bioaktivierung von *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (**1**) zu Benzamidoxim (**2**) verläuft unter gleichzeitiger Freisetzung von Glyoxalsäure.



1 **2**

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der kolorimetrischen Bestimmung der Glyoxalat-Bildung. Die ermittelten Glyoxylat-Konzentrationen sind Mittelwerte ± Standardabweichungen aus zwei Inkubationen, die jeweils doppelt vermessen wurden. Es kann die Bildung von Glyoxylat als Spaltprodukt der PAM-Katalyse von **1** in einer konzentrationsabhängigen Weise nachgewiesen werden. Die Inkubationen bei dem pH-Optimum von PAM (pH 6,0) resultierten, im Vergleich zur Inkubation bei pH 7,4, in deutlich höheren Umsetzungen. Im kolorimetrischen Assay erfolgte eine 5-Punkt-Kalibrierung von Glyoxylat parallel zur Testung von **1**. Die Kalibrierung war in dem ermittelten Konzentrationsbereich linear (r^2 = 1,000).

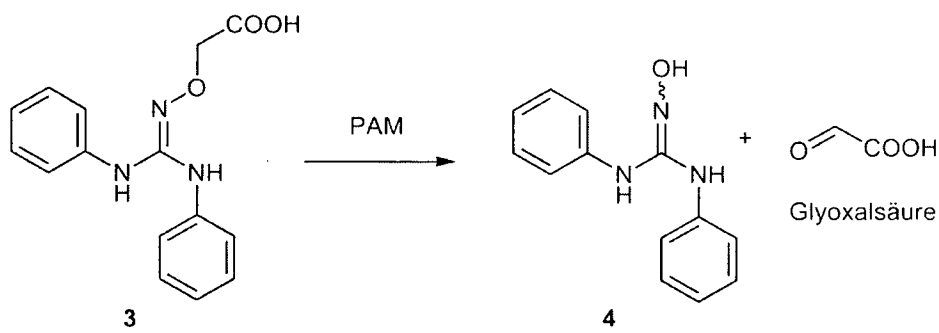
Da *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (**1**) diesen Ergebnissen nach als Substrat von PAM akzeptiert wird, wurde die Reaktion durch Bestimmung der K_M- und V_{max}-Werte genauer charakterisiert.

Für diesen Zweck wurde eine HPLC-Analytik entwickelt. Die Kalibriergerade für Benzamidoxim war in dem ermittelten Konzentrationsbereich linear (r^2 = 1,000) und die Wiederfindungsrate betrug 130,6 % (r^2 = 0,999). Aus zwei unabhängigen Experimenten (n = 2) ergab sich ein K_M-Wert von 307 ± 80 µM und ein V_{max}-Wert von 393 ± 40 nmol min^{-1} mg^{-1} PAM. In Abbildung 2 ist eine solche Bestimmung repräsentativ dargestellt.

Für CYP450-Substratstudien wurde die oben angesprochene HPLC-Analytik so abgeändert, dass zusätzlich die Detektion des denkbaren Metaboliten Benzamidin, als Produkt aus der *N*-Reduktion von Benzamidoxim (**2**), möglich ist. Bei pH 6,0 sowie pH 7,4 konnten mit allen verwendeten CYP450-Enzymquellen weder Benzamidoxim (ein mögliches Prodrug des Benzamidins), noch Benzamidin nachgewiesen werden.

Auf Basis der Benzamidoxim-Modellverbindung **1** wird die *O*-Carboxymethyl-Funktion nur von PAM, nicht jedoch von Cytochrom P450 im Sinne einer Monooxygenase-Reaktion entfernt.

Als Modellverbindung für Hydroxyguanidine wurde *N*-Carboxymethoxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (**3**) auf seine PAM-Substrateigenschaften getestet.



3 4

Die PAM-katalysierte Bioaktivierung von *N*-Carboxymethoxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (**3**) zu *N*,*N'*-Diphenyl-*N''*-hydroxyguanidin (**4**) verläuft unter gleichzeitiger Freisetzung von Glyoxalsäure.

Die Ergebnisse im kolorimetrischen Assay mit **3** waren vergleichbar mit denen der Amidoxim-Modellverbindung **1**. Somit wurde zur Bestimmung der K_M- und V_{max}-Werte eine HPLC-Analytik entwickelt, die das Prodrug **3** und das Hydroxyguanidin **4** innerhalb von 15 Minuten auf einer RP-Säule zu trennen vermag. Die Kalibriergerade für *N*,*N'*-Diphenyl-*N''*-hydroxyguanidin (**4**) war in dem ermittelten Konzentrationsbereich linear (r^2 = 0,999) und die Wiederfindungsrate betrug 111,7 % (r^2 = 0,999). Aus zwei unabhängigen Experimenten (n = 2) ergab sich ein K_M-Wert von 37 ± 5 µM und ein V_{max}-Wert von 373 ± 53 µmol min^{-1} mg^{-1} PAM. In Abbildung 3 ist eine solche Bestimmung repräsentativ dargestellt.

Aus dem ermittelten K_M-Wert lässt sich eine ca. 8-fach höhere Affinität zu PAM im Vergleich zum Amidoxim-Prodrug **1** ableiten, während die Umsetzungsrate vergleichbar ist.

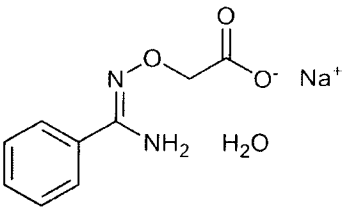
Für die CYP450-Substratstudien wurde die für die PAM-Substratstudien entwickelte HPLC-Analytik so abgeändert, dass zusätzlich die Detektion des denkbaren Metaboliten *N*,*N'*-Diphenylguanidin, als Produkt aus der *N*-Reduktion vom Hydroxyguanidin **4**, möglich ist. Bei pH 6,0 sowie pH 7,4 konnten mit allen verwendeten CYP450-Enzymquellen nach 180 Minuten Inkubationszeit weder **4**, noch *N*,*N'*-Diphenylguanidin nachgewiesen werden.

In Analogie zu *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (**1**) wird auch auf Basis der Hydroxyguanidin-Modellverbindung **3** die *O*-Carboxymethyl-Funktion nur von PAM, nicht jedoch von Cytochrom P450 im Sinne einer Monooxygenase-Reaktion entfernt.

Material und Methoden

Natriumsalz des *O*-Carboxymethylbenzamidoxims Monohydrat (1)

Modifizierte Vorschrift nach Koch [*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1889, 22, 3161]:



Eine Lösung von 681 mg Benzamidoxim (5,0 mmol), 1,04 g Bromessigsäure (7,5 mmol) und 500 mg Natronlauge-Plätzchen (12,5 mmol) in 5 mL Ethanol wird für 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel so lange i. Vak. entfernt, bis sich ein Niederschlag anfängt zu bilden. Dieser wird zur vollständigen Fällung stehen gelassen, abfiltriert und getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol (96 %)/Wasser (95:5) umkristallisiert.

Ausbeute: 937 mg weiße, feinfilzige Kristalle (80 %)

Schmp.: 226 °C (dec.)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6):

δ/ppm = 4.13 (s, 2H, O-CH_2), 6.09 (br s, 2H, NH_2), 7.37 (m, 3H, 3',4',5'-CH), 7.67 (m, 2H, 2',6'-CH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):

δ/ppm = 73.6 (O-CH_2), 125.7, 128.0, 129.0 (ArCH), 132.8 (ArC), 151.4 (C=N), 173.2 (CO).

MS (ESI):

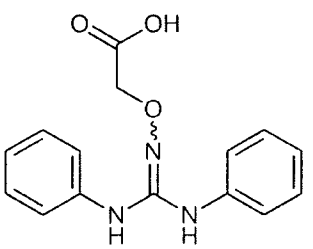
m/z = 217 $[M + Na]^+$, 195 $[M + H]^+$, 119 $[M - C_4H_2 - C_2H_2 + H]^+$, 105 $[C_6H_5N_2]^+$.

$C_9H_9N_2NaO_3 \cdot 1{,}0\ H_2O$ (234.18)

Ber. C 46.16 H 4.73 N 11.96

Gef. C 46.43 H 4.44 N 11.65

_N_-Carboxymethoxy-_N'_,_N''_-diphenylguanidin (3)



546 mg Aminooxyessigsäure Semichlorid (5 mmol) und 697 µl Triethylamin (5 mmol) werden für 30 min in 10 mL trockenem DMF gerührt. Das Präzipitat wird abfiltriert und zum Filtrat werden 970 mg *N,N'*-Diphenylcarbodiimid (5 mmol) zugegeben. Der Ansatz wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethylacetat ausgeschüttelt und das Produkt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 285 mg eines weißen Feststoffes (20 %)

Schmp.: 176 °C

DC: R_f = 0,29 (Dichlormethan/Methanol, 9:1)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6):

δ/ppm = 4.37 (s, 2H, O-CH_2), 6.75-6.87 (m, 2H, ArH), 7.03-7.20 (m, 8H, ArH), 8.02, 8.21 (2 × br s, 1H, NH), 12.05 (br s, 1H, COOH).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6):

δ/ppm = 70.0 (O-CH_2), 116.7, 118.7, 119.8, 121.0, 128.5 (ArCH), 140.7, 142.3 (ArC), 147.5 (C=N), 171.8 (CO).

MS (ESI):

m/z = 308 $[M + Na]^+$, 286 $[M + H]^+$, 210 $[M - C_2H_4O_3]^+$.

MS (EI):

m/z (%) = 209 (38), 208 (37), 119 (20), 118 (38), 93 (100), 91 (47), 77 (43), 66 (31), 51 (30).

$C_{15}H_{15}N_3O_3 \cdot 0{,}3\ H_2O$ (290.71)

Ber. C 61.97 H 5.41 N 14.45

Gef. C 62.18 H 5.72 N 14.57

HPLC-System:

Waters Breeze HPLC-System mit Waters 1525 Pumpen, Waters 2487 Absorptions-detektor, Waters 717 Plus Autosampler und Breeze Aufnahme- und Auswertesoftware (Version 3.30), Gynkotek STH 585 Säulenofen.

HPLC-Säulen:

Synergi Max-RP 80 A (250 × 4.6 mm, 4 µm) mit Vorsäule C-18 (4 × 3 mm) (Fa. Phenomenex);

LiChroCART, LiChrospher 100, RP-8 (125 × 4 mm, 5 µm) mit Vorsäule LiChrospher 60, RP-select B (4 × 4 mm, 5 µm) (Fa. Merck);
LiChroCART, LiChrospher RP-select B (250 × 4.6 mm, 5 µm) mit Vorsäule LiChrospher 60, RP-select B (4 × 4 mm, 5 µm) (Fa. Merck).

Weitere Geräte und Materialien:

Cary 50 UV-Vis Photometer (Fa. Varian); 96-well Platten (Fa. Greiner); Schüttelwasserbad GFL-1083 (Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel); Mikroliter-Zentrifuge (Fa. Hettich GmbH); pH-Messgerät InoLab pH Level 1 (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Weilheim) mit einer pH-Elektrode LiQ Plast (Fa. Hamilton); Vortexer VF2 (Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen); Reaktionsgefäße 1,5 mL (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht).

Enzymquellen:

Die verwendete rekombinante Peptidylglycin-α-Amidierende Monooxygenase (PAM, Ratte, EC 1.14.17.3) wurde von der Firma Unigene Laboratories, Inc. (New Jersey, USA) zur Verfügung gestellt (spezifische Aktivität = 5,8 10^6 U/mg Protein); Bovine Leber-Katalase (EC 1.11.1.6), spezifische Aktivität = 12600 U/mg Feststoff (Fa. Aldrich).

Die Gewinnung der verwendeten Cytochrom P450-Enzymquellen erfolgte im Arbeitskreis Clement von Grünewald nach folgenden Vorschriften:

Porcine Lebermikrosomen und 9000 *g* Überstände:
Die Schweinelebern wurden von einem lokalen Schlachter (Bordesholm) bezogen und die Organe direkt nach der Schlachtung in einem eisgekühlten 20 mM Phosphatpuffer (1 mM Na_2-EDTA, pH 7,4) transportiert. Zur Weiterverarbeitung wurden die Leberlappen zunächst mit 50 mM Phosphatpuffer (1 mM Na_2-EDTA, pH 7,4) perfundiert und gewaschen. Das Gewebe wurde in Stücke geschnitten und durch einen handelsüblichen Fleischwolf gegeben. Die Suspension wurde mit dem gleichen Volumen Phosphatpuffer verdünnt und mit einem Durchflusshomogenisator homogenisiert. Die weitere Gewinnung der Mikrosomen und 9000 *g* Überstände erfolgte durch differentielle Ultrazentrifugation. Zur Lagerung wurden die erhaltenen Präparationen aliquotiert und bei -80 °C eingefroren.

Humane Lebermikrosomen und 9000 *g* Überstände:
Zur Gewinnung humaner Mikrosomen wurde humanes Lebergewebe von Karzinom-Patienten der Chirurgie des Uni-Klinikums der Christian-Albrechts-Universität erhalten, die sich einer Hemihepatektomie unterziehen mussten.

Die Lebergewebestücke wurden in einem Saccharose-haltigen Phosphatpuffer (10 mM K2HPO4, 10 mM KH2PO4, 250 mM Saccharose, 1 mM Na2-EDTA, pH 7,4, 4 °C) schockgefroren. Sobald eine ausreichende Anzahl an Organteilen (> 3) vorhanden war, wurden die entsprechenden Stücke aufgetaut und gepoolt, um Unterschiede durch interindividuelle Schwankungen auszugleichen. Die Gewebestücke wurden bei 4 °C in kleinere Teile geschnitten, mehrfach mit Puffer-Lösung (ohne EDTA) gewaschen und mit einem Homogenisator zu einer Suspension verarbeitet. Die Gewinnung der Mikrosomen und 9000 g Überstände erfolgte aus dieser Suspension durch differentielle Ultrazentrifugation. Zur Lagerung wurden die erhaltenen Präparationen aliquotiert und bei -80 °C eingefroren.

PAM-Assay: Inkubationsbedingungen

Ein typischer Inkubationsansatz von 300 µL (Totalvolumen) enthielt 25000 U/mL Peptidylglycin-α-Amidierende Monooxygenase (PAM, Firma: Unigene Laboratories), 250 U/mL Katalase, 1 µM Kupfer(II) (eingesetzt als Acetat/Monohydrat), 2 mM Natriumascorbat, 5 mM Kaliumiodid und das jeweilige Substrat in 0,1 mM oder 1 mM Konzentration, in Puffer unterschiedlichen pH-Werts. Als Puffersystem wurden 30 mM MES für die Inkubation bei pH 6,0 und 50 mM HEPES für die Inkubation bei pH 7,4 verwendet. Der pH-Wert wurde jeweils mit verdünnter Natronlauge eingestellt. Es wurde bei 37 °C im Schüttelwasserbad 60 min inkubiert, 100 µL abgenommen und die Reaktion mit 50 µL 10 %-iger $TFA_{(aq)}$/Acetonitril (2:3) abgestoppt. Der restliche Ansatz wurde weitere 180 min bei 37 °C inkubiert und mit 100 µL 10 %-iger $TFA_{(aq)}$/Acetonitril (2:3) abgestoppt.

Die abgestoppten Proben wurden 5 min geschüttelt (Vortexer) und bei -80 °C eingefroren. Zur Analyse der Proben wurden diese aufgetaut, 5 min geschüttelt und das gefällte Protein bei

10000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde für die kolorimetrische Glyoxylat-Bestimmung und/oder HPLC-Vermessung verwendet.

Für die K_M- und V_{max}-Bestimmung wurden 100 µL-Ansätze bei pH 6,0 unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführt, jedoch mit dem Unterschied einer Inkubationszeit von 30 min.

Kolorimetrische Bestimmung von Glyoxylat

200 µL des vom Protein befreiten Inkubationsansatzes wurden mit 20 µL einer Phenylhydrazin-Lösung (20 mg in 2 mL *Aqua bidest.*) versetzt und 5 min im Schüttelwasserbad bei 37 °C geschüttelt. Anschließend wurde für 15 min auf 0 °C gekühlt, 100 µL eiskalte 6 N HCl zugegeben und weitere 5 min bei 0 °C stehen gelassen. Abschließend erfolgte die Zugabe von 20 µL einer Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung (100 mg in 2 mL *Aqua bidest.*). Der Ansatz wurde für 15 min bei Raumtemperatur stehen gelassen und 200 µL für die Vermessung mit einem Plattenreader (Cary 50 UV-Vis Photometer, 520 nm) entnommen.

Kalibrierung:

Für eine 5-Punkt-Kalibrierung wurde Glyoxalsäure in Konzentrationen von 2, 5, 10, 50 und 100 µM in einem 2:1-Gemisch von Assay-Puffer (pH 6,0):10 %-iger TFA(aq)/Acetonitril (2:3) wie oben beschrieben vermessen. Diese Kalibrierung erfolgte parallel bei jedem durchgeführten Assay einer Testverbindung.

HPLC-Analytik zur Trennung von *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (1) und Benzamidoxim (2)

Säule:	Synergi Max-RP 80 A (250 × 4.6 mm, 4 µm)
Säulentemperatur:	20 °C
Mobile Phase:	79 % (v/v) 10 mM Octylsulfonat, pH 2,5 (H_3PO_4)
	21 % (v/v) Acetonitril
Flussrate :	1,0 mL/min
Laufzeit:	20 min
Detektion:	Absorptionsmessung bei 229 nm

Injektionsvolumen:	20 µL
Retentionszeiten:	
O-Carboxymethylbenzamidoxim (**1**)	8,9 min ± 0,2 min
Benzamidoxim (**2**)	14,4 min ± 0,2 min

Kalibrierung und Wiederfindung:

Zur Kalibrierung wurde Benzamidoxim in acht Konzentrationen von 0,1-500 µM, gelöst in Assay-Puffer (30 mM MES, 1 µM Kupfer(II)-acetat, 2 mM Natriumascorbat, 5 mM Kaliumiodid, pH 6,0), mit der oben beschriebenen HPLC-Methode vermessen.

Für die Bestimmung der Wiederfindung wurden die gleichen Konzentrationen in Assay-Puffer hergestellt (Endvolumen = 100 µL). Weiterhin wurde *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (0,5 mM) und 250 U/mL Katalase zugegeben sowie abschließend 50 µL 10 %-iger $TFA_{(aq)}$/Acetonitril (2:3). Die Proben wurden mit dem Vortexer geschüttelt und bei -80 °C eingefroren. Zur Vermessung wurden die Proben aufgetaut, 5 min am Vortexer geschüttelt und 5 min bei 10000 U/min zentrifugiert.

HPLC-Analytik zur Trennung von *N*-Carboxymethoxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (3) und *N*-Hydroxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (4)

Säule:	LiChrospher RP-select B (250 × 4.6 mm, 5 µm)
Säulentemperatur:	20 °C
Mobile Phase:	70 % (v/v) 40 mM Ammoniumacetat, pH 5,2
	30 % (v/v) Acetonitril
Flussrate :	1,0 mL/min
Laufzeit:	15 min
Detektion:	Absorptionsmessung bei 229 nm
Injektionsvolumen:	20 µL
Retentionszeiten:	
N-Carboxymethoxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (**3**)	5,2 min ± 0,1 min
N-Hydroxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (**4**)	9,0 min ± 0,2 min

Kalibrierung und Wiederfindung:

Zur Kalibrierung wurde *N*-Hydroxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (**4**) in acht Konzentrationen von 0,1-500 µM, gelöst in Assay-Puffer (30 mM MES, 1 µM Kupfer(II)acetat, 2 mM Natriumascorbat, 5 mM Kaliumiodid, pH 6,0), mit der oben beschriebenen HPLC-Methode vermessen. Für die Bestimmung der Wiederfindung wurden die gleichen Konzentrationen in Assay-Puffer hergestellt (Endvolumen = 100 µL). Weiterhin wurde *N*-Carboxymethoxy-*N'*,*N''*-diphenylguanidin (**3**) (0,5 mM) und 250 U/mL Katalase zugegeben sowie abschließend 50 µL 10 %-iger $TFA_{(aq)}$/Acetonitril (2:3). Die Proben wurden mit dem Vortexer geschüttelt und bei -80 °C eingefroren. Zur Vermessung wurden die Proben aufgetaut, 5 min am Vortexer geschüttelt und 5 min bei 10000 U/min zentrifugiert.

CYP450-Assay: Inkubationsbedingungen

Ein typischer Inkubationsansatz von 500 µL (Totalvolumen) enthielt 0,3 mg Protein (Schweine- oder Humanleberenzymquelle), 0,1 mM (oder 1 mM) Testverbindung in 100 mM Phosphatpuffer (pH 6,0 oder pH 7,4) und 1 mM NADH (oder NADPH). Die Inkubation wurde nach einer 5-minütigen Vorinkubation von Enzym und Testverbindung in Puffer durch den Zusatz von NADH (bzw. NADPH) gestartet und 60 min bzw. 180 min bei 37 °C im Schüttelwasserbad geschüttelt. Die Ansätze wurden durch Zusatz des gleichen Volumens Acetonitril gestoppt, auf dem Vortexer geschüttelt und bei -80 °C eingefroren.

Zur Analyse wurden die Proben aufgetaut, 5 min auf dem Vortexer geschüttelt und das Protein durch 5-minütige Zentrifugation bei 10000 U/min abgetrennt. Der Überstand wurde für die HPLC-Analytik verwendet.

HPLC-Analytik zur Trennung von *O*-Carboxymethylbenzamidoxim (1), Benzamidoxim (2) und Benzamidin

Säule:	Synergi Max-RP 80 A (250 × 4.6 mm, 4 µm)
Säulentemperatur:	20 °C
Mobile Phase:	82,5 % (v/v) 10 mM Octylsulfonat, pH 2,5 (H_3PO_4)
	17,5 % (v/v) Acetonitril

Flussrate :	1,0 mL/min
Laufzeit:	35 min
Detektion:	Absorptionsmessung bei 229 nm
Injektionsvolumen:	20 µL

Retentionszeiten:

O-Carboxymethylbenzamidoxim (**1**)	13,6 min ± 0,1 min
Benzamidoxim (**2**)	22,8 min ± 0,3 min
Benzamidin	26,0 min ± 0,3 min

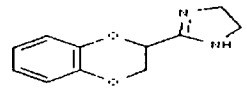
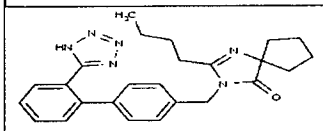
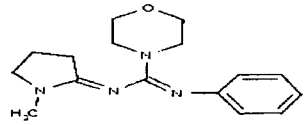
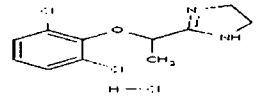
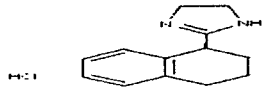
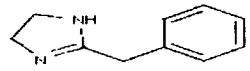
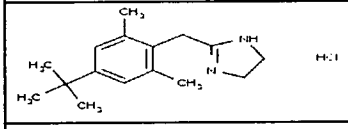
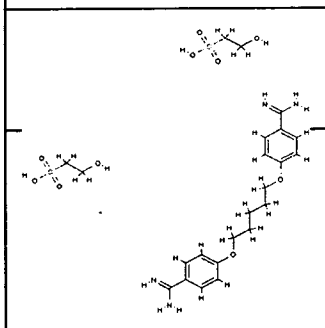
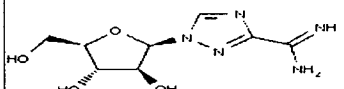
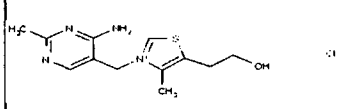
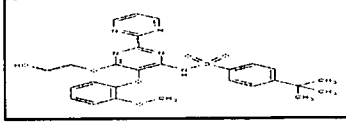
HPLC-Analytik zur Trennung von *N*-Carboxymethoxy-*N*',*N*''-diphenylguanidin (3), *N*-Hydroxy-*N*',*N*''-diphenylguanidin (4) und *N*,*N*'-Diphenylguanidin

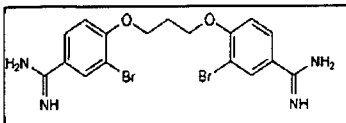
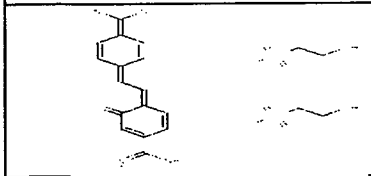
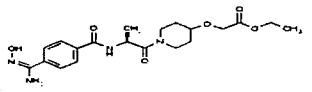
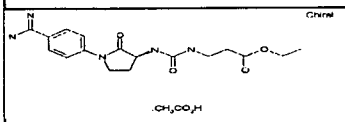
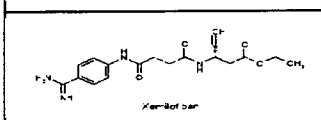
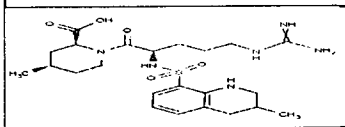
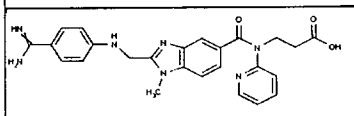
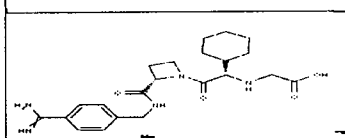
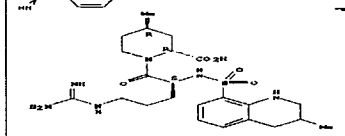
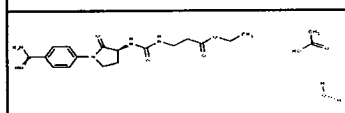
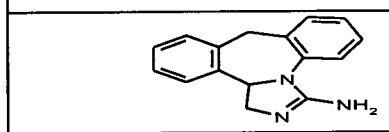
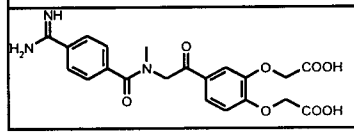
Säule:	LiChrospher RP-select B (250 × 4.6 mm, 5 µm)
Säulentemperatur:	20 °C
Mobile Phase:	80 % 20 mM Ammoniumacetat, pH 4,3
	20 % Acetonitril
Flussrate :	1,25 mL/min
Laufzeit:	15 min
Detektion:	Absorptionsmessung bei 205 nm
Injektionsvolumen:	30 µL

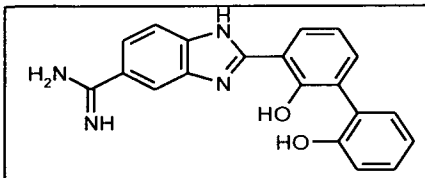
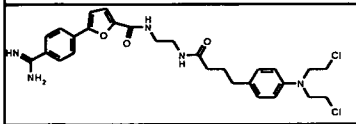
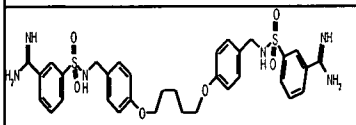
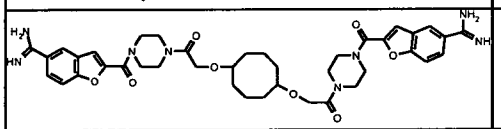
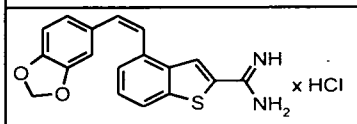
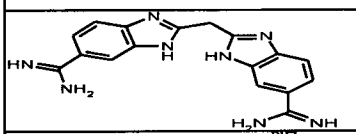
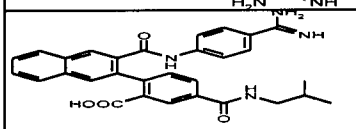
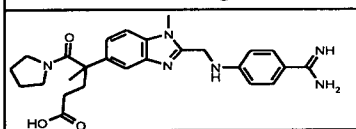
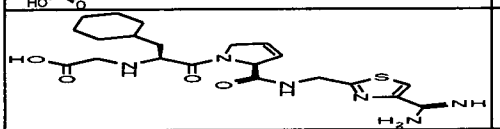
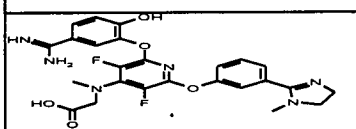
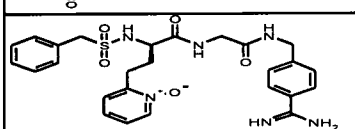
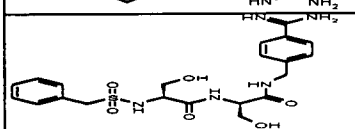
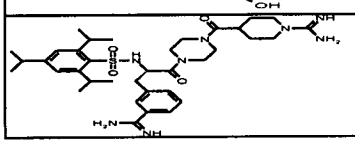
Retentionszeiten:

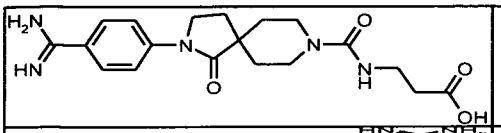
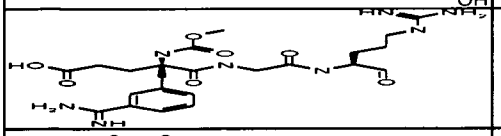
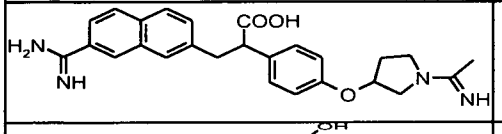
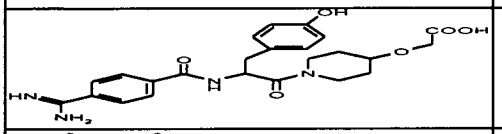
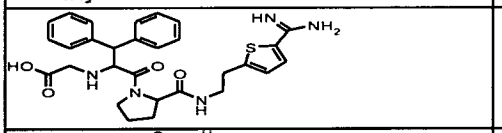
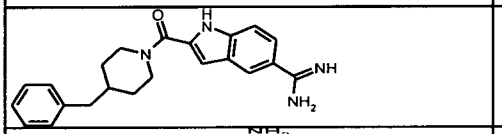
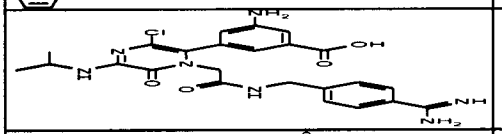
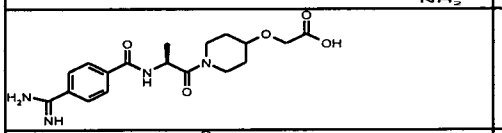
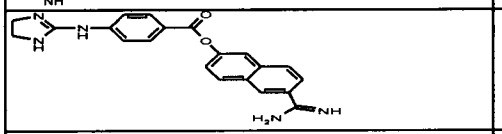
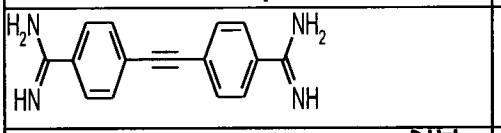
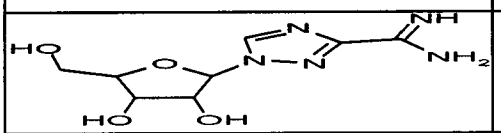
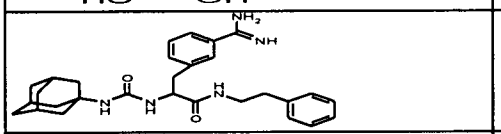
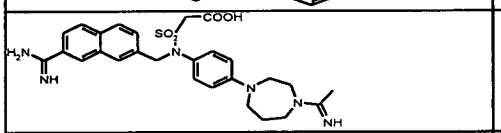
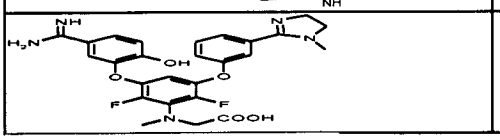
N,*N*'-Diphenylguanidin	6,7 min ± 0,2 min
N-Carboxymethoxy-*N*',*N*''-diphenylguanidin (**3**)	7,8 min ± 0,2 min
N-Hydroxy-*N*',*N*''-diphenylguanidin (**4**)	10,7 min ± 0,3 min

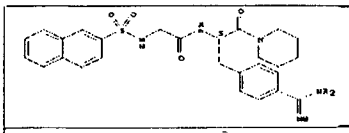
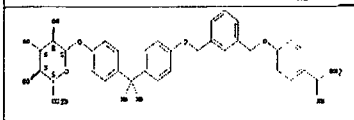
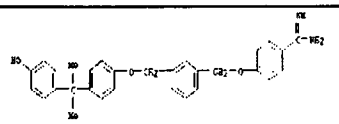
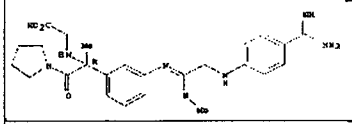
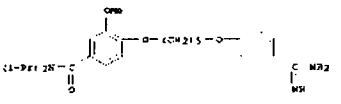
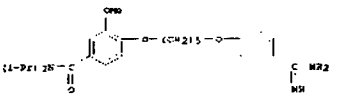
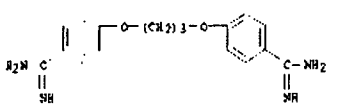
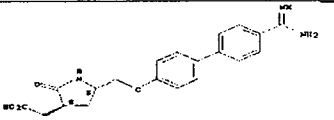
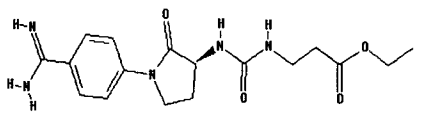
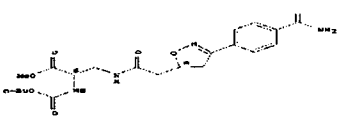
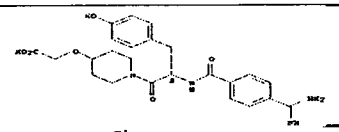
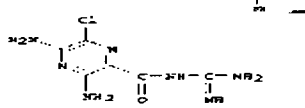
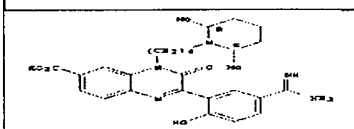
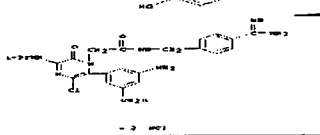
Es folgt eine Tabelle der Arzneistoffe, auf die das erfindungsgemäße Prodrug-System bevorzugt angewendet werden kann:

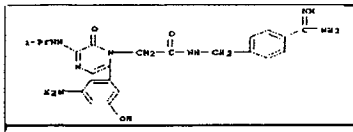
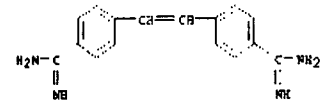
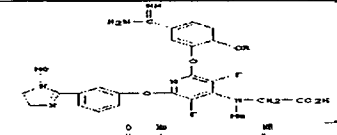
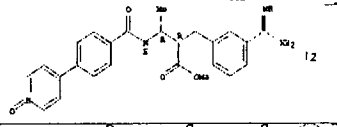
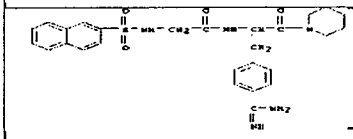
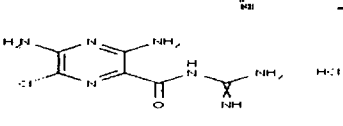
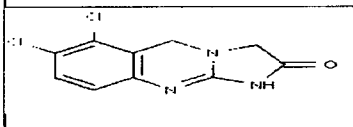
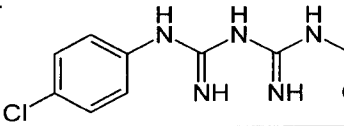
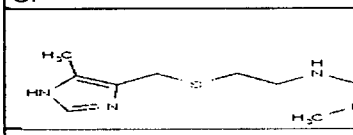
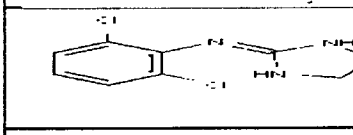
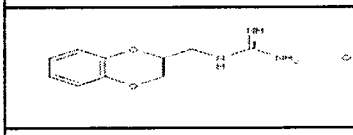
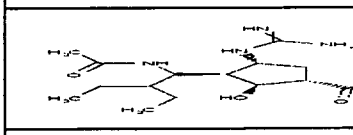
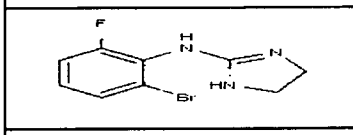
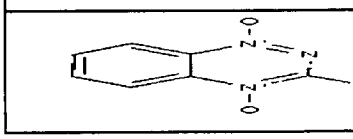
Struktur	Substanzname	CAS	Wirkung/ Indikation
	Idazoxan-Hydrochlorid	79944-58-4	selektiver α2 adrenerger Rezeptor Antagonist und Antagonist des Imidazolinrezeptors. Zunächst als Antidepressivum getestet, jetzt gegen Schizophrenie in Untersuchung
	Irbesartan	138402-11-6	Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, wie die meisten Sartane gegen Bluthochdruck
	Linogliride	75358-37-1	gegen Hyperglykämie
	Lofexidine hydrochloride	21498-08-8	α2 adrenerger Rezeptor Antagonist, früher als Blutdrucksenker, heute hauptsächlich gegen Heroin- und Opiat Entzugserscheinungen
	Tetrahydrozoline hydrochloride	522-48-5	in Augentropfen und Nasenspray, alpha-Antagonist
	Tolazolin	59-98-3	nicht selektiver, kompetitiver α2 adrenerger Rezeptor Antagonist. Wirkt gefäßerweitemd, meist in der Veterinärmedizin als Aufweckmittel genutzt
	Xylometazolin Hydrochlorid	1218-35-5	Nasenspray gegen Schnupfen etc.
	Pentamidin isethionat	140-64-7	anti-infektiös Antiprotozoal agent effective in trypanosomiasis, leishmaniasis, and some fungal infections
	Taribavirin	119567-79-2	Polymerasehemmer gegen Hepatitis C
	Thiamin (Vitamin B1)	59-43-8	Vitamin-B1-Mangel
	Bosentan	147536-97-8	Endothelin-Rezeptorantagonist zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie

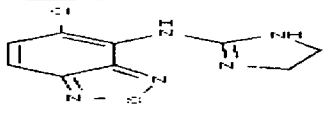
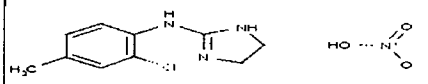
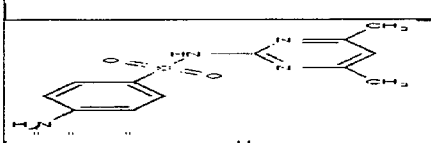
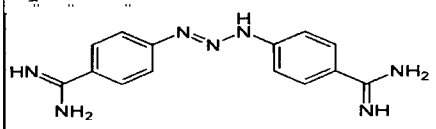
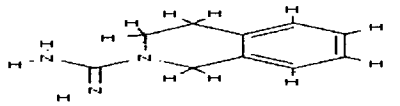
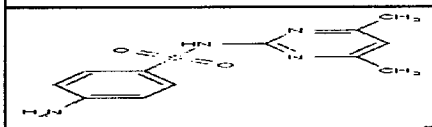
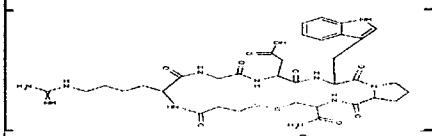
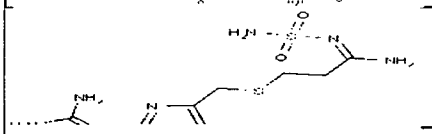
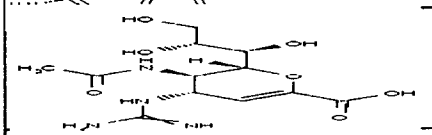
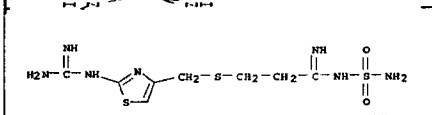
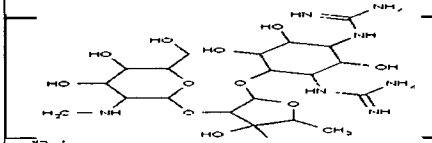
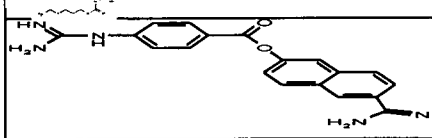
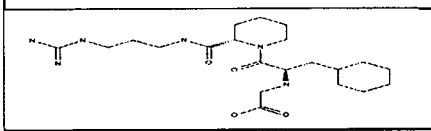
	**Dibrompropamidine isetionate**	496-00-4	Antiseptikum, Augentropfen
	**Hydroxystilbamidine isethionate**	495-99-8	treating various fungal infections
	**Sibrafiban**	172927-65-0	GPIIb/IIIa Inhibitor
	**Orbofiban**	163250-90-6	Antiplatelet drug
	**Xemilofiban**	149820-74-6	Glykoprotein IIb/IIa Antagonist als Gerinnungshemmer
	**Argatroban**	74863-84-6 141396-28-3	Antikoagulantien
	**Dabigatran**	211914-51-1	Antikoagulantien
	**Ximelagatran/ Melagatran**	159776-70-2	Thrombinhemmer
	**2-Piperidinecarboxylic acid**	74863-84-6	Thrombinhemmer
	**Orbofiban acetate**	165800-05-5	Glykoprotein IIb/IIIa-rezeptor Antagonist
	**Epinastin (Relestat)**	127786-29-2	Antihistaminikum
	**RO 43-8857**	1322224-71-6	GPIIB/IIIa Antagonist, Antikoagulant

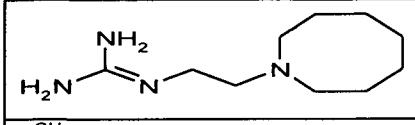
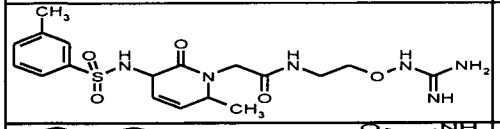
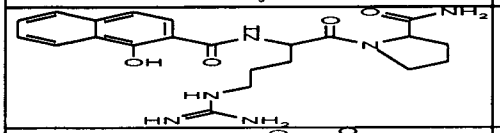
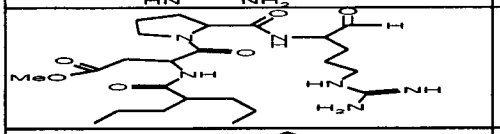
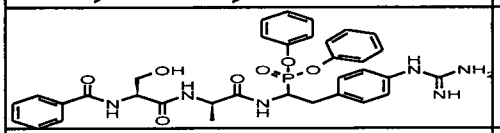
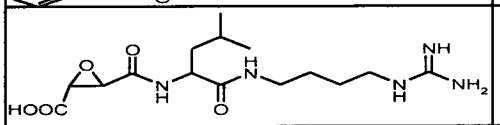
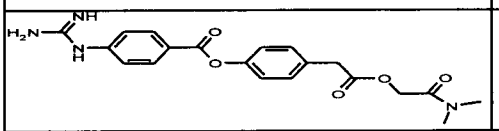
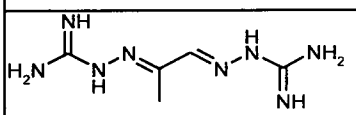
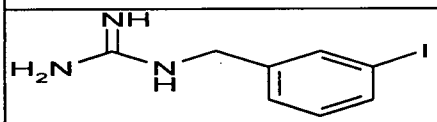
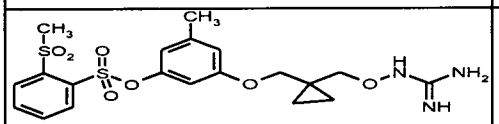
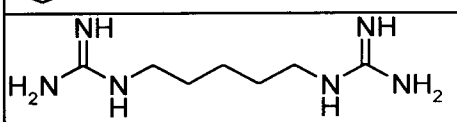
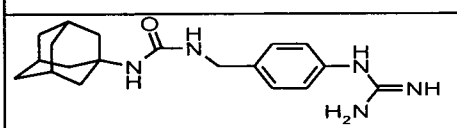
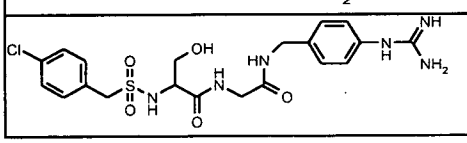
			FVIIa Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**AB_1 (Chlorambucil Analoga)**	305-03-3	Leukämie, Lymphome, Brustkrebs, Präklinik
	**AMG-126737**	224054-76-6	Tryptase Inhibitor, Präklinik
	**AY-0068**		Tryptase Inhibitor, Präklinik
	**B-623**		Urokinase Inhibitor, maligne Erkrankungen, Präklinik
	**BABIM**	74733-75-8	Tryptase Inhibitor, Allergie, Asthma, Präklinik
		1670-14-0	Faktor VIIa Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**BIBT-986 (Tanogitran) (Boehringer Ingelheim)**	637328-69-9	Duale FXa und Thrombin Inhibitoren, Antikoagulant
	**BSF 411693 (Abbott)**		Thrombin Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**CI-1031 (Firma: Biosciences)**	605-69-6	FXa Inhibitor, Antikoagulant, Phase II
	**CJ-1332 (Firma: Curacyte)**		FXa Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**CJ-463 (Firma: Curacyte)**		Urokinase Inhibitor, maligne Erkrankungen, Präklinik
	**CJ-672 (Firma: Curacyte)**		Matriptase Inhibitor, Therapie maligner Erkrankungen, Präklinik

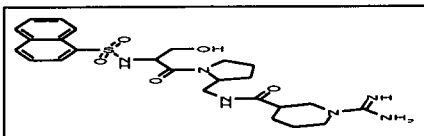
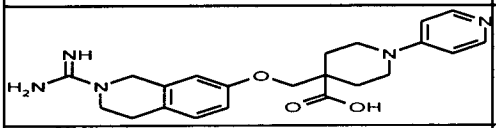
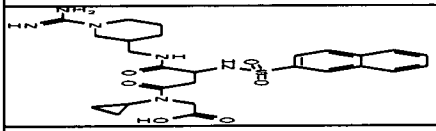
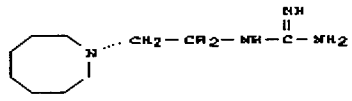
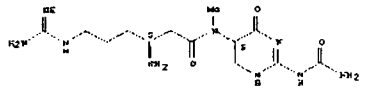
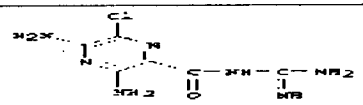
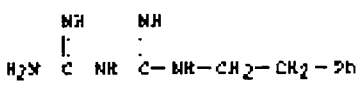
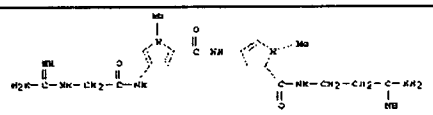
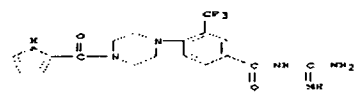
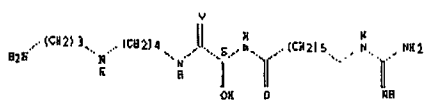
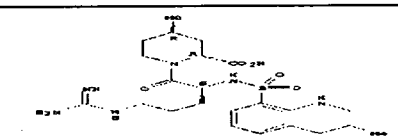
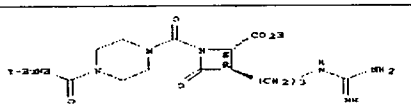
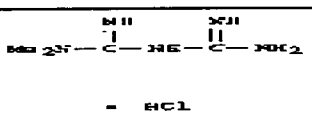
	**CT50728 (Portolla Pharmaceuticals)**		Glykoprotein IIb/IIa Antagonist als Gerinnungshemmer
	**CVS-3983**		Matriptase Inhibitor, maligne Erkrankungen, Präklinik
	**DX-9065a**	155204-81-2	FXa Inhibitor, Antikoagulant, Phase III
	**Lamifiban (Roche)**	103577-45-3	Glykoprotein IIb/IIa Antagonist als Gerinnungshemmer
	**LB-30870 (Firma: LG LifeSciences Ltd)**		Thrombin Inhibitor, Antikoagulant, Phase I
	**LY-178550 (Firma: Lilly)**		Thrombin Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**PHA-927F und Analoga**		Faktor Va Inhibitor, Antikoagulant
	**RO-44-3888 (Roche)**		Glykoprotein IIb/IIa Antagonist als Gerinnungshemmer
	**Sepimostat, FUT-187 (Torii)**	103926-64-3	C3/C5 Convertase Inhibitor, Komplement Aktivierung, Antiphlogistikum, Phase II
	**Stilbamidin (analog Diminazen, Berenil)**	140-59-0	Trypanosomiasis
	**Viramidin (Ribapharm)**	119567-79-2	Virustatikum (Hepatitis C), Phase III
	**WX-FX4 (Wilex)**		FXa Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**YM-60828 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd)**		FXa Inhibitor, Antikoagulant, Präklinik
	**ZK-807191 (Berlex Biosciences)**		FXa Inhibitor, klinische Prüfung

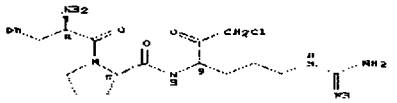
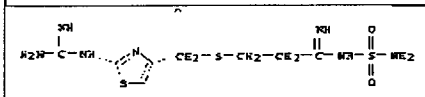
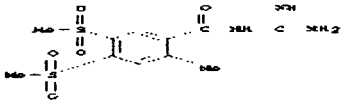
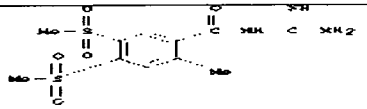
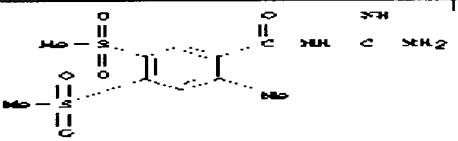
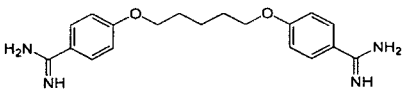
	NAPAP, SR25477	86845-59-2	Analgetikum
	BIIL 315 (Boehringer Ingelheim)	204974-94-7	Entzündungshemmer
	BIIL 284/260 (Boehringer Ingelheim)	204974-93-6	Entzündungshemmer
	Tanogitran	637328-69-9	Thrombinhemmer
	Moxilubant	146978-48-5	Antiasthmatikum, Antiinfektivum
	Stilbamidin	122-06-5	Antiprotozoikum, Antiinfektivum, Fungistatikum
	Panamidin	104-32-5	Antiprotozoikum, Antiinfektivum
	Fradafiban	148396-36-5	Thrombinhemmer
	Orbofiban	163250-90-6	Glykoprotein IIb/IIa Antagonist als Gerinnungshemmer
	Roxifiban	170902-47-3	Glykoprotein IIb/IIa Antagonist als Gerinnungshemmer
	Lamifiban (Roche)	144412-49-7	Thrombinhemmer
	Furamidine	73819-26-8	Antiprotozoikum, Antiinfektivum
	PD0313052	861244-44-2	Thrombinhemmer
	PHA 927F	648943-12-8	spezifischer TF/ VIIa Hemmstoff

	PHA 798	508173-28-2	spezifischer TF/VIIa Hemmstoff
	Stilbamidine	122-06-5	Antiprotozoikum, Antiinfektivum
	Fidexaban (ZK807834)	183305-24-0	Antikoagulant
	Otamixaban	193153-04-7	Faktor Xa-Inhibitor
	Thrombstop	117091-16-4	Thrombinhemmer
	Amilorid Hydrochlorid	2016-88-8	Diuretikum
	Anagrelid hydrochlorid	58579-51-4	Reduziert Blutplättchen
	Proguanil	537-21-3	Prophylaktisches Anitmalariamittel (gegen Plasmodium)
	Cimetidin	51481-61-9	H2-Rezeptor-Antagonist (gegen Sodbrennen)
	Clonidin Hydrochlorid	4205-91-8	direkter α2 adrenerger Agonist * Behandlung der Hypertonie * Behandlung von Drogenentzugssyndromen (Alkohol, Opioide u. a.) * Bei Alkohol keine Monotherapie
	Guanoxan	19694-60-1	Blutdrucksenker
	Peramivir	229614-55-5	Neuramidase-Hemmer (Influenza), zugelassen für den Notfall bei H1N1-Infektionen, intraevenös
	Romifidine	65896-14-2	α2 adrenerger Rezeptor Agonist, Veterinärmedizin: Sedativum, Anästhetikum, Analgetikum für große Tiere wie Pferde
	Tirapazamine	27314-97-2	Experimenteller Anti-Tumorwirkstoff, setzt kleine Mengen toxischer Radikale frei. Leitstruktur für weitere Krebsmedikamente

	Tizanidine	51322-75-9	α2 adrenerger Rezeptor Agonist, Muskelrelaxans gegen Spastiken, Krämpfe etc.
	Tolonidin nitrat	57524-15-9	
	Metformin	657-24-9	Diabetes mellitus Typ 2
	Diminazene	536-71-0	Antiprotozoikum, Antiinfektivum
	Debrisoquin	1131-64-2	Antihypertensivum
	Sulfamethazine	57-68-1	Zusatz in Tiernahrung
	Eptifibatide	188627-80-7 148031-34-9	Antikoagulant
	Famotidine	76824-35-6	Na+ H+-Transportinhibitor
	Zanamivir	139110-80-8	Neuramidase-Hemmer (Influenza)
	Bayer-Arzneistoff	25836-74-2	
	Streptomycin A	57-92-1	Antibiotikum
	Nafamostat	81525-10-2	
	Nafamostat, FUT-175	81525-10-2	C3/C5 Convertase Inhibitor, Komplement, Aktivierung, Antiphlogistikum, Phase II
	Inogatran	155415-08-0	

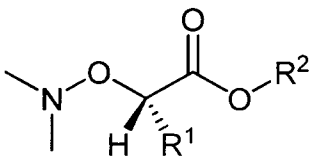
	Guanethidin (Thilodigon)	645-43-2	Hypertonikum, Glaukom
	3DP-10017	226566-43-4	Dualer FXa und Thrombin Inhibitor, Kinische Entwicklung
	APC -366	178925-65-0	Tryptase Inhibitor, Allergie, Asthma, Phase II
	CVS-1123		Thrombin Inhibitor, klinische Prüfung
	Diphenyphosphonat-derivate	5945-33-5	Urokinase Inhibitor, maligne Erkrankungen, Präklinik
	E-64	66701-25-5	Cathepsin L Inhibitor, maligne Erkrankungen, Präklinik
	FOY-305	59721-28-7	Breitspektrum Serin Protease Inhibitoren (Pankreatitis, Antikoagulanz), klin. Entwicklung
	MBGB		Lymphome, Leukämie, Klinik
	MIBG	103346-16-3	Neuroblastom, Klinik
	RWJ-422521		Dualer FXa und Thrombin Inhibitor, Kinische Entwicklung
	Synthalin	301-15-5	Antidiabetikum
	WX-293		Urokinase Inhibitor, maligne Erkrankungen, Präklinik
	WX-340		Amyotropische Lateralsklerose, Malignome, Phase I

	BMS-189090		Thrombin Inhibitor klinische Prüfung
	JTV-803 (Japan Tabacco)		FXa Inhibitor, Antikoagulant, Phase II
	Napsagatran	159668-20-9	Thrombin Inhibitor, Antikoagulant, klinische Entwicklung
	Abapressin, Azocine, Dopom,	55-65-2	Hypertonikum
	TAN 1057A	128126-44-3	Antibiotikum
	Hydikal, MK 870	2609-46-3	Herz-Rhythmus-Stöung
	Phenformin, Retardo	114-86-3	Diabetes Mellitus II
	Netropsin, Sinanomycin	1438-30-8	Antibiotikum
	BIIB, Sabiporide	261505-80-0	Na+ H+-Transportinhibitor
	Deoxyspergualin	89149-10-0	Immunsuppressivum
			
	BMS 262084	253174-92-4	Tryptase Inhibitor
	Apophage, Siamformet	1115-70-4	Diabetes Mellitus II

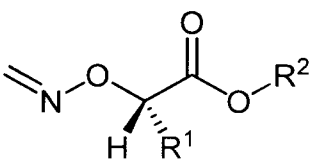
	Pebac, L-Prolinamide	71142-71-7	Thrombinhemmer
	MERGETPA	77102-28-4	Thrombinhemmer
	BCX 1812, Peramivir	330600-85-6	Neuramidase-Hemmer (Influenza)
	Apogastine, Famogast	76824-35-6	Protonenpumenhemmer
		65113-67-9	
	Pentamidin	100-33-4	Antiprotozoikum, Antiinfektivum

ANSPRÜCHE

1. Prodrug umfassend eine die allgemeine Formel (I) oder (II) aufweisende Teilstruktur



(I)



(II)

wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind.

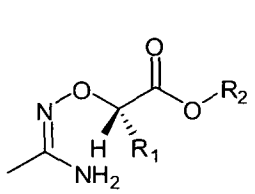
2. Prodrug nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die vom Prodrug umfasste Teilstruktur Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder eines ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donors, einer Hydroxamsäure, eines Hydroxyharnstoffs, eines Oxims, eines Amidoxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins ist.

3. Prodrug nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Prodrug zu einem Arzneistoff metabolisiert wird, der ein Arzneistoff zur Behandlung von mit einer Stickstoffmonoxid-Defizienz assoziierten Erkrankungen ist.

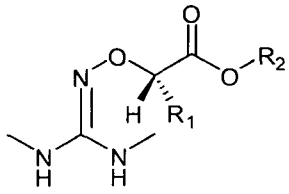
4. Prodrug nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Prodrug bzw. der entsprechende Arzneistoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die

Proteasehemmstoffe, der DNA- und RNA-interkalierende Verbindungen, Hemmstoffe viraler Enzyme und N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten umfasst.

5. Prodrug nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilstruktur die allgemeine Formel IIa oder IIb



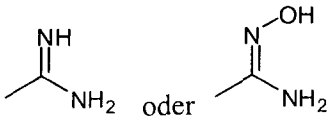
IIa



IIb

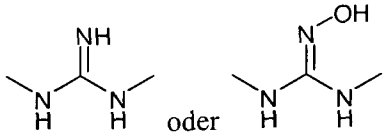
aufweist.

6. Prodrug nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Prodrug ein Prodrug zu einem Arzneistoff ist, wobei die Teilstruktur der allgemeinen Formel IIa nach Metabolisierung eine die Formel



IIa-1 oder IIa-2

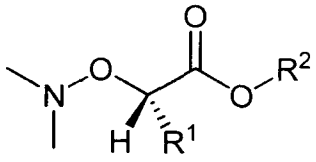
und die Teilstruktur der allgemeinen Formel IIb nach Metabolisierung eine die Formel



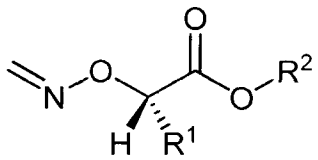
IIb-1 oder IIb-2

aufweisende Struktur besitzt.

7. Verwendung einer die allgemeine Formel (I) oder (II) ausbildende Teilstruktur



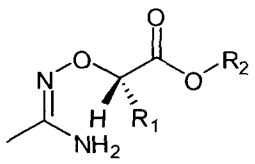
(I)



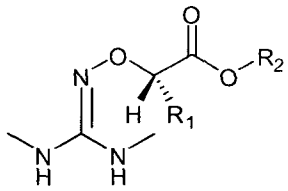
(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur eines Prodrugs, welches ein Prodrug zu einem Arzneistoff ist, wobei R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl- oder Arylreste sind.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Teilstruktur die allgemeine Formel (II) aufweist, diese Teil einer übergeordneten Teilstruktur IIa bzw. IIb



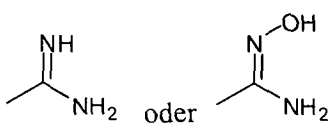
IIa



IIb

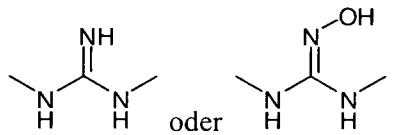
als Ersatz einer Amidin- bzw. Guanidin-Gruppe eines Arzneistoffes zur Verbesserung der Löslichkeit, oralen Bioverfügbarkeit, Blut-Hirn-Schrankengängigkeit, des Geschmacks und/oder der physikalisch-chemischen Stabilität.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei das Prodrug ein Prodrug zu einem Arzneistoff ist, der die gleiche Struktur wie das Prodrug aufweist, abgesehen davon, dass er statt der übergeordneten Teilstruktur IIa eine der Teilstrukturen IIa-1 oder IIa-2



IIa-1 oder IIa-2

bzw. statt der übergeordneten Teilstruktur IIb eine der Teilstrukturen IIb-1 oder IIb-2



IIb-1 IIb-2

aufweist.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9 zur Aktivierung des Arzneistoffs durch Peptidylglycin α-Amidierende Monooxygenase (PAM).

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilstruktur Bestandteil eines Hydroxylamins, eines *N*-Oxids, eines Nitrons, eines Diazeniumdiolates (NONOat) oder eines ähnlichen N-O-haltigen Stickstoffmonoxid-Donors, einer Hydroxamsäure, eines Hydroxyharnstoffs, eines Oxims, eines Amidoxims (*N*-Hydroxyamidins), eines *N*-Hydroxyamidinohydrazons oder eines *N*-Hydroxyguanidins ist.

12. Verfahren zur Einschleusung eines Arzneistoffes umfassend eine freie Amidin- oder Guanidinfunktion in den PAM-Aktivierungsweg, umfassend Herstellen eines Prodrugs des Arzneistoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

13. Verfahren zur Behandlung eines Patienten, umfassend Verabreichen eines Prodrugs nach einem der Ansprüche 1 bis 6 an den Patienten.

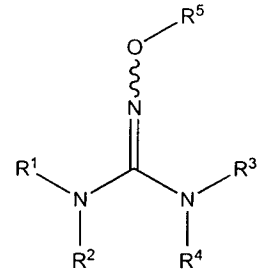
14. Verwendung eines Prodrugs nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneistoffes.

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 11 und Anspruch 13 oder Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Verwendung bzw. das Verfahren eine Verwendung bzw. ein Verfahren zur Behandlung von mit einer Stickstoffmonoxid-Defizienz assoziierten Erkrankungen ist.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 11 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff bzw. das Prodrug aus der Gruppe der Proteasehemmstoffe, der DNA- und RNA-interkalierenden Verbindungen, der Hemmstoffe viraler Enzyme und der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt ist.

17. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 11 und 15 bis 17, wobei die Verwendung eine Verwendung zur Prophylaxe und/oder Therapie der viszeralen und/oder kutanen Leishmaniose, der Trypanosomiasis, der 2. Phase der Trypanosomiasis oder der durch Pneumocystis carinii verursachten Pneumonie, zur Wachstumshemmung maligner Tumoren, zur Blutgerinnungshemmung, zur Blutdrucksenkung, zur Neuroprotektion oder zur Bekämpfung von viralen Infektionen, einschließlich Influenza und HIV-Infektionen ist.

18. Verfahren zur Herstellung eines *N*-Alkoxyguanidins der Formel



umfassend Umsetzen eines Carbodiimids der Formel R_6-N=C=N-R_7 mit einer Aminooxyverbindung der Formel H_2N-O-R_8 oder einem Salz davon, wobei die Umsetzung im Falle der Verwendung eines Salzes der Aminooxyverbindung in Anwesenheit einer Base erfolgt, wobei R1, R2, R3 und R4, R6 und R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die ein H, optional substituiertes Alkyl, optional substituiertes Aryl, optional substituiertes Heteroaryl, optional substituiertes Aryloxycarbonyl, optional substituiertes Aminoacyl, optionals substituiertes Alkoxycarbonyl, optional substituiertes Alkoxycarbonylalkoxy, ein optional substituiertes Heteroalkyl, ein optional substituiertes Alkylcycloalkyl, ein optional substituiertes Heteroalkylcycloalkyl, ein optional substitutiertes Aralkyl, und ein optional substituiertes Cycloalkyl umfasst

und R5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die Alkoxycarbonyl, (Alkoxycarbonyl)alkoxy und Carboxyalkoxy umfasst.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Umsetzung in Anwesenheit einer Base erfolgt, die bevorzugterweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Diisopropylamin und Triethylamin besteht.

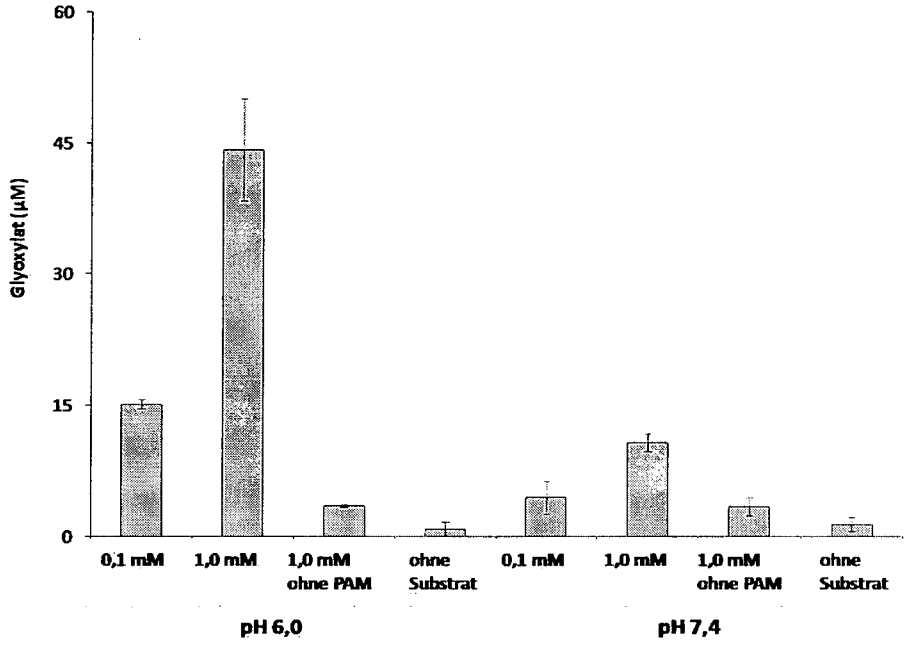

60
45
30
15
0
Glyoxylat (µM)
0,1 mM
1,0 mM
1,0 mM ohne PAM
ohne Substrat
0,1 mM
1,0 mM
1,0 mM ohne PAM
ohne Substrat
pH 6,0
pH 7,4

FIG. 1

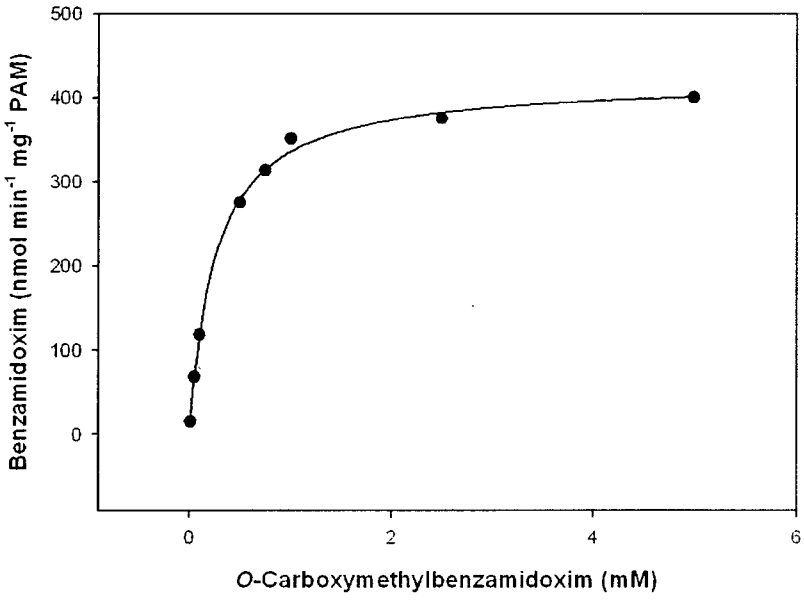

500
400
300
200
100
0
Benzamidoxim (nmol min-1 mg-1 PAM)
0
2
4
6
O-Carboxymethylbenzamidoxim (mM)

FIG. 2

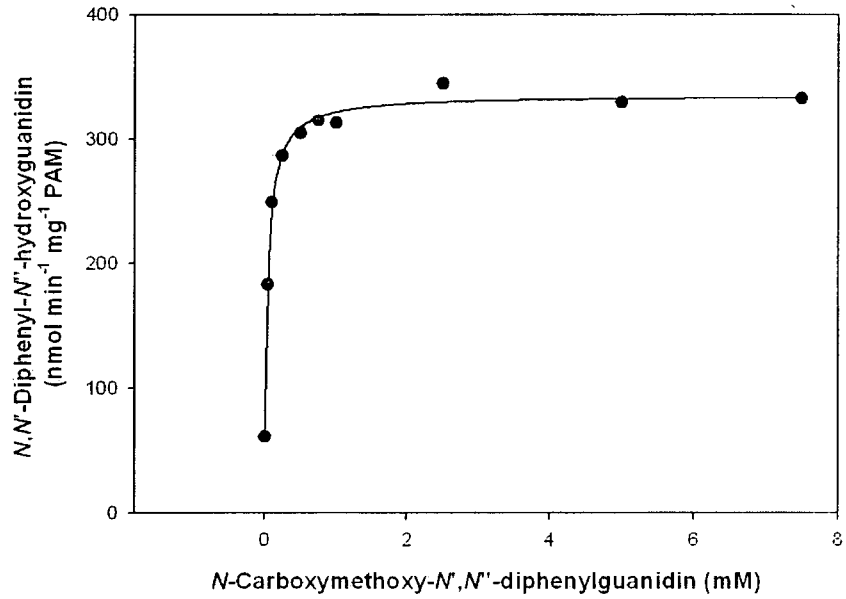

400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
N,N'-Diphenyl-N''-hydroxyguanidin
(nmol min-1 mg-1 PAM)
N-Carboxymethoxy-N',N''-diphenylguanidin (mM)

FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2010/000009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/155 C07C257/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2008/009264 A1 (UNIV KIEL CHRISTIAN ALBRECHTS [DE]; CLEMENT BERND [DE]; REEH CHRISTIAN) 24 January 2008 (2008-01-24) page 2 - page 5; claims 1-8; figures 1-4	1-9, 13-17 1-4,6-9, 11
X	US 5 840 758 A (BROOKS CLINT D W [US] ET AL) 24 November 1998 (1998-11-24) column 9 - column 10; claims 1-13; examples 1,9-12,20-22	1-3, 13-15
X	EP 2 009 006 A1 (TORAY INDUSTRIES [JP]) 31 December 2008 (2008-12-31) page 127 table 1	1,2,13, 14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 May 2010	10/05/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hörtner, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2010/000009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/093432 A1 (YANG LI-XI [US]) 26 April 2007 (2007-04-26) page 35; compounds 2, 2a, 2b page 36; compounds 5,6	1,13,14
X	US 5 610 144 A (CAPET MARC [FR] ET AL) 11 March 1997 (1997-03-11) column 99, line 33 - line 67; example 115	1-3,13, 14
X	EP 1 561 463 A2 (UNIV NORTH CAROLINA [US]; UNIV GEORGIA STATE [US]) 10 August 2005 (2005-08-10)	9
Y	paragraphs [0001], [0005] - [0008], [0064], [0065] paragraph [0065]	1-4,6-9, 11,13-17
X	WO 2006/045514 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ABEL ULRICH [DE]; DEPPE HOLGER [DE]; FE) 4 May 2006 (2006-05-04)	1,3,13, 14
Y	page 18, last paragraph - page 19, paragraph 1; claims 1-14; compound 92 page 20, paragraph 4	2,4,6-9, 11,15-17
Y	REHSE ET AL: "New NO Donors with Antithrombotic and Vasodilating Activities, Part 26 Amidoximes and Their Prodrugs" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE LNKD- DOI:10.1002/(SICI)1521-4184(199812)331:12< 375::AID-ARDP375>3.0.CO;2-F, vol. 331, no. 12, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 375-379, XP009132776 ISSN: 0365-6233 abstract; figure 1; tables 1,2	1-4,6-9, 11,13-17
Y	US 2002/019437 A1 (BOYKIN DAVID W [US] ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14) paragraphs [0002], [0003], [0007] - [0017], [0019], [0026] table 1	1-4,6-9, 11,13-17
Y	FROEHLICH A K ET AL: "Metabolism of benzamidoxime (N-hydroxyamidine) in human hepatocytes and role of UDP-glucuronosyltransferases" XENOBIOTICA, vol. 35, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 17-25, XP009132770 ISSN: 0049-8254 figure 1	1-4,6-9, 11,13-17

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2010/000009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RIGGS J R ET AL: "Factor VIIa inhibitors: A prodrug strategy to improve oral bioavailability" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMCL.2006.01.039, vol. 16, no. 8, 15 April 2006 (2006-04-15) , pages 2224-2228, XP025106943 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-04-15] tables 1,2 Schema 1, 2	1-4,7,9, 13-17
Y	ANSEDE J H ET AL: "In vitro metabolism of an orally active O-methyl amidoxime prodrug for the treatment of CNS trypanosomiasis" XENOBIOTICA, TAYLOR AND FRANCIS, LONDON, GB LNKD- DOI:10.1080/00498250500087671, vol. 35, no. 3, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 211-226, XP009132798 ISSN: 0049-8254 the whole document	1-4,6,9, 13-17
Y	CLEMENT B ET AL: "AMIDOXIMES OF PENTAMIDINE: SYNTHESIS, TRYPANOCIDAL AND LEISHMANICIDAL ACTIVITY" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 35, no. 7, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1009-1014, XP000566459 ISSN: 0004-4172 the whole document	1-4,6-9, 11,13-17
X,P	WO 2009/092358 A1 (SCHAPER WOLFGANG [DE]) 30 July 2009 (2009-07-30) the whole document	1-3
X,P	SCHADE D ET AL: "The peptidylglycine a-amidating monooxygenase (PAM): A novel prodrug strategy for amidoximes and N-hydroxyguanidines?" CHEMMEDCHEM 2009 JOHN WILEY AND SONS LTD GBR LNKD- DOI:10.1002/CMDC.200900233, vol. 4, no. 10, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 1595-1599, XP007912822 the whole document	1-19

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2010/000009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	SCHRODER A ET AL: "Arylazoamidoximes and related compounds as NO-modulators" ARCHIV DER PHARMAZIE 2010 WILEY-VCH VERLAG DEU LNKD- DOI:10.1002/ARDP.200900060, vol. 343, no. 1, January 2010 (2010-01), pages 9-16, XP007912819 the whole document	1-19
X,P	WO 2009/095499 A1 (DRITTE PATENTPORTFOLIO BETEILI [DE]; CLEMENT BERND [DE]; REEH CHRISTIA) 6 August 2009 (2009-08-06) the whole document	1-19
X,P	WO 2009/095503 A2 (DRITTE PATENTPORTFOLIO BETEILI [DE]; CLEMENT BERND [DE]; REEH CHRISTIA) 6 August 2009 (2009-08-06) the whole document	1-19
A	FRANZ ESSER ET AL: "Cyclic guanidines. Part 6. Synthesis of benzimidazoles by intramolecular vicarious nucleophilic substitution of hydrogen" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB LNKD- DOI:10.1039/A900553F, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 1153-1154, XP007912863 ISSN: 0300-922X Schema 1	18,19
A	PETERLIN-MASIC L ET AL: "Metabolism-Directed Optimisation of Antithrombotics: The Prodrug Principle" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD- DOI:10.2174/138161206775193172, vol. 12, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 73-91, XP009132773 ISSN: 1381-6128 the whole document	1-17
A	MARRIOTT HELEN M ET AL: "Decreased alveolar macrophage apoptosis is associated with increased pulmonary inflammation in a murine model of pneumococcal pneumonia" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 177, no. 9, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 6480-6488, XP007912841 ISSN: 0022-1767 the whole document	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DE2010/000009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008009264 A1	24-01-2008	AU 2007276526 A1	24-01-2008
		CA 2658434 A1	24-01-2008
		CN 101506151 A	12-08-2009
		DE 102006034256 A1	31-01-2008
		EP 2046732 A1	15-04-2009
		JP 2009544588 T	17-12-2009
		KR 20090075792 A	09-07-2009
		US 2009270440 A1	29-10-2009
US 5840758 A	24-11-1998	ZA 9704683 A	30-12-1997
EP 2009006 A1	31-12-2008	CA 2647603 A1	04-10-2007
		CN 101454299 A	10-06-2009
		WO 2007111323 A1	04-10-2007
US 2007093432 A1	26-04-2007	AU 2006304811 A1	26-04-2007
		CA 2626032 A1	26-04-2007
		EP 1951231 A2	06-08-2008
		JP 2009512714 T	26-03-2009
		KR 20080086436 A	25-09-2008
		US 2008318873 A1	25-12-2008
		WO 2007048002 A2	26-04-2007
US 5610144 A	11-03-1997	AT 120732 T	15-04-1995
		AU 662345 B2	31-08-1995
		AU 2327592 A	11-02-1993
		BR 1100717 A	14-03-2000
		CA 2102697 A1	11-01-1993
		CZ 9400049 A3	13-04-1994
		DE 69201956 D1	11-05-1995
		DK 593639 T3	03-07-1995
		EP 0527069 A1	10-02-1993
		EP 0593639 A1	27-04-1994
		ES 2071510 T3	16-06-1995
		FI 940072 A	07-01-1994
		FR 2678938 A1	15-01-1993
		WO 9301167 A1	21-01-1993
		HU 70403 A2	30-10-1995
		IE 922244 A1	13-01-1993
		JP 3034043 B2	17-04-2000
		JP 6509331 T	20-10-1994
		NO 934300 A	26-11-1993
		NZ 243514 A	28-03-1995
		PL 171333 B1	30-04-1997
		PL 171094 B1	28-03-1997
		PL 171054 B1	28-02-1997
US 5610144 A		PL 171112 B1	28-03-1997
		PL 171095 B1	28-03-1997
		RU 2118316 C1	27-08-1998
		SK 1694 A3	07-12-1994
		ZA 9205128 A	28-04-1993
EP 1561463 A2	10-08-2005	AT 430562 T	15-05-2009
		AU 1160597 A	05-06-1997
		CA 2237650 A1	22-05-1997
		CA 2549534 A1	22-05-1997
		DE 69634733 D1	16-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DE2010/000009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 69634733 T2	23-02-2006
		EP 0861071 A1	02-09-1998
		ES 2241008 T3	16-10-2005
		JP 2000500469 T	18-01-2000
		WO 9717949 A1	22-05-1997
		US 5723495 A	03-03-1998
		US 5843980 A	01-12-1998
WO 2006045514 A1	04-05-2006	AR 051248 A1	03-01-2007
		AU 2005298932 A1	04-05-2006
		BR PI0518192 A	04-11-2008
		CA 2582247 A1	04-05-2006
		CN 101065358 A	31-10-2007
		EA 200700902 A1	26-10-2007
		JP 2008517024 T	22-05-2008
		KR 20070067727 A	28-06-2007
		US 2009093462 A1	09-04-2009
		ZA 200703912 A	25-09-2008
US 2002019437 A1	14-02-2002	US 6486200 B1	26-11-2002
WO 2009092358 A1	30-07-2009	DE 102008005484 A1	23-07-2009
WO 2009095499 A1	06-08-2009	DE 102008007381 A1	13-08-2009
WO 2009095503 A2	06-08-2009	DE 102008007440 A1	13-08-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2010/000009

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/155 C07C257/10
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P C07C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/009264 A1 (UNIV KIEL CHRISTIAN ALBRECHTS [DE]; CLEMENT BERND [DE]; REEH CHRISTIAN) 24. Januar 2008 (2008-01-24)	1-9, 13-17
Y	Seite 2 - Seite 5; Ansprüche 1-8; Abbildungen 1-4	1-4,6-9, 11
X	US 5 840 758 A (BROOKS CLINT D W [US] ET AL) 24. November 1998 (1998-11-24) Spalte 9 - Spalte 10; Ansprüche 1-13; Beispiele 1,9-12,20-22	1-3, 13-15
X	EP 2 009 006 A1 (TORAY INDUSTRIES [JP]) 31. Dezember 2008 (2008-12-31) Seite 127 Tabelle 1	1,2,13, 14

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
3. Mai 2010	10/05/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Hörtner, Michael

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2010/000009

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/093432 A1 (YANG LI-XI [US]) 26. April 2007 (2007-04-26) Seite 35; Verbindungen 2, 2a, 2b Seite 36; Verbindungen 5,6	1,13,14
X	US 5 610 144 A (CAPET MARC [FR] ET AL) 11. März 1997 (1997-03-11) Spalte 99, Zeile 33 - Zeile 67; Beispiel 115	1-3,13,14
X	EP 1 561 463 A2 (UNIV NORTH CAROLINA [US]; UNIV GEORGIA STATE [US]) 10. August 2005 (2005-08-10)	9
Y	Absätze [0001], [0005] - [0008], [0064], [0065] Absatz [0065]	1-4,6-9,11,13-17
X	WO 2006/045514 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ABEL ULRICH [DE]; DEPPE HOLGER [DE]; FE) 4. Mai 2006 (2006-05-04)	1,3,13,14
Y	Seite 18, letzter Absatz - Seite 19, Absatz 1; Ansprüche 1-14; Verbindung 92 Seite 20, Absatz 4	2,4,6-9,11,15-17
Y	REHSE ET AL: "New NO Donors with Antithrombotic and Vasodilating Activities, Part 26 Amidoximes and Their Prodrugs" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE LNKD-DOI:10.1002/(SICI)1521-4184(199812)331:12<375::AID-ARDP375>3.0.CO;2-F, Bd. 331, Nr. 12, 1. Januar 1998 (1998-01-01), Seiten 375-379, XP009132776 ISSN: 0365-6233 Zusammenfassung; Abbildung 1; Tabellen 1,2	1-4,6-9,11,13-17
Y	US 2002/019437 A1 (BOYKIN DAVID W [US] ET AL) 14. Februar 2002 (2002-02-14) Absätze [0002], [0003], [0007] - [0017], [0019], [0026] Tabelle 1	1-4,6-9,11,13-17
Y	FROEHLICH A K ET AL: "Metabolism of benzamidoxime (N-hydroxyamidine) in human hepatocytes and role of UDP-glucuronosyltransferases" XENOBIOTICA, Bd. 35, Nr. 1, Januar 2005 (2005-01), Seiten 17-25, XP009132770 ISSN: 0049-8254 Abbildung 1	1-4,6-9,11,13-17

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2010/000009

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	RIGGS J R ET AL: "Factor VIIa inhibitors: A prodrug strategy to improve oral bioavailability" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMCL.2006.01.039, Bd. 16, Nr. 8, 15. April 2006 (2006-04-15) , Seiten 2224-2228, XP025106943 ISSN: 0960-894X [gefunden am 2006-04-15] Tabellen 1,2 Schema 1, 2	1-4,7,9, 13-17
Y	ANSEDE J H ET AL: "In vitro metabolism of an orally active O-methyl amidoxime prodrug for the treatment of CNS trypanosomiasis" XENOBIOTICA, TAYLOR AND FRANCIS, LONDON, GB LNKD- DOI:10.1080/00498250500087671, Bd. 35, Nr. 3, 1. März 2005 (2005-03-01), Seiten 211-226, XP009132798 ISSN: 0049-8254 das ganze Dokument	1-4,6,9, 13-17
Y	CLEMENT B ET AL: "AMIDOXIMES OF PENTAMIDINE: SYNTHESIS, TRYPANOCIDAL AND LEISHMANICIDAL ACTIVITY" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, Bd. 35, Nr. 7, 1. Januar 1985 (1985-01-01) , Seiten 1009-1014, XP000566459 ISSN: 0004-4172 das ganze Dokument	1-4,6-9, 11,13-17
X,P	WO 2009/092358 A1 (SCHAPER WOLFGANG [DE]) 30. Juli 2009 (2009-07-30) das ganze Dokument	1-3
X,P	SCHADE D ET AL: "The peptidylglycine a-amidating monooxygenase (PAM): A novel prodrug strategy for amidoximes and N-hydroxyguanidines?" CHEMMEDCHEM 2009 JOHN WILEY AND SONS LTD GBR LNKD- DOI:10.1002/CMDC.200900233, Bd. 4, Nr. 10, 1. Oktober 2009 (2009-10-01), Seiten 1595-1599, XP007912822 das ganze Dokument	1-19

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2010/000009

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	SCHRODER A ET AL: "Arylazoamidoximes and related compounds as NO-modulators" ARCHIV DER PHARMAZIE 2010 WILEY-VCH VERLAG DEU LNKD- DOI:10.1002/ARDP.200900060, Bd. 343, Nr. 1, Januar 2010 (2010-01), Seiten 9-16, XP007912819 das ganze Dokument	1-19
X,P	WO 2009/095499 A1 (DRITTE PATENTPORTFOLIO BETEILI [DE]; CLEMENT BERND [DE]; REEH CHRISTIA) 6. August 2009 (2009-08-06) das ganze Dokument	1-19
X,P	WO 2009/095503 A2 (DRITTE PATENTPORTFOLIO BETEILI [DE]; CLEMENT BERND [DE]; REEH CHRISTIA) 6. August 2009 (2009-08-06) das ganze Dokument	1-19
A	FRANZ ESSER ET AL: "Cyclic guanidines. Part 6. Synthesis of benzimidazoles by intramolecular vicarious nucleophilic substitution of hydrogen" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB LNKD- DOI:10.1039/A900553F, 1. Januar 1999 (1999-01-01), Seiten 1153-1154, XP007912863 ISSN: 0300-922X Schema 1	18,19
A	PETERLIN-MASIC L ET AL: "Metabolism-Directed Optimisation of Antithrombotics: The Prodrug Principle" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD- DOI:10.2174/138161206775193172, Bd. 12, Nr. 1, 1. Januar 2006 (2006-01-01) , Seiten 73-91, XP009132773 ISSN: 1381-6128 das ganze Dokument	1-17
A	MARRIOTT HELEN M ET AL: "Decreased alveolar macrophage apoptosis is associated with increased pulmonary inflammation in a murine model of pneumococcal pneumonia" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, Bd. 177, Nr. 9, 1. November 2006 (2006-11-01), Seiten 6480-6488, XP007912841 ISSN: 0022-1767 das ganze Dokument	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2010/000009

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008009264 A1	24-01-2008	AU 2007276526 A1	24-01-2008
		CA 2658434 A1	24-01-2008
		CN 101506151 A	12-08-2009
		DE 102006034256 A1	31-01-2008
		EP 2046732 A1	15-04-2009
		JP 2009544588 T	17-12-2009
		KR 20090075792 A	09-07-2009
		US 2009270440 A1	29-10-2009
US 5840758 A	24-11-1998	ZA 9704683 A	30-12-1997
EP 2009006 A1	31-12-2008	CA 2647603 A1	04-10-2007
		CN 101454299 A	10-06-2009
		WO 2007111323 A1	04-10-2007
US 2007093432 A1	26-04-2007	AU 2006304811 A1	26-04-2007
		CA 2626032 A1	26-04-2007
		EP 1951231 A2	06-08-2008
		JP 2009512714 T	26-03-2009
		KR 20080086436 A	25-09-2008
		US 2008318873 A1	25-12-2008
		WO 2007048002 A2	26-04-2007
US 5610144 A	11-03-1997	AT 120732 T	15-04-1995
		AU 662345 B2	31-08-1995
		AU 2327592 A	11-02-1993
		BR 1100717 A	14-03-2000
		CA 2102697 A1	11-01-1993
		CZ 9400049 A3	13-04-1994
		DE 69201956 D1	11-05-1995
		DK 593639 T3	03-07-1995
		EP 0527069 A1	10-02-1993
		EP 0593639 A1	27-04-1994
		ES 2071510 T3	16-06-1995
		FI 940072 A	07-01-1994
		FR 2678938 A1	15-01-1993
		WO 9301167 A1	21-01-1993
		HU 70403 A2	30-10-1995
		IE 922244 A1	13-01-1993
		JP 3034043 B2	17-04-2000
		JP 6509331 T	20-10-1994
		NO 934300 A	26-11-1993
		NZ 243514 A	28-03-1995
		PL 171333 B1	30-04-1997
		PL 171094 B1	28-03-1997
		PL 171054 B1	28-02-1997
US 5610144 A		PL 171112 B1	28-03-1997
		PL 171095 B1	28-03-1997
		RU 2118316 C1	27-08-1998
		SK 1694 A3	07-12-1994
		ZA 9205128 A	28-04-1993
EP 1561463 A2	10-08-2005	AT 430562 T	15-05-2009
		AU 1160597 A	05-06-1997
		CA 2237650 A1	22-05-1997
		CA 2549534 A1	22-05-1997
		DE 69634733 D1	16-06-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2010/000009

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		DE 69634733 T2	23-02-2006
		EP 0861071 A1	02-09-1998
		ES 2241008 T3	16-10-2005
		JP 2000500469 T	18-01-2000
		WO 9717949 A1	22-05-1997
		US 5723495 A	03-03-1998
		US 5843980 A	01-12-1998
WO 2006045514 A1	04-05-2006	AR 051248 A1	03-01-2007
		AU 2005298932 A1	04-05-2006
		BR PI0518192 A	04-11-2008
		CA 2582247 A1	04-05-2006
		CN 101065358 A	31-10-2007
		EA 200700902 A1	26-10-2007
		JP 2008517024 T	22-05-2008
		KR 20070067727 A	28-06-2007
		US 2009093462 A1	09-04-2009
		ZA 200703912 A	25-09-2008
US 2002019437 A1	14-02-2002	US 6486200 B1	26-11-2002
WO 2009092358 A1	30-07-2009	DE 102008005484 A1	23-07-2009
WO 2009095499 A1	06-08-2009	DE 102008007381 A1	13-08-2009
WO 2009095503 A2	06-08-2009	DE 102008007440 A1	13-08-2009