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

(10) **DE 696 31 692 T2** 2004.12.02

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 883 405 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 31 692.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/20087**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 944 847.1**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/24135**
(86) PCT-Anmeldetag: **20.12.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **10.07.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.12.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **25.02.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.12.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 38/05**
C07D 211/22, C07D 211/26, C07C 309/73, C07C 311/21, C07D 295/18, A61P 1/18, A61P 7/02, A61P 9/10

(30) Unionspriorität:
9431 P **29.12.1995** **US**

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

(73) Patentinhaber:
3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc., Yardley, Pa., US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Bosch, Graf v. Stosch, Jehle, 80639 München

(72) Erfinder:
LU, Tianbao, Collegeville, US; Tomczuk, Bruce E., Collegeville, US; Illig, Carl, Phoenixville, US; Soll, Richard M., Lawrenceville, US

(54) Bezeichnung: **AMIDINO PROTEASEINHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

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

Stand der Technik

[0002] Proteasen sind Enzyme, die Proteine an einzelnen spezifischen Peptidbindungen spalten. Proteasen können in vier generische Klassen klassifiziert werden: Serin, Thiol oder Cysteinyl, Säure oder Aspartyl und Metalloproteasen (Cuypers et al., J. Biol. Chem., 257: 7086 (1982)). Proteasen sind essentiell für eine Vielzahl biologischer Aktivitäten, wie Verdauung, Bildung und Auflösung von Blutgerinnseln, Reproduktion und die Immunreaktion auf Fremdzellen und – organismen. Anormale Proteolysen sind mit einer Anzahl von Krankheitszuständen im Menschen und anderen Säugetieren verbunden. Für die humanen neutrophilen Proteasen, Elastase und Cathepsin G, wurde eine Mitwirkung bei Krankheitszuständen, die durch eine Gewebezerstörung gekennzeichnet sind, impliziert. Diese Krankheitszustände schließen Emphysem, rheumatoide Arthritis, Hornhautgeschwüre und glomeruläre Nephritis ein (Barret, in Enzyme Inhibitors as Drugs, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980)). Weitere Proteasen, wie Plasmin, C-1 Esterase, C-3 Convertase, Urokinase, Plasminogenaktivator, Acrosin und Kallikreine, spielen Schlüsselrollen bei normalen biologischen Funktionen von Säugetieren. In vielen Fällen ist es nützlich, die Funktion eines oder mehrerer proteolytischer Enzyme im Rahmen einer therapeutischen Behandlung eines Säugetiers zu stören.

[0003] Serin-Proteasen schließen Enzyme wie Elastase (humane Leukozyten), Cathepsin G, Plasmin, C-1 Esterase, C-3 Konvertase, Urokinase, Plasminogeaktivator, Acrosin, Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin, Faktor Xa und Kallikreine ein.

[0004] Die humane Leukozyten-Elastase wird von polymorphonukleären Leukozyten an Entzündungsstellen freigesetzt und ist somit eine mitwirkende Ursache für eine Anzahl von Krankheitszuständen. Cathepsin G ist eine andere humane neutrophile Serin-Protease. Von Verbindungen mit der Fähigkeit, die Aktivität dieser Enzyme zu inhibieren, wird erwartet, dass sie einen Anti-Entzündungseffekt besitzen, welcher bei der Behandlung von Gicht, rheumatoider Arthritis und anderen Entzündungskrankheiten und bei der Behandlung von Emphysema nützlich ist. Chymotrypsin und Trypsin sind verdauende Enzyme. Inhibitoren dieser Enzyme sind bei der Behandlung einer Bauspeicheldrüsenentzündung nützlich. Inhibitoren der Urukinase und des Plasminogenaktivators sind bei der Behandlung von Erkrankungszuständen, die mit einem exzessiven Zellwachstum einhergehen, nützlich, wie gutartige Prostata-Hypertrophie ("benign prostatic hypertrophy"), Prostata-Karzynom ("prostatic carzinoma") und Psoriasis.

[0005] Die Serin-Protease Thrombin hat eine zentrale Rolle in der Hämostasis und der Thrombose und als ein multifaktorielles Protein, induziert eine Anzahl von Wirkungen auf Blutplättchen, Endothelialezellen, glatte Muskelzellen, Leukozyten, das Herz und Neuronen (Tapparelli et al, Trends in Pharmacological Sciences 14: 366–376 (1993); Lefkovits and Topol, Circulation 90(3): 1522–1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fbrinolysis 5 (Suppl I): S47–S58 (1994)). Die Aktivierung der Blutgerinnungskaskade entweder durch den intrinsischen Weg (Kontaktaktivierung) oder den extrinsischen Weg (Aktivierung durch Exponieren von Plasma an eine nicht-endotheliale Oberfläche, Beschädigung von Gefäßwänden oder Gewebsfaktorfreisetzung) führt zu einer Reihe von biochemischen Ereignissen, die bei Thrombin zusammenlaufen. Thrombin spaltet Fibronogen, was letztendlich zu einem hämostatischen Verschluß ("hemostatic plug") (Blutgerinnselbildung) führt, aktiviert potentiell Blutplättchen durch eine einzige proteolytische Spaltung der Zelloberfläche des Thrombin-Rezeptors (Coughlin Seminars in Hematology 31)(4): 270–227 (1994) und autoamplifiziert seine eigene Herstellung über einen Feedback-Mechanismus. Daher haben Inhibitoren der Funktion von Thrombin therapeutisches Potential in einem Wirt mit kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich einem myokardialen Herzinfarkt; unstabiler Angina; Apoplexie, Restenosis, tiefe Beinvenenthrombose, dissemitierte intravaskuläre Blutgerinnung, die durch ein Trauma verursacht wurde, Sepsis oder Tumormetastasen; Hämodialyse; kardiopulmonarische Beipassoperation; posttraumatische Lungeninsuffizienz; endotoxischer Schock; rheumatoide Arthritis; eiternde Colitis; Induration (Härtung); Metastasen; Hyperblutgerinnungsfähigkeit während einer Chemotherapie; Alzheimer Erkrankung, und Down-Syndrom.

[0006] Der Faktor Xa ist eine weitere Serin-Protease in dem Blutgerinnungsweg. Der Faktor Xa assoziiert mit

dem Faktor Va und Kalzium auf einer Phospholipidmembran, wodurch ein Prothrombinase-Komplex gebildet wird Dieser Prothrombinase-Komplex konvertiert dann Prothrombin in Thrombin (Claeson, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5: 411–436 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl I): S47–S58 (1994)). Von Inhibitoren des Faktors Xa wird angenommen, dass sie einen Vorteil gegenüber anderen Wirkstoffen bieten, die Thrymbin direkt inhibieren, da direkte Thrymbin-Inhibitoren noch eine signifikante Thrombin-Neubildung erlauben (Lefkovits and Topol, Circulation 90(3): 1522–1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl): S47–S58 (1994)).

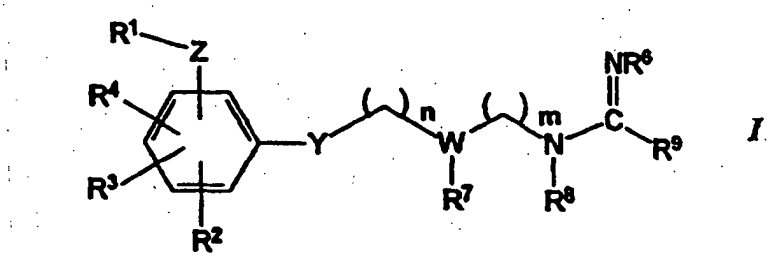
[0007] Es existiert auch in Zukunft ein Bedarf an nicht-peptidischen Verbindungen, die potente und selektive Protease-Inhibitoren darstellen, und die eine größere Bioverträglichkeit und weniger Nebeneffekte besitzen, als derzeit erhältliche Protease-Inhibitoren. Demgemäß sind neue Klassen potenter Proteaseinhibitoren, gekennzeichnet durch eine potente inbitorische Kapazität und eine geringe Toxizität bei Säugetieren, potentiell wertvolle therapeutische Wirkstoffe für eine Vielzahl von Bedingungen, einschließlich der Behandlung einer Anzahl von proteolytischen Erkrankungszuständen bei Säugetieren.

Zusammenfassung der Erfindung

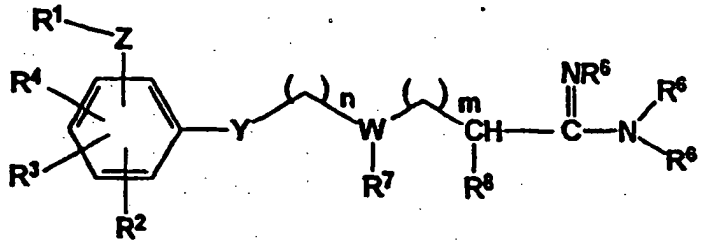
[0008] Die vorliegende Erfindung ist auf neue Verbindungen gerichtet, die eine der Formeln I bis III (unten) aufweisen. Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind potente Inhibitoren von Proteasen, speziell Thrypsin-ähnlichen Serin-Proteasen, wie Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin, Plasmin und Faktor Xa. Einige dieser Verbindungen weisen eine antithrombotische Aktivität über eine direkte Inhibierung von Thrombin auf oder sind Zwischenprodukte, die zur Bildung von Verbindungen nützlich sind, die an anti-thrombotische Aktivität besitzen. Andere Verbindungen sind Inhibitoren von Trypsin und/oder Chymotrypsin und sind daher nützlich in der Behandlung einer Bauchspeicheldrüsenentzündung. Es werden ebenfalls Medikamente bereitgestellt zur Behandlung von Thrombose, Ischämie, Apoplexia, Restenosis oder einer Entzündung in einem Säugetier (durch Verabreichung einer effektiven Menge einer Verbindung der Formeln I–III). Weiterhin werden pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die eine Verbindung der Formeln I–III umfassen sowie einen/ein oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger oder Verdünnungsmittel.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

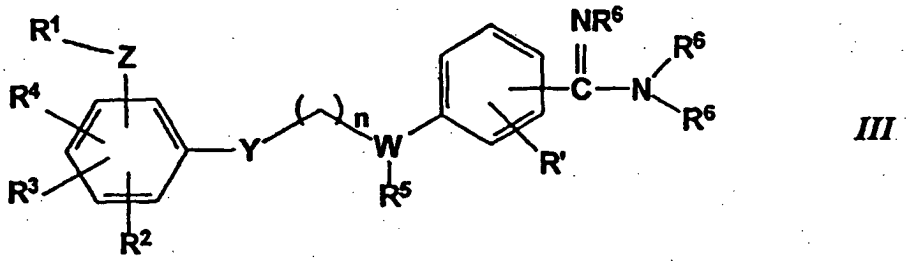
[0009] Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen Verbindungen ein, die eine der Formeln I–III besitzen:



I



II



III

oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon, wobei:
Z eines von $-NR^{10}SO_2-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-NR^{10}C(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)NR^{10}-$, $-OSO_2$, $-SO_2O-$, $-OC(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)O-$, $-NR^{10}CO-$ oder $-CONR^{10}-$ ist;
R^y und R^z jeweils unabhängig voneinander eines aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxy sind;
R^1 in den Formeln I und II eines aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert sein kann;
R^1 in der Formel III eines aus Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert sein kann.

[0010] R^2, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander eines aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ oder OR^x sind oder, sofern auf benachbarten Kohlenstoffatomen gelegen, R^2 und R^3 auch zusammen $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_q-$ bilden können, wobei q für 2 bis 6 steht, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
R^x in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppen gegebenenfalls eine oder mehr ungesättigte Bindungen aufweisen können;
Y eines von -O-, $-NR^{10}-$, -S-, $-CHR^{10}-$ oder eine kovalenten Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^5 eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist.

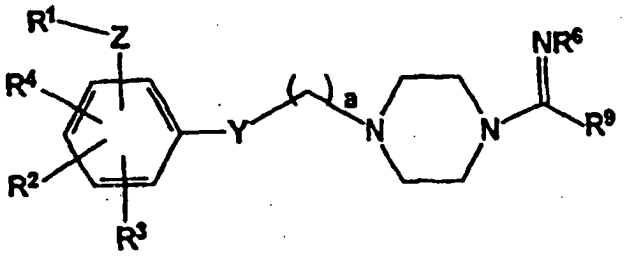
[0011] R^6 in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ ist, wobei R^w Alkyl oder Cycloalky ist;
R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl sind oder R^7 und R^8 zusammen $-(CH_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, y nicht Null oder 1 sein kann;
R^9 eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl gegebenenfalls substituiert sein können mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino($C_{2\text{-}10}$)alkyl, Dialkylamino($C_{2\text{-}10}$)alkyl oder Carboxyalkyl ist;
R' eines von Wasserstoff, Alkyl, Cykloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluoromethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl oder Alkoxyalkyl ist;
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass wenn W N ist, und Y anders als $-CHR^{10}$ ist, dann n nicht von 2 bis 8 ist; und
m von 1 bis 4 ist vorausgesetzt, dass wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

[0012] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen, die zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gehören, schließen Verbindungen der Formeln I–III ein, wobei:
Z eines von $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-C(R^yR^z)O-$ oder $-OC(R^yR^z)-$ ist, wobei R^y und R^z jeweils Wasserstoff sind;
R^1 eines von $C_{6\text{-}10}$Aryl, Pyridinyl, Quinizolinyl, Quinolinyl oder Tetrahydroquinolinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist durch ein oder zwei Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, $C_{1\text{-}6}$Alkyl, $C_{1\text{-}6}$Alkoxy, $C_{1\text{-}6}$Aminoalkyl, $C_{1\text{-}6}$Aminoalkoxy, Amino, Mono($C_{1\text{-}4}$)alkylamino, Di($C_{1\text{-}4}$)alkylamino, $C_{2\text{-}6}$Alkoxycarbonylamino, $C_{2\text{-}6}$Alkoxycarbonyl, Carboxy, $C_{1\text{-}6}$-Hydroxyalkyl, $C_{2\text{-}6}$Hydroxyalkoxy, $C_{2\text{-}10}$Mono(carboxyalkyl)amino, Di($C_{2\text{-}10}$ carboxyalkyl)amino, $C_{6\text{-}14}$Ar($C_{1\text{-}6}$)alkoxycarbonyl, $C_{2\text{-}6}$Alkynylcarbonyl, $C_{1\text{-}6}$Alkylsulfonyl, $C_{2\text{-}6}$ Alkenylsulfonyl, $C_{2\text{-}6}$Alkynylsulonyl, $C_{1\text{-}6}$Alkylsulfinyl, $C_{1\text{-}6}$Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, $C_{1\text{-}6}$Alkyliminoamino, Formyliminoamino, $C_{2\text{-}6}$Carboxyalkyl, $C_{2\text{-}6}$Carboxyalkoxy, $C_{2\text{-}6}$ Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perflu-

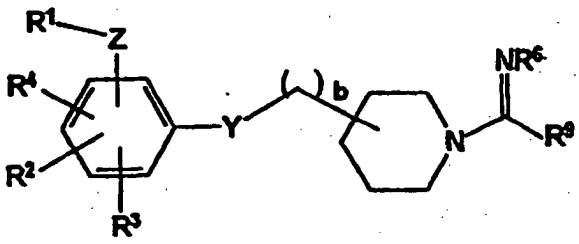
orethoxy ist;
R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, C_{1-4}Alkoxycarbonyl, C_{1-4}Alkoxymethyl oder C_{1-4}Alkoxy sind oder, alternativ, sofern an benachbarten Kohlenstoffatomen gelegen, R^2 und R^3 auch zusammen -CH=CH-CH=CHoder -$(CH_2)_q$- bilden können, wobei q von 2 bis 6 ist, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
Y eines von -O-, -S-, -NR^{10}-, oder eine kovalente Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^5 eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-10}Carboxyalkyl oder C_{2-10}Hydroxyalkyl ist;
R^6 in jedem Fall eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, Hydroxy, C_{1-4}Alkoxy, Phenoxy, C_{1-4}Alkyloxycarbonyl oder Cyano ist;
R^7 und R^8 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Carboxyalkyl oder C_{2-10}Hydroxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammen -$(CH_2)_y$- bilden, wobei y 0, 1 oder 2 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, y nicht 0 oder 1 sein kann;
R^9 Wasserstoff ist; oder C_{1-10}Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, C_{1-6}Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Phenyl, Alkyloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, C_{1-6}Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, Benzyl, Phenyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl, C_{2-10}Aminoalkyl, C_{1-4}Monoalkylamino(C_{2-8})alkyl, C_{1-4}Dialkylamino(C_{2-8})alkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;
R' eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cykloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy (C_{1-8})Alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxymethyl oder Alkoxy ist;
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass wenn W N ist, dann n von 2 bis 8 ist; und
m von 1 bis 4 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

[0013] Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen, schließen Verbindungen der Formeln I–III ein, wobei:
Z eines von -SO_2O-, -SO_2NR^{10}-, -CH_2O- oder -OCH_2- ist;
R^1 eines von Phenyl oder Naphthyl ist, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Chlor oder Dimethylamino;
R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind oder R^2 und R^3 auch zusammen -CH=CH-CH=CH- bilden können;
R^4 eines von Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl ist;
Y eines von O oder NR^{10} ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^5 eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;
R^6 in jedem Fall Wasserstoff oder Hydroxy ist;
R^7 und R^8 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammen -$(CH_2)_y$- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, y nicht Null oder 1 sein kann;
R^9 Wasserstoff oder C_{1-4}Alkyl ist;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-4}Hydroxyalkyl, C_{2-4}Carboxyalkyl, C_{2-4}Aminoalkyl, Dimethylamino(C_{2-8})alkyl, Methylamino(C_{2-8})alkyl ist;
R' Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Triflourmethyl ist;
n von Null bis 4 ist, mit der Bedingung, dass wenn W N ist, dann n 2 bis 4 ist, und
m 1, 2 oder 3 ist.

[0014] Geeignete Verbindungen, die zum Gegenstand der Formel I gehören, schließen Verbindungen ein, die eine der Formeln IV–VI besitzen:

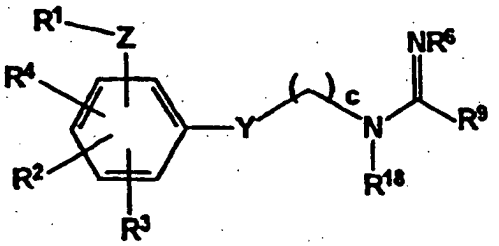


IV



V

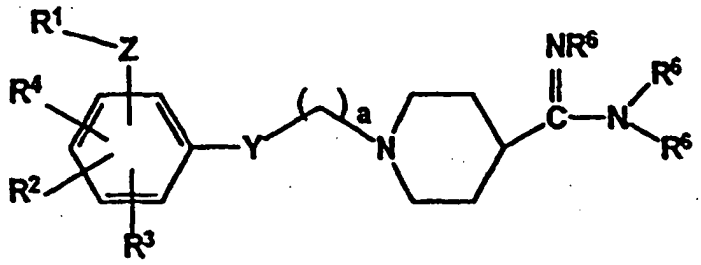
und



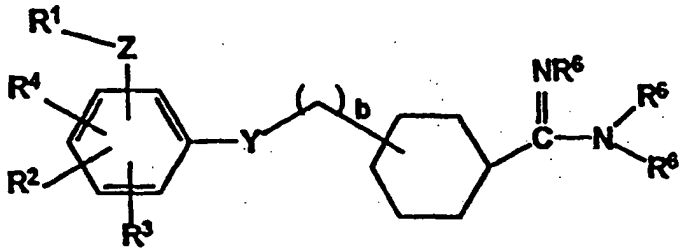
VI

oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon;
wobei:
Z, R^1, R^2, R^3, R^4, Y, R^6, R^9 und R^{10} wie oben für die Formeln I–III definiert sind;
R^{18} eines von Wasserstoff, Alkyl, Aryl, C_{2-10} Hydroxyalkyl oder C_{2-10} Carboxyalkyl ist;
a von 1 bis 8 ist, vorausgesetzt, dass, wenn Y anders als -CHR^{10}- ist, dann a von 2 bis 8 ist;
b von 1 bis 8 ist; und
c von 1 bis 13 ist, vorausgesetzt, dass, wenn Y anders als -CHR^{10}- ist, dann c von 2 bis 13 ist.

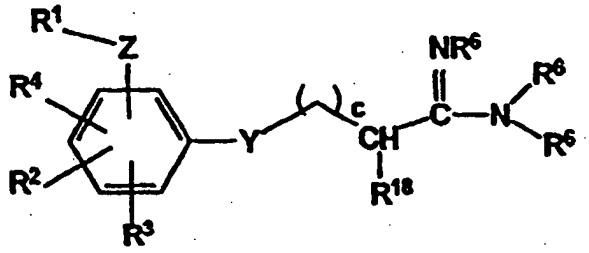
[0015] Bevorzugte Verbindungen, die zum Gegenstand der Formel II gehören, schließen Verbindungen ein, die eine der Formeln VII bis IX besitzen:



VII



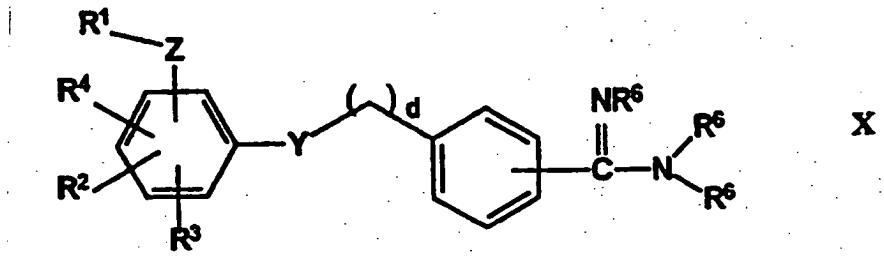
VIII



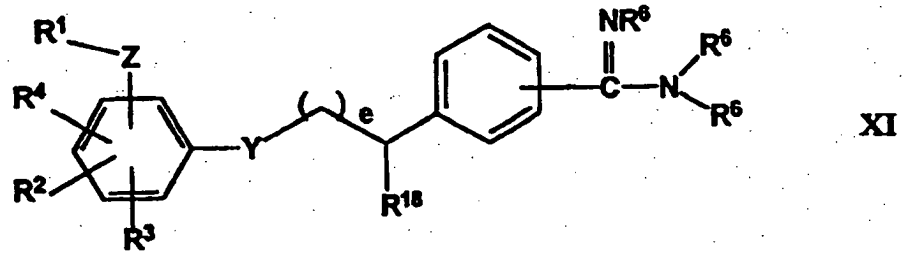
IX

oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon,
wobei:
Z, R^1, R^2, R^3, R^4, Y, R^6, R^9 und R^{10} wie oben für die Formeln I–III definiert sind,
R^{18} eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;
a von 1 bis 8 ist, vorausgesetzt, dass, wenn Y anders als -CHR^{10}- ist, dann a von 2 bis 8 ist;
b von 1 bis 8 ist; und
c von 1 bis 13 ist, vorausgesetzt, dass, wenn Y anders als -CHR^{10}- ist, dann e von 2 bis 13 ist.

[0016] Bevorzugte Verbindungen, die zum Gegenstand der Formel III gehören, schließen Verbindungen ein, die eine der Formeln X oder XI besitzen:



X



XI

oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon;
wobei:
Z, R^1, R^2, R^3, R^4, Y, R^6, R^9 und R^{10} wie oben für die Formeln I–III definiert sind;
R^{18} eines von Alkyl, Aralkyl, Aryl, C_{2-10} Hydroxyalkyl oder C_{2-10} Carboxyalkyl ist;
d von 1 bis 8 ist; und
e von 1 bis 8 ist.

[0017] Die Komponente -Z-R^1 der Formeln I–XI an den Benzolring in einer Position, die ortho-, meta- oder para- zu Y ist, angelagert ist.

[0018] Die Amidino-Komponente (-C(=NR^6)NR^6R^6) der Formeln III, X und XI kann in ortho-, meta- oder para-Positionen angelagert sein.

[0019] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche der Formeln I–XI, wobei Y eines von divalenter Sauerstoff (-O-) oder -NR^{10}- ist, und Z eines von -SO_2NR^{10}-, -SO_2O- oder -CH_2O-.

[0020] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche der Formeln I–XI, wobei R^1 eines von C_{1-12}Alkyl, C_{4-7}Cycloalkyl, C_{2-8}Alkenyl, C_{2-8}Alkynyl oder C_{6-14}Aryl, speziell C_{6-10} Aryl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist. Substituenten, die gegebenenfalls bei den R^1 Komponenten vorhanden sein können, schließen eine oder mehrere, bevorzugt eine oder zwei, Hydroxy, Nitro, Trifluoromethyl, Halogen, Alkoxy, Aminoalkoxy, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxy, Cyano, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkoxy, Mono(hydroxyalkyl)amino, Di(hydrocyalkyl)amino, Mono(carbocyalkyl)amino, Di(carbocyalkyl)Amino, Alkoxycarbonylamino, Alkoxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkynylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenylsulfonyl, Alkynylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, Alkyliminoamino, Formyliminoamino, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy ein. Ein weiterer Substituent bei den Aryl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Aralkyl-Komponenten von R^1 schließt eine oder mehrere, bevorzugt eine oder zwei, Alkyl-Komponenten ein. Bevorzugte Werte optionaler Substituenten bei R^1 schließen Hydro, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}Alkyl, C_{1-6}Alkoxy, C_{1-6}Aminoalkyl, C_{1-6}Aminoalkoxy, Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, Di(C_{1-4})alkylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}Hydroxyalkyl, C_{2-10}Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C_{2-10})carboxyalkyl)amino, C_{6-14}(C_{1-6})alkoxycarbonyl, C_{2-6}Alkynylcarbonyl, C_{1-6}Alkylsulonyl, C_{2-6}Alkenylsulfonyl, C_{2-6}Alkynylsulfonyl, C_{1-6}Alkylsulfinyl, C_{1-6}Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}Carboxyalkoxy, Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy und Perfluorethoxy ein.

[0021] Eine zusätzliche bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche Verbindungen der Formeln I–XI, wobei R^1 Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist. Bevorzugte R^1 Heteroarylgruppen schließen Pyridyl, Thienyl, Chromenyl, Benzoxazolyl, Quinazolinyl, Quinolinyl und Tetrahydroquinolinyl ein, wobei Pyridyl, Quinazolinyl, Quinolinyl und Tetrahydroquinolinyl am stärksten bevorzugt sind Wenn R^1 substituiertes Heteroaryl ist, schließen bevorzugte Verbindungen solche Verbindungen ein, die eine der Heteroarylgruppen, die als bevorzugt erwähnt wurden, besitzen, die eine oder mehrere, bevorzugt eine oder zwei, Substituenten, die in dem

vorangehenden Absatz aufgelistet sind, besitzen.

[0022] Verwendbare Werte von R^1 schließen Phenyl, Chlorphenyl, Jodphenyl, Dichlorphenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphenyl, Di(trifluormethyl)phenyl, Methylphenyl, t-Butylphenyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyphenyl, Aminophenyl, Methylaminophenyl, n-Butylaminophenyl, Amidinophenyl, Guanidinophenyl, Formyliminoaminophenyl, Acetimidoylaminophenyl, Methoxycarbonylphenyl, Ethoxycarbonylphenyl, Carboxymethoxyphenyl, Naphthyl, Hydroxynaphthyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, 2-Propylbutyl, Quinolinyl und Tetrahydroquinolinyl ein.

[0023] Die Gruppen R^2, R^3 und R^4 in den Formeln I–XI substituieren jedes der verbleibenden Wasserstoffatome an dem Benzolring, nachdem eine Anlagerung der -Z-R^1-Komponente ermöglicht wurde. Bevorzugte Verbindungen sind solche, bei denen R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{4-7}Cycloalkyl, C_{6-14}Aryl, speziell C_{6-10}Aryl, $C_{6-10}Ar(C_{1-4})$alkyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxymethyl, Alkoxycarbonylmethyl oder Cycloalkyloxycarbonyl sind Alternativ sind R^2 und R^3, wenn sie an benachbarte Kohlenstoffatome des Benzolrings angelagert sind, eines von -CH=CH-CH=CH- oder $-(CH_2)_q-$, wobei q von 2 bis 6 ist, wodurch ein fusionierter Ring gebildet wird Bevorzugte Werte von R^2, zusammen mit R^3, schließen -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ ein. Wenn R^2 und R^3 zusammen einen fusionierten Ring bilden, ist R^4 vorzugsweise Wasserstoff.

[0024] Verwendbare Werte von R^2, R^3 und R^4 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Methoxy, Ethoxy, Carboxamid, Nitro, Phenyl, Cyclopropyl, Hydroxy, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Benzyl ein. Verwendbare Werte von R^2, R^3 und R^4 schließen ebenfalls R^2 und R^3, die zusammen -CH=CH-CH=CH oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ bilden, und R^4, der Wasserstoff ist, ein.

[0025] Bevorzugte Werte von R^6 in den Formeln I–XI sind Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-6}Alkyl, C_{1-6} Alkoxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ ein, wobei R^w in jedem Fall bevorzugt eines von C_{1-4}Alkyl oder C_{4-7}Cycloalkyl ist. Geeignete Werte von R^6 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ und $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ ein. In den am stärksten bevorzugten Ausführungsformen, ist jeder R^6 Wasserstoff.

[0026] Bevorzugte Verbindungen schließen Verbindungen der Formeln I und II ein, wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, $C_{6-10}Ar(C_{1-6})$alkyl, C_{6-10}Aryl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-7}Carboxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammen $-(CH_2)_y-$ bilden, wobei y am stärksten bevorzugt 2 ist. Verwendbare Werte für R^7 und R^8 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl und 4-Carboxypropyl ein.

[0027] Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formeln I, IV, V und VI, wobei R^9 C_{1-10} Wasserstoff oder Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert durch eines, zwei oder drei von, bevorzugt eines von, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Carboalkoxy, Phenyl, Cyano, Trifluormethyl, Acetylamino, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl.

[0028] Geeignete Werte von R^9 schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, Carboxymethyl und Carboxyethyl ein.

[0029] Bevorzugte Werte von R^{10} in den Formeln I–XI schließen Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, $C_{6-10}Ar(C_{1-6})$alkyl, C_{6-10}Aryl, C_{2-10}Hydroxyalkyl, C_{2-10}Aminoalkyl, C_{2-7}Carboxyalkyl, Mono(C_{1-4} alkyl)amino(C_{1-8})alkyl und Di(C_{1-4}alkyl)Amino(C_{1-8})alkyl ein. Geeignete Werte von R^{10} schließen Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Aminoethyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl, 4-Carboxypropyl und 2-(Dimethylamino)ethyl ein.

[0030] Bevorzugte Werte von n in den Formeln I–III schließen von 1 bis 6, stärker bevorzugt von 1 bis 4 und am stärksten bevorzugt 1 oder 2 ein, mit der Bedingung, dass wenn W N ist und Y anders als $-CHR^{10}-$ ist, dann n nicht 1 ist. Bevorzugte Werte von m schließen von 1 bis 4, stärker bevorzugt 1, 2 oder 3 ein, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

[0031] Bevorzugte Werte von R^5 in Formel III schließen eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenetyl, C_{2-10}Carboxyalkyl und C_{2-10}Hydroxyalkyl ein. Speziell bevorzugte Werte sind Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-6}Hydroxyalkyl und C_{2-10}Carboxyalkyl. Geeignete Werte von R^5 schließen Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Carboxymethyl und Carboxyethyl ein.

[0032] Bevorzugte Werte von R' in Formel III schließen Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})Alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxymethyl und Alkoxy ein. Geeignete Werte von R' schließen Wasserstoff, Methyl, Methoxy und Trifluormethyl ein.

[0033] Bevorzugte Werte von "a" in den Formeln IV und VII schließen von 1 bis 6, stärker bevorzugt von 1 bis 4 und am meisten bevorzugt 1 oder 2 ein, mit der Bedingung, dass, wenn Y anders als -CHR^{10}- ist, dann n nicht 1 ist.

[0034] Bevorzugte Werte von "b" in den Formeln V und VIII schließen von 1 bis 6, bevorzugt von 1 bis 4, und am stärksten bevorzugt 1 oder 2, ein.

[0035] Bevorzugte Werte von "c" in den Formeln VI und IX schließen von 1 bis 8, stärker bevorzugt von 1 bis 6, und am stärksten bevorzugt 1, 2, 3 oder 4, ein.

[0036] Bevorzugte Werte von "d" und "e" in den Formeln V und XI schließen von 1 bis 6, bevorzugt von 1 bis 4, und am stärksten bevorzugt 1 oder 2, ein.

[0037] Bevorzugte Verbindungen der Formeln VI, IX und XI sind solche, bei denen R^{18} unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{6-10}Ar(C_{1-6})alkyl, C_{6-10}Aryl, C_{2-10}Hydroxyalkyl und C_{2-7}Carboxyalkyl ist. Verwendbare Werte von R^{18} schließen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 2-Carboxymethyl, 3-Carboxyethyl und 4-Carboxypropyl ein. Am stärksten bevorzugte Verbindungen sind solche, in denen R^{18} Wasserstoff ist.

[0038] Spezifische Verbindungen, welche zum Gegenstand der Erfindung gehören, schließen die folgenden Beispiele ein:
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(1-acetimidoylpiperidin-4-yl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-(1-acetimidoyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzoldiessigsäuresalz;
N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]-N-[2-[[4-(1-acetimidoyl)amino]butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamiddihydrochlorid;
N-Benzyl-N-[[[3-(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methylamino]phenyl]benzolsulfonamide;
3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[(3-(N-hydroxy)amidinophenyl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chlor-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidhydrochlorid;
2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid;
1-(5-(N,N-dimethylamino)naphtalensulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-3-yl]methoxy]-5-methoxyphenylesterhydrochlorid;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]naphthalen-3-ylesteressigsäuresalz;
3-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-1[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]benzolessigsäuresalz;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(4-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]phenylesterhydrochlorid;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[5-amidinopentyloxy]-5-methylphenylesteressigsäuresalz;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[3-amidinopropoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid; und
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[3-(N-methylamidino)phenyl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid.

[0039] Es soll ebenfalls verstanden werden, dass es für die vorliegende Erfindung in Betracht kommt, sowohl Stereoisomere als auch optische Isomere einzuschließen, z. B. sowohl Mischungen aus Enantiomeren als auch einzelne Enantiomere und Diastereomere, welche als eine Konsequenz der strukturelle Asymmetrie in ausgewählten Verbindungen der vorliegenden Serien auftreten.

[0040] Die Verbindungen der Formeln I–XI können ebenfalls solvatisiert, speziell hydriert, vorliegen. Die Hydration kann während der Herstellung der Verbindungen oder Zusammensetzungen, welche die Verbindungen umfassen, stattfinden oder die Hydrierung kann im Zeitverlauf auf Grund der hygroskopischen Natur der Verbindungen stattfinden.

[0041] Der Begriff "Aryl", wie er hierin selbst oder als Teil einer anderen Gruppe angewendet wird, betrifft monocyklische oder bicyklische aromatische Gruppen, die von 6 bis 12 Kohlenstoffe in dem Ringanteil enthalten, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffe in dem Ringanteil, wie Phenyl, Naphtyl oder Tetrahydronaphtyl.

[0042] Der Begriff "Heteroaryl", wie er hierin angewendet wird, betrifft Gruppen, die 5 bis 14 Ringatome besitzen; 6, 10 oder 14 π Elektronen verteilen sich in einer cyklischen Anordnung; und die Kohlenstoffatome und 1, 2 oder 3 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthalten (wobei Beispiele von Heteroarylgruppen sind: Thienyl, Benzo[b]thienyl, Naphtho[2,3-b]thienyl, Thianthrenyl, Furyl, Pyranyl, Isobenzofuranyl, Benzoxazolyl, Chromenyl, Xanthenyl, Phenoxathiinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolizinyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, 4H-Quinolizinyl, Isoquinolyl, Quinolinyl, Tetrahydroquinolinyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Quinazolinyl, Cinnolinyl, Pteridinyl, 4aH-Carbazolyl, Carbazolyl, β-Carbolinyl, Phenanthridinyl, Acridinyl, Perimidinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Isothiazolyl, Phenothiazinyl, Isoxazo-lyl, Furazanyl und Phenoxazinyl-Gruppen).

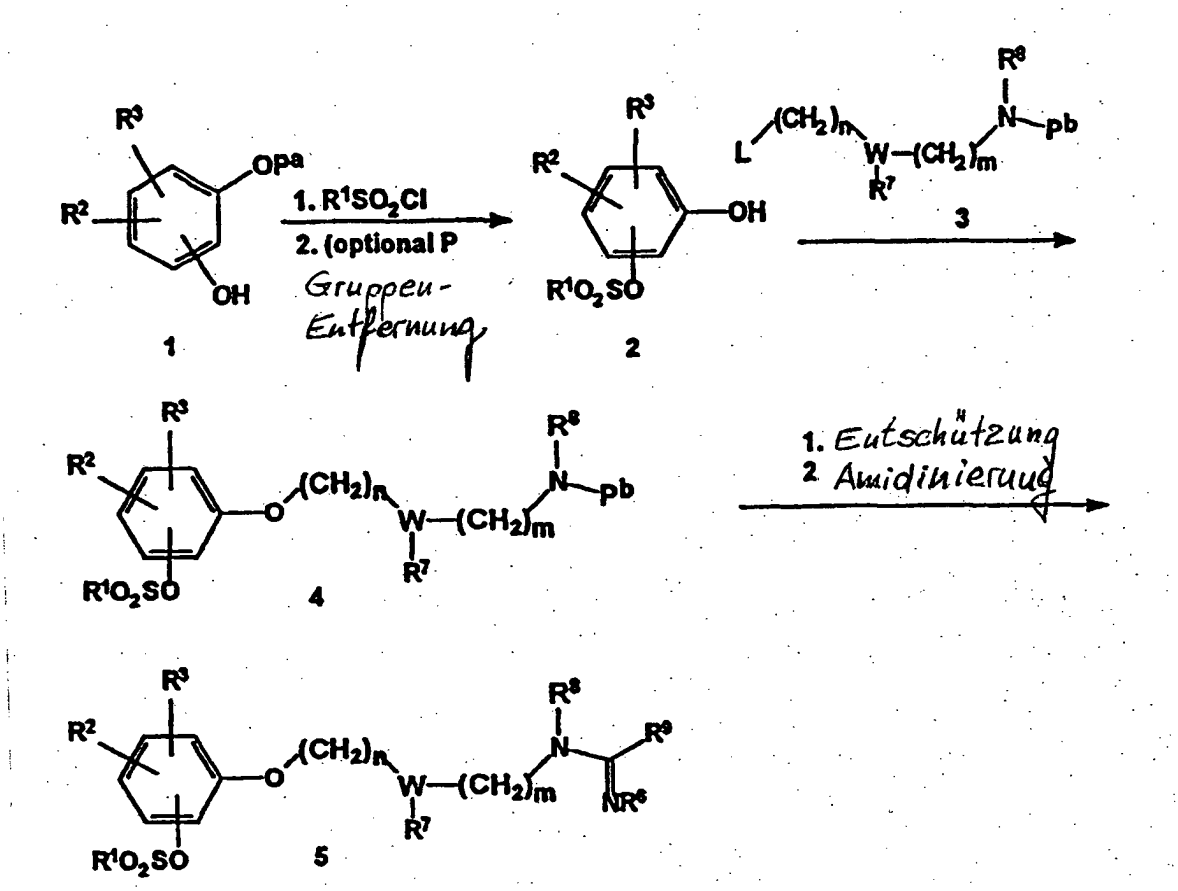
[0043] Der Begriff "Araalkyl" oder "Arylalkyl", wie er hierin selbst oder als Teil einer anderen Gruppe angewendet wird, betrifft C_{1-6}Alkylgruppen, die einen Arylsubstituenten besitzen, wie Benzyl, Phenylethyl oder 2-Naphtylmethyl.

[0044] Der Begriff "Cycloalkyl", wie er hierin selbst oder als Teil einer anderen Gruppe angewendet wird, betrifft Cycloalkylgruppen, die 3 bis 9 Kohlenstoffatome enthalten, bevorzugt 4 bis 7 Kohlenstoffatome. Typische Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Cyclononyl.

[0045] Der Begriff "Halogen" oder "Halo", wie er hierin selbst oder als Teil einer anderen Gruppe angewendet wird, betrifft Chlor, Brom, Fluor, Iod, wobei Chlor bevorzugt ist.

[0046] Das Schema Ia stellt die Zubereitung von Verbindungen der Beispiele 1, 5, 8, 9, 11 und 12 dar, ist jedoch nicht hierauf begrenzt.

Schema Ia



[0047] Jeder von R^1 bis einschließlich R^3, R^6 bis einschließlich R^9, n und m ist wie oben definiert; P^a ist eine Hydroxyl-Schutzgruppe oder Wasserstoff und P^b ist eine Amino-Schutzgruppe.

[0048] Phenole 1 (wobei P H ist) werden zu Monosulfaten 2 durch Behandlung mit passenden Sulfonylchlo-

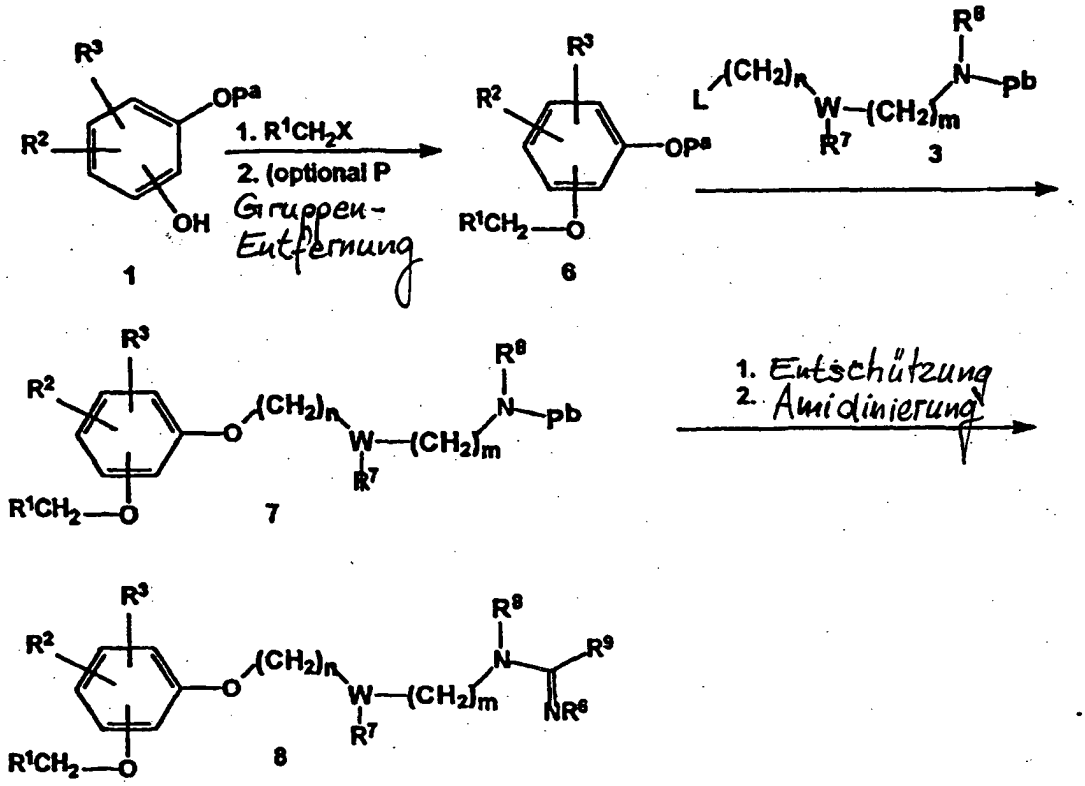
riden umgewandelt. Bevorzugte Bedingungen schließen das Behandeln von Phenol 1 mit einem Sulfonylchlorid in einem Zwei-Phasen-System, zusammengesetzt aus Ether und einer wässrigen Phase, gesättigt mit $NaHCO_3$, ein. Alternativ kann die Reaktion bewirkt werden, indem zuerst ein Endprotonisieren von 1 mit einer starken Base, am meisten bevorzugt NaH, in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie DMF oder Tetrahydrofuran erfolgt, gefolgt von einem Behandeln des entprotonisierten Phenols mit dem Sulfonylchlorid Weiterhin alternativ kann Phenol 1 in einem typischen organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, in 2 umgewandelt werden, durch Behandeln des Phenols mit Sulfonylchlorid in der Gegenwart einer Aminbase, wie N-Methylmorpholin.

[0049] Die Phenole 1 können mit einer Vielzahl von Schutzgruppen, die im Stand der Technik bekannt sind, wie Ester und Benzylether, mono-geschützt werden (P^a ist eine Schutzgruppe) (Green, T. W. & Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley und Sons, Inc., New York (1991)). Die Entschützung ("deprotection") der Hydroxylgruppen wird routinemäßig durch Verwenden von Reaktionsbedingungen, die im Stand der Technik gut bekannt sind, erreicht. Zum Bespiel kann die Entschützung von Benzylethern durch katalytische Hydrierung unter Verwenden von Paladium auf Kohlenstoff als Katalysator in Lösungsmitteln, wie Ethanol oder oder Tetrahydrofuran bewirkt werden. Die Entschützung eines Acetats wird durch basische Hydrolyse erreicht, am stärksten bevorzugt mit Natriumhydroxid in wässrigem Tetrahydrofuran.

[0050] Die Phenole 2 werden mit 3 (für L = OH) unter Verwenden einer Mitsunobu-Kopplungs-Vorgehensweise (Mitsunobu, O., Synthesis 1 (1981)) gekoppelt, um 4 bereitzustellen. Bevorzugte Kopplungsbedingungen schließen das Verwenden von einem Trialkylphosphin oder Triarylphosphin, wie Triphenylphosphin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrafuran oder Methylenchlorid, und einem Dialkylazodicarboxylat, wie Diethylazodicarboxylat, ein. In einigen Fällen ist es vorteilhaft, eine Aminbase, wie N-Methylmorpholin, hinzuzufügen. Der Amin-Terminus von 3 wird mit einer Schutzgruppe P^b geschützt, die leicht von 4 entfernt werden kann. Amino-schützende Gruppen sind im Stand der Technik gut bekannt (Green, T. W. & Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley und Sons, Inc., New York (1991)). Die Entschützung der Aminogruppe wird durch Anwendung von Reaktionsbedingungen, die im Stand der Technik gut bekannt sind, bewirkt. Zum Beispiel kann das t-Butoxycarbonyl (BOC) entfernt werden, indem es einem stark sauren Medium, wie Hydrogenchlorid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, oder einem gemischten Trifluoressigsäure/Methylenchlorid-Lösungsmittelsystem ausgesetzt wird Benzyloxycarborryl (CBz)-Gruppen können durch Wasserstoff unter Verwenden von Paladium auf Carbon als Katalysator in Lösungsmitteln, wie Ethanol oder Tetrahydrofuran, entfernt werden. Das sich ergebende Amin wird dann in Amidin 5 umgewandelt, in einer Weise, die gleich zu der von Nagahara et al., J. Med Chem. 37(8): 1200–1207 (1994) beschriebenen Vorgehensweise ist, wobei das Amin mit einem passenden Imidat in Gegenwart einer Base, wie N,N-Diisopropylethylamin in einem passenden Lösungsmittel, wie DMF, behandelt wird Alternativ wird das Amin mit einem passenden Imidat in der Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxid, in einem passenden Lösungsmittel, wie Methanol, behandelt.

[0051] Schema Ib stellt die Zubereitung von Verbindungen der Beispiele 2 und 13 dar, ist jedoch nicht hierauf beschränkt.

Schema Ib

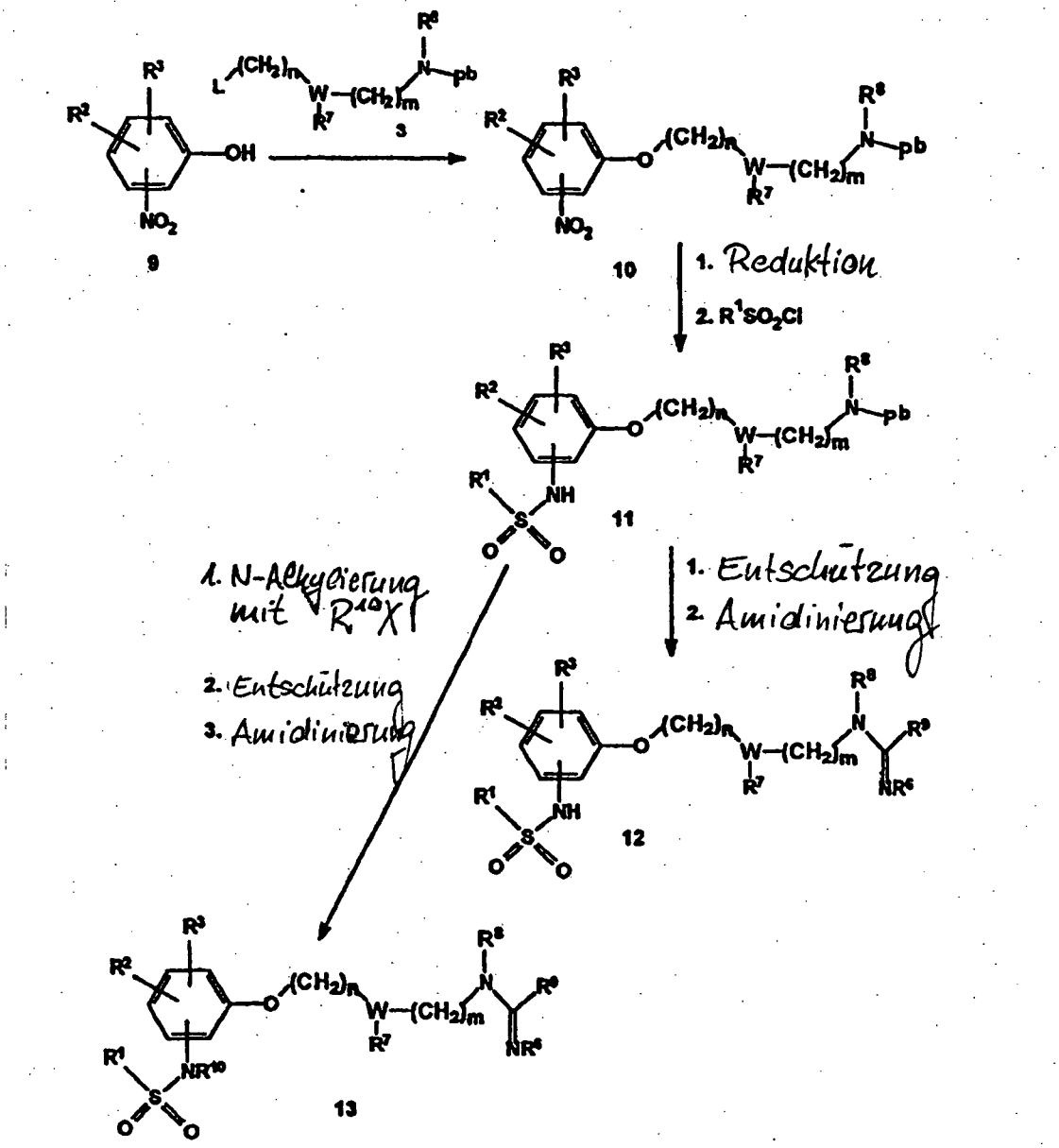


R^1–R^3, R^6–R^8, n, m, P^a und P^b sind jedes wie oben definiert.

[0052] Die Arylether 8 werden auf eine Art synthetisiert, die der Synthese von 5 analog ist. Phenol 1 (P ist H) wird durch Behandeln von 1 mit einer starken Base, bevorzugt NaH, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, gefolgt von der Zugabe einer reaktiven Alkyl- oder Benzylverbindung, R^1CH_2X (wobei X eine reaktive funktionale Gruppe ist, wie Iodid, Chlorid, Bromid oder Alkylsulfonat) in das Derivat 6 umgewandelt. Alternativ kann die Mitsunobu Reaktion mit einem passenden R^1CH_2X(X = OH) unter Verwenden der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen verwendet werden. Die Verwendung geeigneter Alkoholschutzgruppen (P^a), wie Ester, zum Unterdrücken einer Über-Alkylierung, ist im Stand der Technik gut bekannt (Green, T. W. & Wuts, P. GM, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, John Wiley und Sons, Inc., New York (1991)). Die Schutzgruppe kann dann unter Verwenden von gut bekannten Techniken entfernt werden, zum Beispiel durch die Hydrolyse mit wässrigem NaOH, wenn eine Ester-Schutzgruppe angewendet wird Phenol 6 wird dann in Amidin 8 unter Verwenden der für die Bildung von 5 beschriebenen Bedingungen, umgewandelt.

[0053] Schema II stellt die Zubereitung von Verbindungen der Beispiele 3, 9 und 10 dar, ist jedoch nicht hierauf beschränkt.

Schema II



R^1–R^3, R^6–R^{10}, n, m, P^a und P^b sind wie oben definiert.

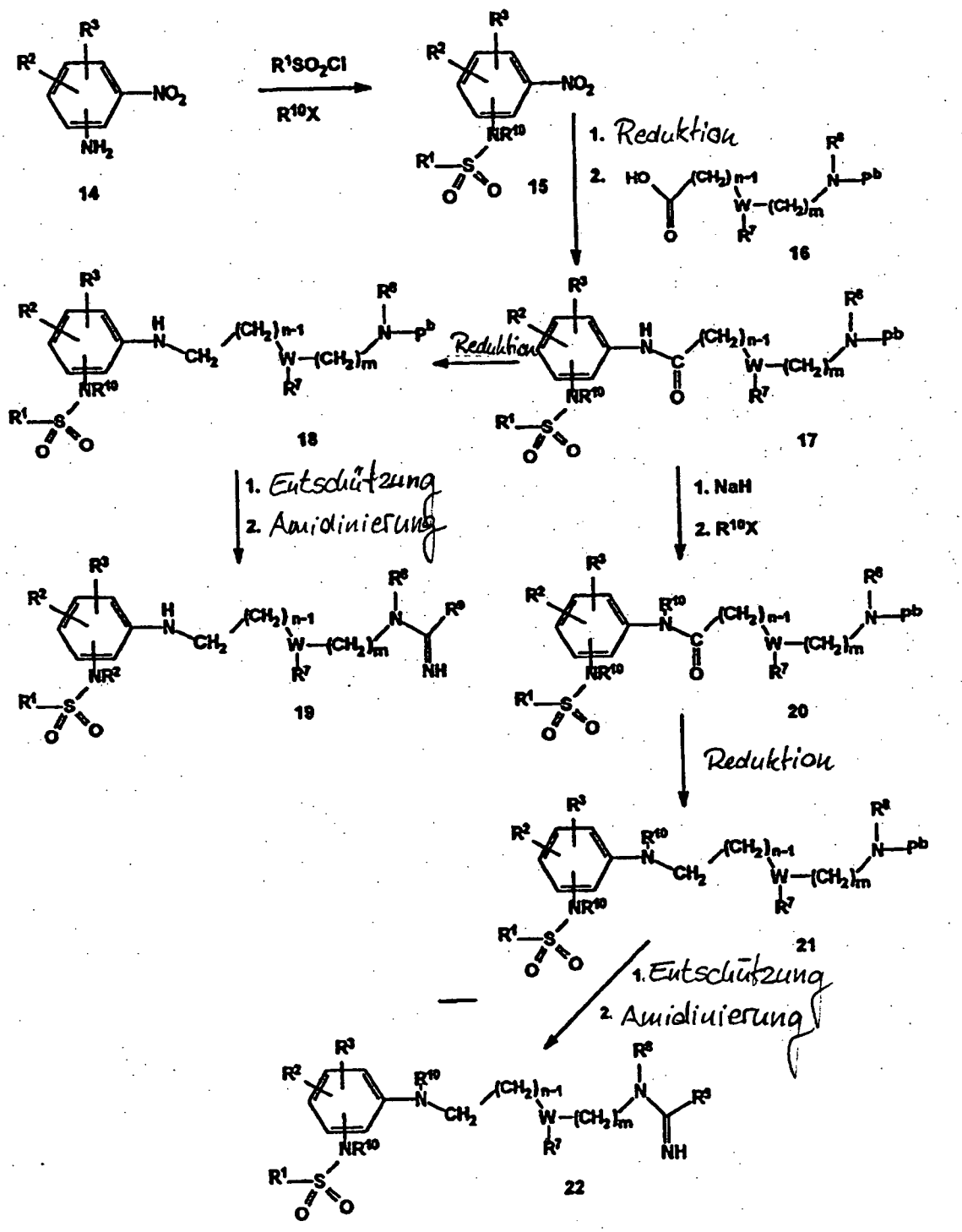
[0054] Gemäß dem Schema II, kann ein Nitrophenol 9 durch Standardtechniken an die Verbindung 3 gekoppelt werden. Bevorzugt wird die Reaktion durch die Mitsunobu Reaktion (wobei L OH ist) bewirkt. Alternativ kann 9 mit einer Base, wie NaH, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF oder THF, gefolgt von der Zugabe von 3 (wobei L eine reaktive Gruppe, wie Cl, Br, I oder Alkylsulfonat ist), behandelt werden. Die Nitrogruppe wird danach reduziert, zum Beispiel durch katalytische Reduktion unter Verwenden von Palladium auf Kohlenstoff in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol oder Tetrahydrofuran. Das sich ergebende Produkt wird dann mit einem passenden Sulfonylchlorid (R^1SO_2Cl)behandelt, um 11 bereitzustellen. Das Entfernen der Amin-Schutzgruppe P^b wird durch Techniken erreicht, die im Stand der Technik bekannt sind Zum Beispiel wird t-Butoxycarbonyl (BOC) entfernt, indem es einem stark sauren Medium, wie Hydrogenchlorid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, ausgesetzt wird Benzyloxycarbonyl (CBz)-Gruppen werden durch katalytischen Wasserstoff unter Verwenden von Palladium auf Kohlenstoff als Katalysator in Lösungsmitteln, wie Ethanol oder Tetrahydrofuran, entfernt.

[0055] Das sich ergebende Amin wird dann in Amidine 12 umgewandelt, in einer Weise, die der von Nagahara et al, J. Med. Chem. 37(8): 1200–1207 (1994) beschriebenen Vorgehensweise gleich ist, wobei das Amin mir einem passenden Imidat in der Gegenwart einer Base, wie N,N-Diisopropylethylamin, in einem passenden Lösungsmittel, wie DMF, behandelt wird Alternativ wird das Amin mit einem passenden Imidat in der Gegenwart

einer Base, wie Natriumhydroxid als Base in einem passenden Lösungsmittel, wie Methanol, behandelt. N-substituiertes Sulfonamid-Derivat 13 wird durch Alkylierung von 11 erhalten, unter Anwenden eines geeigneten Alkylierungswirkstoffs ($R^{10}X$) in der Gegenwart einer Base, am stärksten bevorzugt Cs_2CO_3, unter Verwenden eines polaren Lösungsmittels, wie DMF. Die Entschützung und Amidinierung werden dann in einer Weise ausgeführt, die der Umwandlung von 11 in 12 gleich ist.

[0056] Schema III stellt die Zubereitung von Verbindungen des Beispiels 4 dar, ist jedoch nicht hierauf beschränkt.

Schema III

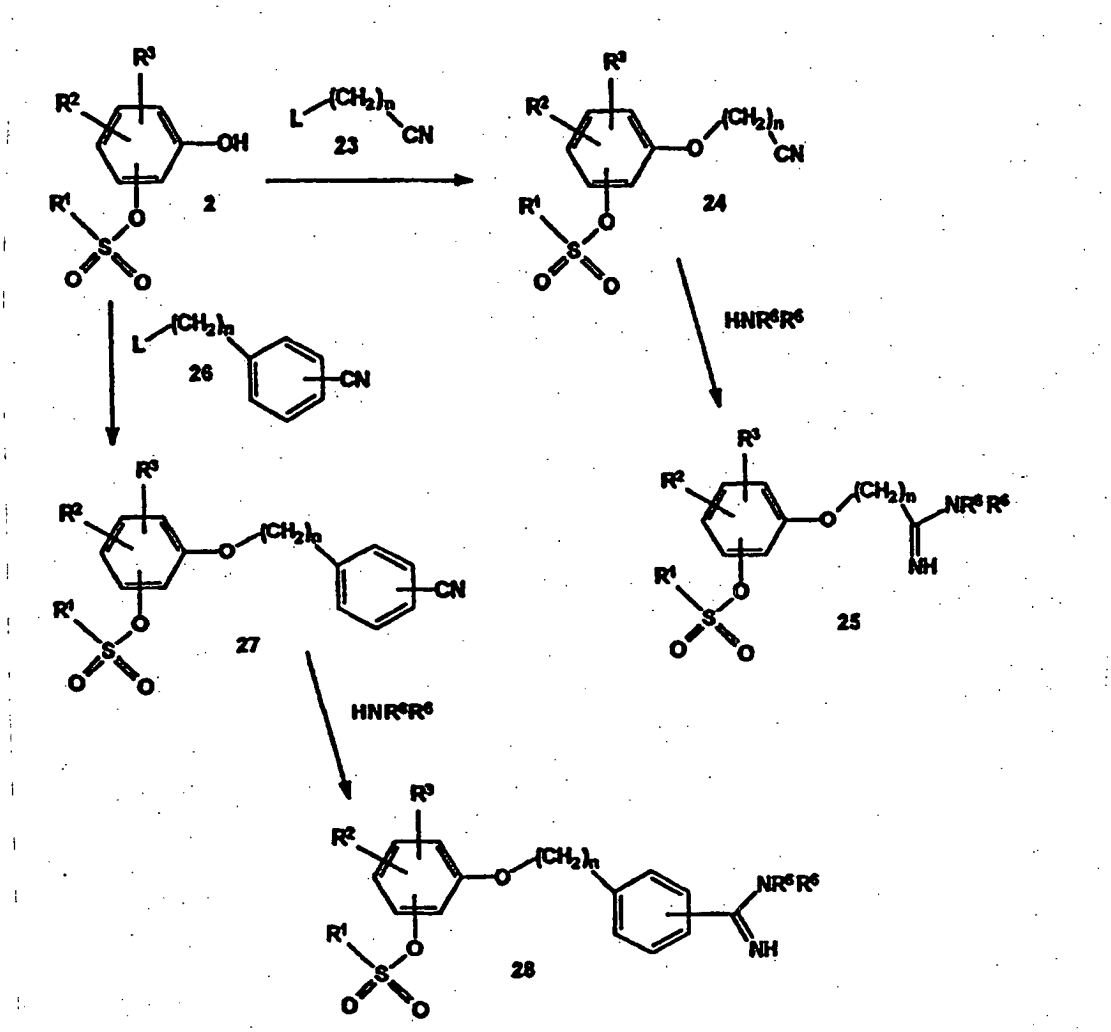


R^1–R^3, R^7–R^{10}, n, m und P^b sind jedes wie oben definiert.

[0057] Gemäß Schema III, wird Nitroanilin 14 zu einem Sulfonamid durch Behandlung mit einem passenden Sulfonylchlorid R^1SO_2Cl in der Gegenwart einer schwachen Base, wie N-Methylmorpholin, umgewandelt. Der sich ergebende Sulfonamidstickstoff wird mit einem geeigneten Alkylierungswirkstoff ($R^{10}X$) in der Gegenwart einer Base, bevorzugt einem Alkalimetallcarbonat, wie Cs_2CO_3 oder K_2CO_3, unter Verwenden eines polaren Lösungsmittels, wie DMF, alkyliert, um das Zwischenprodukt 15 bereitzustellen. Nach der Reduktion der Stickstoffgruppe, wird das sich ergebende Anilin an eine Carbonsäure 16 gekoppelt, um das Amid 17 bereitzustellen. Die Amid-Kopplung kann unter Verwenden einer beliebigen Anzahl herkömmlicher Peptid-Kopplungs-Reagenzien durchgeführt werden. Bevorzugt wird eines von 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder Castro's Reagenz (BOP) angewendet (B. Castro et al, Tetrahedron Lett.: 1219 (1975)). Alternativ kann 17 durch Kopplung des Anilin mit dem entsprechenden Säurechlorid der Säure 16 in der Gegenwart eines Säure-Radikalfängers ("acid scavenger"), wie N-Methylmorpholin, gebildet werden. Das Amid 17 wird in Amin 18 durch Reduktion der Amid-Funktionalität mit einem passenden Hydrid-Reagenz, bevorzugt einem Boran-THF-Komplex oder Chlortrimethylsilan und Lithiumborhydrid, umgewandelt. Diese Reaktion findet in einem geeignetem polaren Lösungsmittel, wie THF, statt. Das Entfernen der Amin-Schutzgruppe P^b und die Bildung des Amidins, wie in Schema II beschrieben, stellt die gewünschte Verbindung 19 bereit. Alternativ kann der Amidstickstoff unter Verwenden einer starken Base, wie Natriumhydrid, in einem geeigneten polaren Lösungsmittel, wie DMF, gefolgt von einer Behandlung mit einem alkylierenden Wirkstoff ($R^{10}X$) alkyliert werden, um das Zwischenprodukt 20 zu erzielen. Die Reduktion des Amids, wie sie bei der Bildung von 18 durchgeführt wird, um 21 zu ergeben, gefolgt von der Entschützung und Amidinierung, wie vorstehend beschrieben, stellt die analoge Verbindung 22 bereit.

[0058] Schema IV stellt die Zubereitung von Verbindungen der Beispiele 6, 7, 14, 15, 16, 17 und 18 dar, ist jedoch nicht hierauf beschränkt.

Schema IV



R^1–R^3, R^6 und n sind jedes wie oben definiert.

[0059] Die Monosulfonate 2 werden in Cyano-Derivate 24 umgewandet, indem 2 einer Base, am stärksten bevorzugt Natriumhydrid, in einem geeignetem Lösungsmittel, wie DMF, ausgesetzt wird, gefolgt von der Zugabe von 23, wobei L eine reaktive Gruppe ist, wie Iodid, Chlorid, Bromid, Alkylsulfonat oder Arylsulfonat. Alternativ kann die Mitsunobu Reaktion mit einem passenden Alkohol 23, wobei L = OH ist, verwendet werden. Das Nitril wird Bedinungen unterworfen, die zur Amidino-Bildung führen, wie solche, die von Nagahara et al, J. Med. Chem. 37(8): 1200.1207 (1994) beschrieben wurden, wobei das Nitril zuerst einer starken Base, bevorzugt Hydrogenchlorid, in einem geeigneten alkoholischen Lösungsmittel, bevorzugt Methanol oder Ethanol, ausgesetzt wird, welches das Nitril in ein Imidat umwandelt. Einer kurzen Isolierung folgend, wird das Imidat mit einem passenden Amin HNR^6R^6 behandelt, um die Bildung von 25 zu bewirken. Auf die gleiche Weise werden Benzamidine 28 aus 2 zubereitet unter Verwenden passender Benzonitril-Derivate 26.

[0060] Es soll verstanden werden, dass in jedem der oben erwähnten Schemata ein zusätzlicher Substituent, R^4, an dem Phenylring des Ausgangsmaterials vorhanden sein kann.

[0061] Für die medizinische Verwendung sind pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze ("acid addition salts") solche Salze, bei denen das Anion nicht signifikant zu der Toxizität oder pharmakologischen Aktivität des organischen Kations beiträgt, bevorzugt. Die Säureadditionssalze werden entweder durch Reaktion einer organischen Base der Formeln I–XI mit einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt durch den Kontakt in Lösung, oder durch beliebige Standardverfahren, die in der Literatur, die für jeden Fachmann erhältlich ist, detailliert beschrieben werden, erhalten. Beispiele für verwendbare organische Basen sind Carbonsäu-

ren, wie Maleinsäure, Essigsäure, Weinsäure, Propionsäure, Fumarsäure, Isethionsäure, Bernsteinsäure, Cyclaminsäure, Pivalinsäure und dergleichen; verwendbare anorganische Säuren sind Hydrohalidsäuren, wie HCl, HBr, HI; Schwefelsäure; Phosphorsäure und dergleichen. Bevorzugte Säuren zur Bildung von Säureadditionssalzen schließen HCl und Essigsäure ein.

[0062] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stellen eine neue Klasse potenter Inhibitoren von Metallo- Säure- Thiol- und Serin-Proteasen dar. Beispiele von Serin-Proteasen, welche durch Verbindungen inhibiert werden, die zum Gegenstand der Erfindung gehören, schließen die Leukozyten neutrophile Elastase ein, ein proteolytisches Enzym, das in die Pathogenese von Emphysen in Verbindung gebracht wird; Chymotrypsin und Trypsin, Verdauungsenzyme; Pankreas-Elastase und Cathepsin G ein, eine Chymotrypsin-ähnliche Protease, die ebenfalls mit Leukozyten assoziiert ist; Thrombin und Faktor Xa, proteolytische Enzyme in dem Blutgerinnungsweg ein. Die Inhibierung von Thermolysin, einer Metalloprotease, und Pepsin, einer sauren Protease, sind ebenfalls von den Verwendungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit umfaßt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise angewendet, um Trypsin-ähnliche Proteasen zu inhibieren.

[0063] Eine Zielanwendung ("end use application") der Verbindungen, die Chymotrypsin und Trypsin inhibieren, ist die Behandlung von einer Bauchspeicheldrüsenentzündung. Für ihre Zielanwendung können die Wirksamkeit und andere biochemische Parameter der Enzyminhibierenden Eigenschaften der Verbindungen der vorliegenden Erfindung leicht durch biochemische Standardverfahren, die im Stand der Technik gut bekannt sind, bestimmt werden. Die tatsächlichen Dosis-Bereiche für ihre spezifische Zielanwendung wird selbstverständlich von der Natur und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes des Patienten oder Tieres, der/das zu behandeln ist, abhängen, wie er von dem behandelnden Arzt zu bestimmen ist. Es wird erwartet, dass ein nützlicher Dosis-Bereich ungefähr 0,01 bis 10 mg pro kg pro Tag für einen wirksamen therapeutischen Effekt betragen wird.

[0064] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die durch ihre Fähigkeit, entweder den Faktor Xa oder Thrombin zu inhibieren, unterschieden werden, können für eine Anzahl therapeutischer Zwecke angewendet werden. Wie Faktor Xa- oder Thrombin-Inhibitoren, Verbindungen der vorliegenden Erfindung, inhibieren die Thrombin-Herstellung. Daher sind diese Verbindungen für die Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, die durch eine annormale Venen- oder Arterien-Thrombose gekennzeichnet sind, die etnweder eine Thrombin-Herstellung oder -Wirkung einschließen, nützlich. Diese Zustände schließen ein, sind jedoch nicht hierauf beschränkt, tiefe Beinvenenthrombose; disseminierte intravaskuläre Coagulopathie, welche während eines septischen Schocks stattfindet, Virusinfektionen und Krebs; Herzinfarkt; Apoplexie; Coronararterien-Bypass; Hüftoperation; und Thrombosebildung, die entweder aus einer Thrombolysetherapie oder aus einer percutanen transluminalen Koronarangioplastie ("percutaneous transluminal coronary angioplasty") (PCTA) resultiert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls als Anti-Gerinnungsmittel in extrakorporalen Blutkreisläufen verwendet werden.

[0065] Auf Grund der Wirkungen sowohl von dem Faktor Xa als auch von Thrombin auf einen Wirt von Zelltypen, wie glatte Muskelzellen, Endothelialzellen und Neutrophilen, finden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zusätzliche Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe von posttraumatischer Lungeninsuffizienz, Entzündungsreaktionen, wie Ödeme; Reperfusions-Schaden („reperfusion damage"); Artheriosklerose und Restenosis, die einer Verletzung, wie einer Ballon-Angioplastie ("balloon angioplasty"), folgt, Gefäßektomie ("atherectomy") und einer Arterien-Stent-Einbringung ("arterial stent placement").

[0066] Die Verbindungen der vorliegenden Verbindung können sowohl in der Behandlung von Neoplasie ("neoplasia") und Metastasen als auch von neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer Erkrankung und Parkinsonerkrankung, nützlich sein.

[0067] Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Thrombin- oder als Faktor Xa-Inhibitoren angewendet werden, können sie in einer effektiven Menge innerhalb des Dosierungsbereichs von ca. 0,1 bis ca. 500 mg/kg, bevorzugt zwischen 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, in einer Einzelkur oder aufgeteilt in 2 bis 4 Tagesdosen.

[0068] Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Inhibitoren von Thrombin angewendet werden, können sie in Kombination mit Thrombolyse-Wirkstoffen, wie einem Gewebsplasminogenaktivator, einer Streptokinase und einer Urokinase, verwendet werden. Zusätzlich können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit anderen anti-thrombotischen Arzneimitteln oder Anti-Gerinnungsarzneimitteln, wie, jedoch nicht hierauf beschränkt, Fibrinogen-Antagonisten und Thromboxanrezeptor-Antagonisten.

[0069] Die humane Leukozyten-Elastase wird durch polymorphonukleare Leukozyten an der Stelle einer Entzündung freigesetzt, und ist daher eine entscheidende Ursache für eine Anzahl von Krankheitszuständen. Daher wird von den Verbindungen der vorliegenden Erfindung erwartet, dass sie eine Anti-Entzündungswirkung besitzen, die nützlich ist in der Behandlung von Gicht, rheumatoider Arthritis oder anderen Entzündungserkrankungen und in der Behandlung von Emphysem. Cathepsin G ist ebenfalls mit Erkrankungszuständen von Arthritis, Gicht und Emphysem und zusätzlich von Glomerulonephritis und Lungen-Befall ("lang. infestations"), die durch eine Infektion in der Lunge verursacht werden, in Verbindung gebracht worden. In ihrer Zielanwendung können die Enzym-inhibitorischen Eigenschaften der Verbindungen der Formeln I–XI leicht durch biochemische Standardtechniken, die im Stand der Technik gut bekannt sind, ermittelt werden.

[0070] Die neutrophilen Elastase-inhibitorischen Eigenschaften der Verbindungen, die Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind, werden durch das folgende Verfahren bestimmt. Die neutrophile Elastase wird durch die Vorgehensweise, die von Baugh et al., Biochemistry 15: 836 (1979) beschrieben wird, zubereitet. Es werden Enzym Assays im wesentlichen gemäß der Vorgehensweise, offenbart durch Nakajima et al, Biol. Chem. 254: 4027 (1979) durchgeführt, in Assay-Mischungen, die 0,10 M Hepes (N-2-Hydroxyethylpiperizin-N'-2-ethansulfonsäure)-Puffer, pH 7,5; 0,5 M NaCl; 10%iges Dimethylsulfoxid; und $1{,}50 \times 10^{-4}$ M MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilid als Substrat enthalten. Die Inhibitoren werden durch ein vergleichende enzymatische Aktivität, gemessen in der Gegenwart und der Abwesenheit eines Inhibitors, bewertet.

[0071] Die Cathepsin G inhibitorischen Eigenschaften der Verbindungen, die Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind, werden durch das folgende Verfahren bestimmt. Eine Zubereitung von teilweise aufgereinigten humanem Cathepsin G wird durch die Vorgehensweise von Baugh et al, Biochemistry 15: 836 (1979), erhalten. Leukozytenkörnchen sind die Hauptquelle für die Zubereitung von Leukozyten-Elastase und Cathepsin G (Chymotrypsin-ähnliche Aktivität). Die Leukozyten werden lysiert und die Körnchen werden isoliert. Die Leukozyten-Körnchen werden mit 0,20 M Natriumacetat, pH 4,0, extrahiert und die Extrakte werden gegen 0,05 M Tris-Puffer pH 8,0, enthaltend 0,05 M NaCl, über Nacht bei 4°C dialysiert. Während der Dialyse präzipitiert eine Proteinfraktion, die durch Zentrifugation isoliert wird. Diese Fraktion enthält den größten Anteil der Chymotrypsin-ähnlichen Aktivität der Leukozyten-Körnchen. Für jedes Enzym werden spezifische Substrate zubereitet, und zwar MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-Nitroanilid und Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-Nitroanilid. Das letztgenannte wird durch die Leukozyten-Elastase nicht hydrolisiert. Die Enzym-Zusammensetzungen werden in 2,00 ml 0,10 M Hepes-Puffer, pH 7,5, enthaltend 0,05 M NaCl, 10%iges Dimethylsulfoxid und 0,0020 M Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-Nitroanilid als Substrat untersucht. Die Hydrolyse des p-Nitroanilid-Substrats wird bei 405 nm und bei 25°C aufgezeichnet.

[0072] Nützliche Dosis-Bereiche für die Anwendung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als neutrophile Elastase-Inhibitoren und als Carhepsin G-Inhibitoren wird selbstverständlich von der Natur und Ernsthaftigkeit des Erkrankungszustandes abhängen, wie sie von dem behandelnden Arzt bestimmt wird, wobei der Bereich von 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag für die vorgenannten Erkrankungszustände nützlich sein wird.

[0073] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die eine Urokinase oder einen Plasminogen-Aktivator inhibieren, sind potentiell nützlich zur Behandlung von Erkrankungszuständen mit überschüssigem Zellwachstum. Als solche können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ebenfalls nützlich sein in der Behandlung von gutartiger Prostata-Hypertrophie und Prostata-Karzinom, der Behandlung von Psoriasis und in ihrer Verwendung als Abortivom (Abtreibungsmittel). Für ihre Zielanwendung, können die Wirksamkeit und andere biochemische Parameter der Enzym-inhibierenden Eigenschaften der Verbindungen der vorliegenden Erfindung leicht durch biochemische Standardverfahren, die im Stand der Technik gut bekannt sind, ermittelt werden. Die tatsächlichen Dosis-Bereiche für ihre spezifische Zielanwendung werden selbstverständlich von der Natur und der Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes des zu behandelnden Patienten oder Tieres abhängig, wie er von dem behandelnden Arzt bestimmt wird. Es wird erwartet, dass der allgemeine Dosis-Bereich für die Zielanwendung bei ca. 0,01 bis 10 mg/kg pro Tag für eine effektive therapeutische Wirkung liegen wird.

[0074] Zusätzliche Verwendungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die Analyse von herkömmlichen Reagenz-Enzymen für eine wirksame Ortskonzentrarion ein. Zum Beispiel wird Chymotrypsin als ein Standardreagenz zur Verwendung in der klinischen Quantifizierung der Chymotrypsin-Aktivität in pangreatischen Körpersäften und Fäkalien zugesetzt. Solche Assays sind für gastrointestinale und pankreatische Erkrankungen diagnostisch. Die Pankreas-Elastase wird ebenfalls herkömmlich als ein Reagenz zur Quantifizierung von α_1-Antitrypsin im Plasma zugesetzt. Plasma α_1-Antitrypsin erhöht sich in seiner Konzentration während des Verlaufs einiger Entzündungserkrankungen und α_1-Antitrypsin-Mängel sind mit einem erhöhten Auftreten von Lungenerkrankungen assoziiert. Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls ver-

wendet werden, um die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieses Assays durch titrametrische Standadisierung der herkömmlichen Elastase, die als Reagenz zugesetzt wird, zu erhöhen. Siehe U.S. Patent Nr. 4,499,082.

[0075] Die Proteaseaktivität in einigen Proteinextrakten während der Aufreinigung einziger Proteine ist ein wiederkehrendes Problem, welches die Ergebnisse von Proteinisolierungs-Vorgehensweisen erschweren und beeinträchtigen kann. Einige Proteasen, die in solchen Extrakten vorhanden sind, können während der Aufreinigungsschritte durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die fest an verschiedene proteolytische Enzyme binden, inhibiert werden.

[0076] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können jedem beliebigen Tier verabreicht werden, das die vorteilhaften Wirkungen der Verbindungen der Erfindung wahrnehmen kann. Führend unter solchen Tieren sind Menschen, obwohl es nicht beabsichtigt ist, die Erfindung hierauf zu beschränken.

[0077] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können durch jede beliebige Mittel verabreicht werden, die ihren beabsichtigten Zweck erreichen. Zum Beispiel kann die Verabreichung auf parentalen, subkutanen, intravenösen, intramuskulären, intraperitonealen, transdermalen, bukkalen oder okularen Wegen erfolgen. Alternativ oder gleichzeitig, kann die Verabreichung auf oralem Weg erfolgen. Die verabreichte Dosierung wird von dem Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, der Art der gleichzeitigen Behandlung, wenn vorhanden, der Häufigkeit der Behandlung und der Natur der gewünschten Wirkung abhängig sein.

[0078] Zusätzlich zu den pharmakologisch wirksamen Verbindungen, können die neuen pharmazeutischen Zubereitungen geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger enthalten, die Zusatz- und Hilfsstoffe umfassen, welche die Verarbeitung der aktiven Verbindungen in Zubereitungen, die pharmazeutisch verwendet werden können, erleichtern.

[0079] Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung werden auf eine Weise hergestellt, die ihrerseits bekannt ist, zum Beispiel durch herkömmliche Misch-, Granulierungs-, Dragee-Herstellungs-, Auflösungs- oder Lyophilisierungs-Verfahren. Daher können pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Verwendung durch Kombinieren der wirksamen Verbindungen mit festen Trägerstoffen erhalten werden, gegebenenfalls durch Zerreiben der resultierenden Mischung und Verarbeiten der Körnchenmischung, nach dem Hinzufügen geeigneter Hilfsstoffe, wenn dies gewünscht oder erforderlich ist, um Tabletten- oder Dragee-Kerne zu erhalten.

[0080] Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, zum Beispiel Lactose oder Sucrose, Manitol oder Sorbitol, Cellulose-Zubereitungen und/oder Calciumphosphate, zum Beispiel Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, wie auch Bindemittel, wie Stärkepaste, unter Verwenden von beispielsweise Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Tragantgummi, Methylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon. Wenn es erwünscht ist, können abbauende Wirkstoffe hinzugefügt werden, wie die oben erwähnten Stärken und ebenfalls Carboxymethyl-Stärke, Kreuz-vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginsäure oder ein Salz hiervon, wie Natriumalginat. Hilfsstoffe sind vor allem Wirkstoffe, die den Durchfluß regulieren sowie Gleitmittel, zum Beispiel Silica (Kieselerde), Talg, Stearinsäure oder Salze hiervon, wie Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol. Dragee-Kerne sind mit geeigneten Beschichtungen ausgestattet, dass sie, wenn es gewünscht ist, Magensäften gegenüber resistent sind Für diesen Zweck können konzentrierte Zuckerlösungen verwendet werden, welche gebenenfalls. Gummiarabicum, Talg, Polyviriylpyrrolidon, Polyethylenglycol und/oder Titandioxyd, Lacklösungen und geeignete organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelmischungen enthalten können. Um Beschichtungen herzustellen, die resistent gegenüber Magensäften sind, werden Lösungen von geeigneten Cellulose-Zubereitungen, wie Acetylcellulose, Phtalat oder Hydroxypropylmethyl-Cellulosephtalat verwendet. Es können Farbstoffe oder Pigmente zu den Tabletten- oder Drageebeschichtungen hinzugefügt werden, zum Beispiel zur Identifikation oder um Kombinationen von Dosen wirksamer Verbindungen zu kennzeichnen.

[0081] Andere pharmazeutische Zubereitungen, die oral verwendet werden können, schließen sowohl "push-fit"-Kapseln, die aus Gelatine hergestellt werden, als auch weiche, versiegelte Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher hergestellt werden, wie Glycerol oder Sorbitol, ein. Die "push-fit"-Kapseln können die aktiven Verbindungen in Form von Körnchen enthalten, die mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemittel oder Stärken, und/oder Gleitmittel, wie Talg oder Magnesiumstearat, und wahlweise Stabilisatoren gemischt werden. In weichen Kapseln werden die aktiven Verbindungen vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie Fettölen

oder flüssigem Paraffin aufgelöst oder suspendiert. Zusätzlich können Stabilisatoren hinzugefügt werden.

[0082] Geeignete Formulierungen zur parentalen Verabreichung schließen wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in wasserlöslicher Form, zum Beispiel wasserlöslichen Salzen, alkalischen Lösungen und Komplexen, die Cyclodextrin einlagern, ein. Speziell bevorzugte alkalische Salze sind Ammoniumsalze, die beispielsweise mit Tris, Cholinhydroxid, Bis-Tris-Propan, N-Methylglucamin oder Arginin zubereitet werden. Ein oder mehrere modifizierte oder unmodifizierte Cyclodextrin/e können angewendet werden, um die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu stabilisieren und ihre Wasserlöslichkeit zu erhöhen. Nützliche Cyclodextrine für diesen Zweck werden in den US-Patenten Nr. 4,727,064, 4,764,604 und 5,024,998 offenbart.

[0083] Zusätzlich können Suspensionen der wirksamen Verbindungen als passende ölige Injektions-Suspensionen verabreicht werden. Geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel schließen Fettöle, zum Bespiel Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, zum Beispiel Ethyloleat oder Triglyceride oder Polyethylenglycol-400 (die Verbindungen sind in PEG-400 löslich) ein. Wässrige Injektions-Suspensionen können Substanzen enthalten, welche die Viscosität der Suspension erhöhen, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbitol und/oder Dextran. Gegebenenfalls kann die Suspension ebenfalls Stabilisatoren enthalten.

[0084] Die nachfolgenden Beispiele illustrieren das Verfahren und die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindungen, ohne beschränkend zu sein.

Beispiele

Beispiel 1

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(1-acetimidoylpiperidin-4-yl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

a) N-tert-Butoxycarbonylisonipecotinsäure

[0085] Di-tert-butyldicarbonat (6,55 g, 30 mmol) wurde zu der Mischung aus Isonipecotinsäure (3,90 g, 30 mmol) und $NaHCO_3$ (5,05 g, 60 mmol) in 1 : 1 1,4-Dioxan/Wasser (100 ml) hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum evaporiert unter Verwenden von 10%iger Zitronensäure auf pH 6 angesäuert. und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde evaporiert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (6,25 g, 91%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 1,88 (dd, 2H, J = 1,5, 6,6 Hz), 2,45 (m, 1H), 2,83 (t, 2H, J = 11,4 Hz) und 4,00 (d, 2H, J = 6,7 Hz).

b) N-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidinmethanol

[0086] Boran-tetrahydrofuran (1 M, 25 ml, 25 mmol) wurde langsam zu N-tert-Butoxycarbonylisonipecoinsäure (5,73 g, 25 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in Tetrahydrofuran (50 ml) bei 0°C (Eisbad) über 30 Minuten hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C über Nacht gerührt und dann für 6 Std. auf Raumtemperatur erwärmt. Wasser (10 ml) wurde langsam hinzugefügt und dann wurde K_2CO_3 (5 g in 50 ml Wasser) hinzugefügt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde schrittweise mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml) und Salzlauge (2 × 50 ml) schrittweise gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Blitzsäulenchromatographie ("flash column chromatography") (1 : 1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (4,55 g, 84%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,67 (m, 4H), 2,67 (t, 2H, J = 12,5 Hz), 3,46 (d, 2H, J = 3,0 Hz) und 4,09 (d, 2H, J = 3,6 Hz).

c) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester

[0087] Orcinolmonohydrat (1,42 g, 10 mmol) und 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid (2,43 g, 11 mmol) wurden in gesättigtem $NaHCO_3$ (30 ml) und Diethylether (30 ml) gemischt. Die zweiphasige Mischung wurde energisch bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Wasser abgelöscht ("quenched") und in Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde der Rest durch Blitzsäulenchromatographie (2%iges Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als eine blaß-gelbe Flüssigkeit zu ergeben (2,15 g, 71%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,22 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), und 7,96 (dd, 1H, J = 0,6, 3,9 Hz).

d) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylester

[0088] Diethylazodicarboxylat (349 mg, 2,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester (600 mg, 2,0 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, N-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidinmethanol (430 mg, 2,0 mmol), wie in Schritt (b) zubereitet, und Triphenylphosphin (525 mg, 2,0 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 2 Stunden und bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) abgelöscht und wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Blitzsäulenchromatographie (2 : 1 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Sirup (895 mg, 90%) zu ergeben. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,76 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 1,89 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J = 2,4 Hz), 3,68 (d, 2H, J = 3,2 Hz), 4,13 (m, 2H), 6,47 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 0,6, 0,8 Hz), 7,61 (m, 2H), und 7,97 (dd, 1H = 0,8, 4,0 Hz).

e) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(piperidin-4-yl)methoxy]-5-methylphenylester

[0089] 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylester (745 mg, 1,5 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, wurde mit 4 N HCl in 1,4-Dioxan (20 ml) bei Raumtemperatur für 2 Std. behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Blitzsäulenchromatographie (10%iger Methanol in Methylenchlorid, gesättigt mit NH_3) gereinigt, um die Titelverbindung als farblosen Sirup zu ergeben (570 mg, 95%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,71 (dt, 2H, J = 1,2, 12,3 Hz), 3,51 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 6,46 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,40 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 7,62 (m, 2H) und 7,97 (dd, 1H, J = 1,4, 7,9 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix) berechnet für $C_{19}H_{22}NO_4SCl$: 396,1 (M + H), gefunden: 396,4.

f) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(1-Acetimidoylpiperidin-4-yl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0090] Triethylamin (0,5 ml) und Ethylacetimidathydrochlorid (247 mg, 2,0 mmol) wurden zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(piperidin-4-yl)methoxy]-5-methylphenylester (396 mg, 1,0 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in N,N-Dimethylformamid (10 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das N,N-Dimethylformamid wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde zwischen Methylenchlorid (200 ml und 10%igem K_2CO_3 (50 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 10%igem K_2CO_3 (2 × 50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, HCl-Methanol (30 ml) wurde hinzugefügt und die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde aus Methanol-Ethylacetat kristallisiert, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (405 mg, 86%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,05 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,77 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 3,92 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,49 (s, 1H), 7,59 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,87 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,77 (br s, 1H) und 9,35 (br s, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{25}N_2O_4SCl$: 437,1 (M + H), gefunden: 436,8.

Beispiel 2

3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-(1-acetimidoyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzoldiessigsäuresalz

a) N-(tert-Butoxycarbonyl)-1-(2-hydroxyethyl)piperazin

[0091] Zu einer Lösung aus 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin (5,20 g, 40 mmol) und Triethylamin (6 ml, 43 mmol) in 1,4-Dioxan (100 ml) wurde langsam Di-tert-butyldicarbonat (8,72 g, 40 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Blitzsäulenchromatographie (Ethylacetat zu 2%iger Methanol in Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl (8,32 g, 90%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 2,46 (t, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (br s, 1H), 3,44 (t, 4H) und 3,63 (t, 2H).

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

[0092] Zu 1,31 g (9,22 mmol) Orcinolmonohydrat in 20 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre wurden 220 mg (9,17 mmol) NaH (100%) hinzugefügt. Nach 5 Min. wurden 1,30 ml (10,0 mmol) 2-Chlorbenzylbromid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Std gerührt und dann mit 1 N HCl

abgelöscht. Die Reaktionsmischung wurde in Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (4 × 100 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Blitzchromatographie (Diethylether/Hexan (50 : 50 zu 100 : 0) ergab 656 mg der Titelverbindung als ein Glas. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (dd, 1H, J = 3,7 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 3,7 Hz), 7,2–7,3 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,29–6,30 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), und 2,28 (s, 3H).

c) 3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-[N-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzol

[0093] Zu einer Lösung aus 210 mg (0,845 mmol) 3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methylphenol, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, 204 mg (0,887 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-1-(2-hydroxyethyl)piperazin, wie in Schritt (a) dieses Beispiels zubereitet, 287 mg (1,10 mmol) Triphenylphosphin und 280 µl (2,5 mmol) N-Methylporpholin in 3 ml Tetrahydrofuran wurden 160 µl (1,09 mmol) N,N-Diethylazodicarboxylat hinzugefügt. Nach dem Rühren über Nacht bei Umgebungstemperatur, wurde die Reaktionsmischung mit Wasser abgelöscht, in Ethylacetat extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und durch Blitzsäulenchromatographie (Methylenchlorid/Diethylether) (8 : 1 bis 4 : 1)) gereinigt, um 270 mg (59% Ertrag) der Titelverbindung als ein Gummistoff zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, 1H), 7,37–7,41 (m, 1H), 7,22–7,3 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (d, 2H), 5,12 (d, 2H), 4,08 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,45 (t, 4H), 2,80 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,51 (t, 4H) und 1,46 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF; Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{25}H_{33}ClN_2O_4$: 461,2 (M + H). Gefunden: 460,9.

d) 3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-[piperazin-4-yl]]ethoxybenzoldichlorid

[0094] Eine Lösung aus 251 mg (0,544 mmol) 3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-[N-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzol, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 3 ml Methylenchlorid und 500 δ 4 N HCl in Dioxan wurde für 1 Std gerührt. 1 weiterer ml 4 N HCl in Dioxan wurde hinzugefügt. Nach dem Rühren für weitere 15 Min., wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether pulverisiert. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, um 127 mg der Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (br s, 2H), 7,58–6,61 (m, 1H), 7,51–7,57 (m, 1H), 7,37–7,40 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,49 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H) und 2,27 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$: 361,2 (M + H). Gefunden: 360,9.

e) 3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-[1-(acetymidoyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzoldiessigsäuresalz

[0095] Eine Lösung aus 104 mg (0,240 mmol) 3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-2-[N-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzol, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, 90 mg (0,732 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid in 1 ml N,N-Dimethylformamid, enthaltend 260 µl N,N-Diisopropylethylamin, wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde mit 1 N Natriumhydroxid abgelöscht, in Methylenchlorid extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und konzentriert. Der Rest wurde in 1 ml Methylenchlorid aufgelöst und dann mit 500 µl Eisessigsäure behandelt. Die Lösung wurde dann durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt unter Verwenden von Methylenchlorid/Eisessigsäure/Methanol (53 : 13 : 34) als Entwicklungs-Lösungsmittel, um 32,6 mg der Titelverbindung als einen farblosen Schaum zu ergeben, nach wiederholten Konzentrationen aus Diethylether/Methylenchlorid/Hexan. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9-9,0 (br s, 2H), 7,50–7,60 (m, 2H), 7,38–7,41 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,53–3,56 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 2,60 (t, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 2H) und 1,85 (br s, 6H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{22}H_{28}ClN_3O_2$: 402,2 (M + H). Gefunden: 401,8.

Beispiel 3

N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]-N-[2-[[4-(1-acetimidoyl)amino]butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamiddihydrochlorid

a) 2-[(4-(tert-Butoxycarbonylamino)butoxy]-4-methylnitrobenzol

[0096] Zu 252 mg (1,33 mmol) 4-(tert-Butoxycarbonylamino)butanol, 407 mg (2,66 mmol) 4-Methyl-2-nitrophenol und 383 mg (1,46 mmol) Triphenylphosphin in 1,0 ml wasserfreiem Tetrohydrofuran unter Stickstoff, wurden 336 µl (1,46 mmol) Diethylazodicarboxylat hinzugefügt. Nach dem Rühren für 1 Std wurde die Mischung zu einem gelben Sirup konzentriert. Eine Chromatographie über eine "Waters Associates 10 g silicia Sep-Pak SPE"-Säule, welche mit 10–12%igem Ethylacetat-Hexan eluiert wurde, ergab 422 mg (98%) der Titelverbindung als ein farbloses Öl. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,64 (br s, 1H), 4,09 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,19 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 2,34 (s, 3H),

1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), und 1,44 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{16}H_{24}N_2O_5$: 347,2 (M + H). Gefunden: 347,3.

b) 2-[(4-(tert-Butoxycarbonylamino)butoxy]-4-methylanilin

[0097] Zu einer Lösung aus 390 mg (1,20 mmol) 2-[(4-(tert-Butoxycarbonylamino)butoxy]-4-methylnitrobenzol, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 1,5 ml Tetrahydrofuran wurden 39 mg 10% Paladium auf Kohlenstoff hinzugefügt und die Mischung unter einem Stickstoffballon für 20 Std gerührt. Die Mischung wurde filtriert (Celite), mit 3 ml Tetrahydrofuran gewaschen und auf 339 mg (96%) der Titelverbindung als ein farbloses Öl konzentriert. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 2,0 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,59 (br s, 1H), 3,98 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,19 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 2,21 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,57 (br s, 2H), und 1,44 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{16}H_{26}N_2O_3$: 317,2 (M + Na). Gefunden: 317,2.

c) N-[2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)-butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamid

[0098] Zu 216 mg (0,734 mmol) 2-[(4-(tert-Butoxycarbonylamino)butoxy]-4-methylanilin, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, und 101 µl (0,918 mmol) 4-Methylmorpholin 3,0 ml Dichlormethan wurden 143 µl (0,807 mmol) Benzolsulfonylchlorid hinzugefügt. Die Lösung wurde für 45 Min. gerührt, mit 30 ml Dichlormethan verdünnt und mit 10%iger Zitronensäure (2 × 30 ml), gesättigt mit $NaHCO_3$ (2 × 30 ml) und Salzlauge (30 ml) gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4) und zu 342 mg eines schwach bernsteinfarbenen Feststoffes konzentriert. Die Chromatographie über eine "Waters Associates 10 g silicia Sep-Pak SPE"-Säule, welche mit einem Gradienten von 0–4%igem Ethylacetat-Dichlormethan eluiert wurde, erzielte 282 mg (88%) der Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H, J = 8,3, 2,1 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,54 (br s, 1H), 3,70 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,19 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 2,27 (s, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 2H) und 1,46 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{22}H_{30}N_2O_5S$: 457,2 (M + Na). Gefunden: 457,7.

d) N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]-N-[2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamid

[0099] Zu einer Lösung aus 82,2 mg (0,189 mmol) N-[2-[4-(tert-Butoxycarbonylamino)butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 1,5 ml wasserfreien N,N-Dimethylformamid wurden 78,3 mg (0,567 mmol) pulverisiertes wasserfreies Kaliumcarbonat und 30 mg (0,208 mmol) in N,N-Dimethylaminoethylchloridhydrochlorid hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 50°C für 21 Std, wurde die Mischung zwischen 10 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (10 ml) und Salzlauge (10 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um 93,7 mg eines farblosen Öls zu ergeben. Die Chromatographie über eine 10 g "Waters Associates Sep-Pak silicia SPE"-Säule mit 50%iges Ethylacetat-Dichlormethan, erzielte eine kleine Menge nicht umgesetztes Ausgangsmaterial (7,4 mg) gefolgt von 10%igem Methanol-Dichlormethan erzielte 67,2 mg (77% basierend auf dem wiedergewonnenen Ausgangsmaterial) der Titelverbindung als ein farbloses Granulat. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 8,4, 1,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,4), 4,53 (br s, 1H), 3,4–3,8 (br m, 4H), 3,04 (q, 2H, J = 6,3 Hz), 2,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), und 1,33 (m, 4H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{26}H_{39}N_3O_5S$: 506,3 (M + H), 528,3 (M + Na). Gefunden: 506,5, 528,8.

e) N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]-N-[2-[[4-(1-acetimidoyl)amino]butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamiddihydrochlorid

[0100] Zu einer Lösung aus 82,0 mg (0,162 mmol) N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]-N-[2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 2,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 2,0 ml Trifluoressigsäure hinzugefügt. Nach dem Rühren für 15 Min. wurde die Lösung konzentriert und unter Vakuum (0,5 torr/1 Std.) platziert, um ein farbloses Öl zu erzielen. Dieser Rest in 0,75 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde mit 30,0 mg (0,243 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid und 127 µl (0,729 mmol) N,N-Diisopropylethylamin behandelt und die Mischung wurde für 20 Std. bei Umgebungstemperatur gerührt. 1 N NaOH (10 ml) wurden hinzugefügt und die Mischung mit Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 10 ml Salzlauge – 1 N NaOH (9 : 1) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu 88 mg eines blaßgelben Granulats konzentriert. Der obige Rest in 1,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 101 µl (0,405 mmol) 4 M HCl in Dioxan behandelt und die Lösung im Vakuum zu einem blaßgelben Granulat konzentriert. Die Konzentration für vier weitere Male aus 2,0 ml Dichlormethan und

die Plazierung unter Vakuum (0,5 torr/3 Std.) erzielten 77,0 mg (91%) eines harten cremefarbenen Schaums. Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxy-Zimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{23}H_{34}N_4O_3S$: 447,2 (M + H). Gefunden: 447,3.

Beispiel 4

N-Benzyl-N-[[[3-(1-acetimidoyl)piperidin-4-1]methylamino]phenyl]benzolsulfonamid

a) N-(3-Nitrophenyl)benzolsulfonamid

[0101] Zu 6,17 g (44,7 mmol) 3-Nitroanilin und 8,41 ml (48,2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 150 ml wasserfreiem Diethylether wurden 5,14 ml (40,2 mmol) Benzolsulfonylchlorid hinzugefügt. Die Mischung wurde unter Stickstoff bei Rühren für 16 Std. Rückfluß-erhitzt, abgekühlt und die resultierende 2-Phasen-Mischung wurde geschabt ("scratched"), um das unlösliche Öl zu kristallisieren. Nach dem Dekantieren der Ether-Schicht, wurde der erhaltene Feststoff in 300 ml Dichlormethan aufgelöst und die Lösung mit 2 N HCl (3 × 200 ml), gesättigtem $NaHCO_3$ (200 ml), Salzlauge (200 ml), Salzlauge (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um 9,62 g (86%) der Titelverbindung als einen hellbraunen Feststoff zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,41–7,63 (m, 5H) und 7,30 (br s, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{12}H_{10}N_2O_4S$: 301,0 (M + Na). Gefunden: 301,1.

b) N-Benzyl-N-(3-nitrophenyl)benzolsulfonamid

[0102] Zu 6,0 g (21,6 mmol) N-(3-Nitrophenyl)benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 15 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter Stickstoff wurden 4,48 g (32,4 mmol) pulverisiertes wasserfreies Kaliumcarbonat und 2,83 ml (23,8 mmol) Benzylbromid hinzugefügt. Nach dem Rühren für 3,5 Std. wurde die Mischung zwischen 200 ml Ethylacetat und 250 ml Wasser aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit 50 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 M K_2CO_3 (2 × 100 ml) gewaschen. Hexan (50 ml) wurde zu der organischen Phase hinzugefügt, welche dann mit Wasser (3 × 150 ml), Salzlauge (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert wurde, um 8,2 g eines kristallinen gelben Feststoffes zu ergeben. Die Rekristallisierung aus Ethylacetat-Hexan erzielte 7,45 g (94%) der Titelverbindung als cremefarbene Kristalle. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,64–7,67 (m, 3H), 7,51–7,56 (m, 2H), 7,38–7,46 (m, 2H), 7,21 (s, 5H) und 4,77 (s, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{16}N_2O_4S$: 369,1 (M + H), 391,1 (M + Na), 407,0 (M + K). Gefunden: 368,8, 391,3, 407,4.

c) N-Benzyl-N-(3-aminophenyl)benzolsulfunamid

[0103] Zu 3,01 g (8,17 mmol) N-Benzyl-N-(3-nitrophenyl)benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 60 ml Methanol-Tetrahydrofuran (1 : 1) wurden 200 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff hinzugefügt. Nach dem Rühren der Mischung unter einem Stickstoffballon für 1,7 Std wurden weitere 200 mg 10% Palladium auf Kohlenstoff hinzugefügt und das Rühren wurde für weitere 2,5 Std fortgesetzt. Die Filtration (Celite) und Konzentration erzielte ein dunkelgrünes Granulat, welches in 40 ml Ethylacetat-Hexan (1 : 1) aufgelöst, refiltriert (Celite) und konzentriert wurde, um 2,9 g eines gelben Feststoffes zu ergeben. Die Rekristallisierung aus Ethylacetat-Ether erzielte 2,21 g (80%) der Titelverbindung als helloranges kristallines Pulver. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68–7,71 (m, 2H), 7,56–7,62 (m, 1H), 7,46–7,51 (m, 2H), 7,18–7,2 (m, 5H), 6,97 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,58 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,32 (dd, 1H, J = 8,0, 1,3 Hz) und 4,70 (s, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{18}N_2O_2S$: 339,1 (M + H), 361,1 (M + Na). Gefunden: 339,5, 361,5.

d) N-Benzyl-N-[[3-(N-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)carbonylamino]-phenyl]benzolsulfonamid

[0104] Zu 149 mg (0,650 mmol) N-teit-Butoxycarbonylisonipecotinsäure, wie in Schritt (a) aus Beispiel 1 zubereitet, und 287 mg (0,650 mmol) Castro's Reagenz (Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorphosphat, BOP) in 1,5 ml wasserfreiem N,N-dimethylformamid wurden 155 µl (0,887 mmol) N,N-Diisopropylethylamin hinzugefügt und die Mischung wurde unter Stickstoff für 5 Min. gerührt. Eine Lösung aus 200 mg (0,591 mmol) N-Benzyl-N-(3-aminophenyl)benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 0,5 ml N,N-Dimethylformamid wurde hinzugefügt. Nach dem Rühren für 16 Std., wurden 10 ml gesättigtes $NaHCO_3$ hinzugefügt. Die Mischung wurde zwischen jeweils 25 ml Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 10%iger Zitronensäure (2 × 20 ml), Salzlauge (20 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Die Konzentration erzielte 360 mg eines gelben Granulats, welches über eine "Waters As-

sociates 10 g silica Sep-Pak SPE"-Säule chromatographiert wurde. Die Eluierung mit einem Gradienten von 5–10%igem Ethylacetatdichlormethan erzielte 268 mg (82%) der Titelverbindung als einen weißen Schaum. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56–7,66 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,09–7,22 (m, 8H), 6,60 (br d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,14 (br s, 2H), 2,74 (br t, 2H, J = 12 Hz), 2,24–2,34 m, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,81 br s, 1H), 1,69 (td, 2H, J = 12,2, 4,1 Hz) und 1,44 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{30}H_{35}N_3O_5S$: 450,6 (M – BOC + 2H). Gefunden: 450,3.

e) N-Benzyl-N-[[[3-(1-tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methylamindo]phenyl]benzolsulfonamid

[0105] Zu 404 µl (0,807 mmol) 2 M Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran wurden 1,0 ml Tetrahydrofuran, gefolgt von 204 µl (1,61 mmol) Chlortrimethylsilan hinzugefügt. Nach dem Rühren für 4 Min., wurden 148 mg (0,269 mmol) N-Benzyl-N-[[3-(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl-carbonylamino]phenyl]benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 2,0 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt und die Mischung auf 50°C unter Stickstoff für 2 Std. erhitzt. Nach dem Ablöschen der Reaktion mit 0,16 ml MeOH, wurde 1,0 ml 2 N NaOH hinzugefügt, die Mischung für 10 Minuten gerührt und dann mit Ethylacetat (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu 150 mg eines blaßgelben Granulats konzentriert. Die Chromatographie über eine "Waters Associates 10 g silica Sep-Pak SPE"-Säule, welche mit 5%igem Ethylacetat-Dichlormethan eluiert wurde, erzielte 143 mg (99%) der Titelverbindung als ein farbloses Granulat. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70–7,74 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,95 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,40 (dd, 1H, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,25 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,17 (dd, 1H, J = 7,2, 1,8 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,66 (br s, 1H), 2,85 br s, 2H), 2,66 (t, 2H, J = 13,3 Hz), 1,65 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 1,47 (s, 9H), und 1,09 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{30}H_{37}N_3O_4S$: 435,6 (M – BOC + H). Gefunden: 435,6.

f) N-Benzyl-N-[[[3-(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methylamino]phenyl]-benzolsulfonamid

[0106] Zu 140 mg (0,261 mmol) N-Benzyl-N-[[[3-(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methylamino]phenyl]benzolsulfonamid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 3,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 0,75 ml Trifluoressigsäure hinzugefügt. Nach dem Rühren für 15 Min. wurde die Lösung konzentriert und unter Vakuum (0,1 torr/1 Std) platziert, um ein farbloses Granulat zu erzielen. Dieser Rest in 1,0 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde mit 64,5 mg (0,522 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid und 182 µl (1,04 mmol) N,N-Diisopropylethylamin behandelt und die Mischung für 48 Std gerührt. Zusätzliche 64,5 mg (0,522 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid und 91,0 µl (1,04 mmol) N,N-Diisopropylethylamin wurde hinzugefügt und die Mischung bei 50°C für 20 Std gerührt. Zu der Mischung wurden 20 ml Ethylacetat hinzugefügt und die Lösung mit 0,1 N NaOH (2 × 20 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit Ethylacetat (4 × 10 ml) extrahiert und die fünf vereinigten organischen Schichten mit 25 ml Salzlauge gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert zu 91,4 mg eines blaßgelben Granulats. Dieses Material wurde kristallisiert, wodurch 3 Ernten (crops) aus Methanol-Ethylacetat und 2 Ernten aus Methanol-Ethylacetat-Diethylether erhalten wurden, um 54,8 mg (44% der Titelverbindung) als cremefarbenes Pulver zu erzielen. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65–7,72 (m, 3H), 7,54–7,58 (m, 2H), 7,18–7,24 (m, 5H), 6,90 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 6,25 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,73 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,05–3,25 (m, 2H), 2,88 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 3H) und 1,30 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{27}H_{32}N_4O_2S$: 477,2 (M + H). Gefunden: 477,2.

Beispiel 5

3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

a) 3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester

[0107] Orcinolmonohydrat (1,42 g, 10 mmol) und 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (2,43 g, 11 mmol) wurden in gesättigtem $NaHCO_3$ (30 ml) und die Diethylether (30 ml) gemischt. Die zweiphasige Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage energisch gerührt. Nach dem Hinzufügen von Wasser (50 ml) zu der Mischung, wurde die Mischung mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde dann mit Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (2%igem Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als eine blaßgelbe Flüssigkeit zu ergeben (2,08 g, 69%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 6,33 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,40 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,73 (m, 1H) und 7,86 (t, 1H, J = 1,8 Hz).

b) 3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylester

[0108] Diethylazodicarboxylat (349 mg, 2,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus 3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester (600 mg, 2,0 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, N-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidinmethanol (430 mg, 2,0 mmol), wie in Schritt (b) aus Beispiel 1 zubereitet, und Triphenylphosphin (525 mg, 2,0 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 2 Std und bei Raumtemperatur für 3 Std. gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (50 ml) abgelöscht und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (1 : 3 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als eine farblose Flüssigkeit (800 mg, 81%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,73 (t, 2H, J = 12,5 Hz), 3,68 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 4,13 (m, 2H), 6,34 (t, ^{1}H, J = 2,2 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 3,9 Hz), und 7,86 (t, 1H, J = 1,8 Hz).

c) 3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0109] 3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylester (496 mg, 1,0 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, wurde mit 4 -N HCl in 1,4-Dioxan (15 ml) bei Raumtemperatur für 2 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde mehrmals mit Methylenchlorid Coevaporiert, um das Aminhydrochloridsalz zu ergeben. Das Aminhydrochloridsalz wurde dann mit Triethylamin (1,0 ml) und Ethylacetimidathydrochlorid (247 mg, 2,0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) behandelt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das N,N-Dimethylformamid wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde zwischen Methylenchlorid (200 ml) und 10%igem K_2CO_3 (50 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 10%igem K_2CO_3 (2 × 50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rest mit HCl-Methanol (30 ml) behandelt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde dann durch Chromatographie (15%iger Methanol in Methylenchlorid) gereinigt und kristallisiert (Methanol-Ethylacetat), um die Titelverbindung als weiße Kristalle (275 mg, 58%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,34 (m, 2H), 1,84 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,06 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,78 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 3,93 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,12 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 6,43 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,49 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,92 (m, 2H), 8,67 (br s, 1H) und 9,24 (br s, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{25}N_2O_4SCl$: 437,1 (M + H). Gefunden: 436,8.

Beispiel 6

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

a) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-cyanophenyl)methoxy]-5-methylphenylester

[0110] Diethylazodicarboxylat (349 mg, 2,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester (900 mg, 3,0 mmol), wie in Schritt (c) aus Beispiel 1 zubereitet, 3-Cyanobenzylalkohol (400 mg, 3,0 mmol; Yoon et al, J. Org. Chem. 38: 2786–2792 (1973)) und Triphenylphosphin (525 mg, 2,0 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 2 Std und bei Raumtemperatur für 3 Std gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) abgelöscht und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (2 : 1 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,10 g, 89%) zu ergeben. 1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,26 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,55 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,60 (t, 1H, J = 0,7 Hz), 6,67 (t, 1H, J = 0,7 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,50 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,61 (m, 5H) und 7,96 (d, 1H, J = 1,3 Hz).

b) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0111] Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-cyanophenyl)methoxy]-5-methylphenylester (207 mg, 0,5 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (10 ml) wurde 37%ige HCl in Ethanol (10 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde für 3 Tage bei 0°C stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum evaporiert und der Rest wurde mit Methylenchlorid mehrmals co-evaporiert. Der Rest wurde in Ethanol (10 ml) aufgelöst und Amoniumcarbonat (192 mg, 2,0 mmol) wurde bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zu der Mischung wurde Methylenchlorid (150

ml) hinzugefügt. Die Methylenchlorid-Lösung wurde mit 10%igem K_2CO_3 (2 × 50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, HCl in Methanol (30 ml) wurde hinzugefügt und das Lösungsmittel wurde wiederum im Vakuum entfernt. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie (10%iger Ethanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (112 mg, 48%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) d 2,23 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 12,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,73–7,95 (m, 5H) und 9,40 (br s, 4H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{19}N_2O_4SCl$: 431,1 (M + H), 453,1 (M + Na). Gefunden: 431,0, 452,9.

Beispiel 7

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[3-(N-hydroxy)amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0112] Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-cyanophenyl)methoxy]-5-methylphenylester (207 mg, 0,5 mmol), wie in Schritt (a) aus Beispiel 6 zubereitet, in Methylenchlorid (10 ml) wurde 37%ige HCl in Ethanol (10 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 3 Tage stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde mit Methylenchlorid mehrmals co-evaporiert. Der Rest wurde in Ethanol (10 ml) aufgelöst und dann mit Hydroxylaminhydrochlorid (140 mg, 2,0 mmol) und Na_2CO_3 (106 mg, 1,0 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Methylenchlorid (150 ml) wurde zu der Mischung hinzugefügt, mit 10%igem K_2CO_3 (2 × 50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, HCl in Methanol (30 ml) wurde hinzugefügt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie (1 : 1 Ethylacetat/Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (95 mg, 39%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,25 (s, 3H), 4,89 (br s, 1H), 4,98 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 5,58 (br s, 1H), 6,15 (br s, 1H), 7,33–7,64 (m, 6H), 7,76–7,83 (m, 1H), und 7,92 (d, 1H, J = 4,0 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{19}N_2O_5SCl$: 447,1 (M + H), 469,1 (M + Na). Gefunden: 447, 469,2.

Beispiel 8

2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

a) 2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester

[0113] Eine Lösung aus Orcinolmonohydrat (0,71 g, 5,0 mmol) und 2,3-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (1,23 g, 5,0 mmol) in gesättigtem $NaHCO_3$ (20 ml) und Diethylether (20 ml) wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) abgelöscht und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum evaporiert und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Methylenchlorid zu 2%igem Ethylacetat in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (0,89 g, 55%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (s, 2H, 5,23 (s, 1H), 6,43 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,54 (d, 2H, J = 1,1 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 0,8, 4,0 Hz) und 7,91 (dd, 1H, J = 0,8, 4,0 Hz).

b) 2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylester

[0114] Diethylazodicarboxylat (349 mg, 2,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester (644 mg, 2,0 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, N-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidinmethanol (430 mg, 2,0 mmol), wie in Schritt (b) aus Beispiel 1 zubereitet, und Triphenylphosphin (525 mg, 2,0 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 2 Std. und bei Raumtemperatur für 3 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) abgelöscht und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml), Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (1 : 3 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Sirup (930 mg, 88%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,73 (t, 2H, J = 2,0 Hz), 3,68 (d, 2H, J = 3,2 Hz), 4,13 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 0,4 Hz), 6,59 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,75 (m, 1H) und 7,92 (m, 1H).

c) 2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0115] 2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylester

(530 mg, 1,0 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, wurde mit 4 N HCl in 1,4-Dioxan (10 ml) bei Raumtemperatur für 2 Std gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum evaporiert, der Rest wurde mit Methylenchlorid mehrmals coevaporiert, um das Amin-HCl-Salz zu ergeben. Triethylamin (0,5 ml) und Ethylacetimidathydrochlorid (247 mg, 2,0 mmol) wurden zu einer Lösung des obigen Amins in N,N-Dimethylformamid (10 ml) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Das N,N-Dimethylformamid wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde zwischen Methylenchlorid (200 ml) und 10%igem K_2CO_3 (50 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 10%igem K_2CO_3 (2 × 50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde HCl-Methanol (30 ml) hinzugefügt und die Lösung konzentriert. Der Rest wurde dann aus Methanol-Ethylacetat kristallisiert, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (420 mg, 83%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (m, 2H), 1,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 2,04 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,78 (d, 2H, J = 3,2 Hz), 3,92 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,46 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,62 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,74 (br s, 1H) und 9,32 (br s, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{24}N_2O_4SCl_2$: 471,1 (M + H). Gefunden: 471,1.

Beispiel 9

2-Chlor-N-[[3-(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidhydrochlorid

a) 3-(Trifluormethyl)-5-nitrophenol

[0116] 3-Methoxy-5-nitrobenzotriflourid (5 g, 23 mmol) wurde in wasserfreiem Methylenchlorid (100 ml) aufgelöst und auf –80°C unter Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde über einen Tropftrichter eine 1 M Lösung BBr3 in Methylenchlorid (68 ml, 68 mmol) hinzugefügt. Diese Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Tage gerührt. Zu der Mischung wurde langsam Wasser hinzugefügt und gut gemischt, um den Überschoß an BBr_3 abzuschrecken. Zu dieser Mischung wurde Ether (500 ml) hinzugefügt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 2 N NaOH (240 ml) extrahiert. Das alkalische Extrakt wurde mit verdünnter HCl neutralisiert und mit Diethylether (3 × 300 ml) extrahiert. Die Etherextrakte wurden vereinigt, mit gesättigtem NaCl gewaschen und über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet. Die Evaporation von Diethylether ergab ein bräunlich-gelbes Öl, was über eine Silica-Säule chromatographiert wurde, um 1,6 g (34%) eines gelben Feststoffes zu ergeben. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/CD_3OD; 300 MHz) δ 7,38–7,40 (m, 1H), 7,82 (m, 1H, J = 2,2 Hz) und 7,95–7,96 (m, 1H).

b) 3-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-nitrobenzotrifluorid

[0117] Die Titelverbindung wurde synthetisiert durch Behandeln von 3-(Trifluormethyl)-5-nitrophenol (1,47 g, 7,1 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in einer Weise, die analog zu Schritt (d) aus Beispiel 1 ist, um 2,17 g (76%) als ein Öl zu ergeben. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,24–1,38 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,82–1,87 (m, 2H), 1,96–2,10 (m, 1H), 2,73–2,81 (m, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,09–4,21 (m, 2H), 7,45–7,46 (m, 1H), 7,89 (t, 1H, J = 2,2 Hz) und 8,07–8,08 (m, 1H).

c) 2-Chlor-N-[[3-[(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid

[0118] Eine Methanol-Lösung ("methanolic solution") aus 3-[(piperidin-4-yl)methoxy]-5-nitrobenzotrifluorid (2,17 g in 200 ml), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, und 10% Pd/C (300 mg) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre für 20 Std. gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Methanol wurde evaporiert, um einen weißen Schaum zu ergeben. Der Schaum wurde über Nacht unter Hochvakuum getrocknet und in wasserfreiem Methylenchlorid (10 ml) aufgelöst. Die Methylenchlorid-Lösung wurde in einem Eisbad unter Stickstoffatmosphäre gekühlt und 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid (1,17 g, 5,50 mmol) und N-Methylmorpholin (6,05 mmol) wurden hinzugefügt und die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde für 2 Tage gerührt, zu diesem Zeitpunkt wurde N-Methylenmorpholin (200 µl) hinzugefügt und die Mischung wurde für 3 Std Reflux-erhitzt. Die Methylenchlorid-Lösung wurde mit weiteren 50 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 10%iger Zitronensäure und gesättigtem $NaHCO_3$ extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigtem NaCl gewaschen und über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet. Die Evaporation des Methylenchlorids ergab ein Öl, welches über eine Silica-Säule chromatographiert wurde, um 2,4 g (80%) eines weißen Feststoffes zu ergeben. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,17–1,31 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,75–1,80 (m, 2H), 1,83–1,98 (m, 1H), 2,69–2,78 (m, 2H), 3,74 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,09–4,16 (m, 2H), 6,81 (bs, 1H), 6,87–6,89 (m, 1H), 6,90 (br s, 1H), 7,34–7,43 (m, 2H), 7,50–7,54 (m, 2H) und 8,05–8,08 (m, 1H).

d) 2-Chlor-N-[[3-[piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]-benzolsulfonamidtrifluoracetat

[0119] 2-Chlor-N-[[3-[1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid (0,33 g, 0,64 mmol) wurde mit 25%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (5 ml) bei Umgebungstemperatur für 0,5 Std. behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockenheit evaporiert und mit Acetonitril azetropiert (3 mal). Der Rest wurde mit Hexan (2 mal) und Diethylether pulverisiert, dann über Nacht unter Hochvakuum platziert. Massenspektrum (MALDI-TOF, Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{20}N_2O_3SClF_3$: 449,1 (M + H). Gefunden: 449,8.

e) 2-Chlor-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidhydrochlorid

[0120] 2-Chlor-N-[[3-[piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidtrifluoracetat aus obigem Schritt (d) wurde in N,N-Dimethylformamid (10 ml) aufgelöst und mit Ethylacetimidathydrochlorid (0,16 g, 1,28 mmol) und Triethylamin (0,27 ml, 1,92 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (Kristallisationspunkt) ("cloud point") verdünnt, um die Kristallisierung einzuleiten. Das feste Prizipitat wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, um 0,218 g der Titelverbindung zu ergeben. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1,33 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,04–2,12 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,10–3,33 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,91–4,02 (m, 2H), 6,32 (br s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,67 (br s, 1H), 7,28–7,42 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (br s, 1H) und 9,04 (br s, 1H).

Beispiel 10

2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid

a)
2-Chlor-N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-[[3-[(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid

[0121] Eine Lösung aus 2-Chlor-N-[[3-[(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid (0,6 g, 1,1 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (0,15 g, 1,1 mmol) und Ethyl-6-bromhexanoat (0,20 ml, 1,1 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Tage auf 50–60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, mit 5%iger Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat (3 ×) extrahiert. Das Ethylacetat wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und bis zur Trockenheit evaporiert. Der Rest wurde durch Festphasen-Extraktion unter Verwenden einer 10 g Sep-Pak-Säule (Waters Associates) und Elution mit 20%igem Ethylacetat-Hexan gereinigt, um 0,70 g (92% Ertrag) zu ergeben. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,26–1,43 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,45–1,96 (m, 9H), 2,24 (t, 2H), 2,72 (br t, 2H, 3,73–3,81 (m, 4H), 4,05–4,16 (m, 4H), 6,89 (br s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,24 (dt, 1H), 7,40–7,50 (m, 2H), und 7,81 (dd, 1H).

b) 2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid

[0122] Eine Lösung aus 2-Chlor-N-(5-ethoxycarbonylpentyl)-N-[[3-[(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, (0,70 g, 1 mmol), wurde in einer 4 : 1 Dioxan/Wasser-Mischung (12 ml) aufgelöst und mit Lithiumhydroxidmonohydrat (0,042 g, 1 mmol) behandelt. Der Reaktionsmischung wurde ermöglicht, sich bei Umgebungstemperatur für 2 Tage zu durchmischen, dann wurde sie über Nacht auf 50°C erwärmt. Zusätzliche 0,042 g Lithiumhydroxidmonohydrat wurden hinzugefügt und die Temperatur wurde bei 50°C für 5 Std. gehalten. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 5%iger Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und bis zur Trockenheit evaporiert, um 0,68 g (quantitativ) der Titelverbindung zu ergeben. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,20–2,00 (m, 20H), 2,32 (t, 2H), 2,75 (br t, 2H), 3,76–3,84 (m, 4H), 4,16 (m, 2H), 6,92 (br s, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (dt, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H) und 7,84 (dd, 1H).

c) 2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid

[0123] Eine Lösung aus 2-Chlor-N-(5-carboxypentyn-N-[[3-[(1-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, (0,68 g, 1 mmol) in 25%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (50 ml) wurde bei Umgebungstemperatur für 0,5 Std gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockenheit evaporiert, mit Acetonitril azetropiert (3 mal) und mit Hexan (2 mal) und 2 : 1 Hexan/Diethylether (2 mal) pulverisiert. Der Rest wurde unter Hochvakuum platziert, um 0,6 g 2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidtrifluoracetat.

[0124] Eine Lösung aus 2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[piperidin-4 yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidtrifluoracetat (0,3 g, 0,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde mit Triethylamin (0,21 ml, 1,5 mmol) und Ethylacetimidathydrochlorid (0,13 g, 1 mmol) bei Umgebungstemperatur behandelt. Die Reakaonsmischung wurde mit Wasser verdünnt, um einen öligen Gummistoff herzustellen. Die wässrige Schicht wurde dekantiert und der ölige Gummistoff wurde mit einer geringen Menge Ethanol behandelt und mit Wasser verdünnt, um die Kristallisation einzuleiten. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet, um 7,4 g der Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TFA, 300 MHz) δ 1,26–2,44 (m, 16H), 2,9–3,4 (m, 2H), 3,62–4,55 (m, 6H), 6,90 (d, 1H), 7,04–7,08 (m, 2H), 7,33 (dt, 1H), 7,55 (m, 2H) und 7,84 (d, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{27}H_{33}N_3O_5SClF_3$: 604,2 (M + H). Gefunden: 604,3.

Beispiel 11

1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphtalensulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-3-yl]methoxy]-5-methoxyphenylesterhydrochlorid

a) 1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-hydroxy-5-methoxyphenylester

[0125] Eine zweiphasige Lösung aus 1,08 g (7,78 mmol) 5-Methoxyresorcinol, 2,10 g (7,78 mmol) Dansylchlorid, 30 ml Diethylether und 30 ml gesättigtes Natriumbicarbonat wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur energisch gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit pH 7-Puffer abgelöscht, in Diethylether extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und durch Flash-Chromatographie (1-2%iges Ether/Methylenchlorid) gereinigt, um 605,5 mg (21% Ertrag) der Titelverbindung als ein hellgelbes Pulver zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 1,7 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8, 8,5 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 7,4, 8,5 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,20 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,04 (t, J = 2,2 Hz), 6,01 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 5,62 (br s, 1H), 3,55 (s, 3H) und 2,99 (s, 6H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{19}NO_5S$: 374,1 (M + H), 396,1 (M + Na). Gefunden: 373,7, 395,7.

b) N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-piperidinmethanol

[0126] Zu einer Lösung aus 3-Piperidinmethanol (4,60 g, 40 mmol) und Triethylamin (6 ml) in 1,4-Dioxan (100 ml) wurde langsam Di-tert-butyldicarbonat (8,72 g, 40 mmol) hinzugefügt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 2 Std, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rest durch Flash-Säulenchromatographie (2 : 1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (7,81 g, 91%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25–1,39 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,60–1,81 (m, 3H), 1,94 (br s, 1H), 2,98–3,08 (m, 2H), 3,51 (d, 2H) und 3,66–3,77 (m, 2H).

c)1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]methoxy]-5-methoxyphenylester

[0127] Zu einer Lösung aus 379 mg (1,05 mmol) 1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-hydroxy-5-methoxyphenylester, wie in Schritt (a) dieses Beispiels zubereitet, in Tetrahydrofuran (10 ml), enthaltend 275 mg (0,347 mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-3-piperidinmethanol, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, 358 mg (1,36 mmol) Triphenylphosphin und 350 µl (3,18 mmol) N-Methylmorpholin wurden 215 µl (1,36 mmol) Diethylazodicarboxylat hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Std. gerührt, mit pH 7-Puffer abgelöscht, in Diethylether extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt, um 245,7 mg (38% Ertrag) der Titelverbindung als einen gelben Schaum bereitzustellen. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl^3$) δ 8,60 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,2, 7,3 Hz), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 7,4, 8,5 Hz), 7,24 (1H, J =

8,5 Hz), 6,24 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,10 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 5,99 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 3,88 (br d, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 1,58 (s, 3H), und 1,44 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{39}H_{38}N_2O_7S$: 593,2 (M + Na). Gefunden: 593,0.

d) 1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-[(piperidin-3-yl)methoxy]-5-methoxyphenylesterhydrochlorid

[0128] Zu 245 mg 1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]methoxy]-5-methoxyphenylester, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (1 ml) wurden 500 µl 4 N HCl in Dioxcan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem weiteren 1 ml 4 N HCl in Dioxan behandelt und das Rühren wurde für weitere 1 Std. fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde wiederholt aus Diethylether/Methanol/Hexan konzentriert, um 237,7 mg der Titelverbindung als gehärteten Schaum zu erzielen. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, 1H), 9,03 (q, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,17 (dd, 1H, J = 1,1, 7,3 Hz), 7,84 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 7,6, 8,5 Hz), 7,51 (1, H, J = 7,7 Hz), 6,41 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 5,92 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 3,57–3,76 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,2–3,23 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,58–2,8 (m, 2H), 2,14 (br s, 1H), 1,62–1,80 (m, 2H), 1,17–1,3 (m, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{25}H_{30}N_2O_5S$: 471,2 (M + H), 493,2 (M + Na). Gefunden: 470,9, 492,9.

e) 1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-[[1-acetimidoyl)piperidin-3-yl]methoxy]-5-methoxyphenylesterhydrochlorid

[0129] Zu einer Lösung aus 204,7 mg 1-(5-(N,N-Dimethylamino)naphthalensulfonsäure-3-[(piperidin-3-yl)methoxy]-5-methoxyphenylesterhydrochlorid, wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in 2 ml N,N-Dimethylformamid, enthaltend 380 µl (3,42 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, wurden 190 mg (1,54 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde mit 2 N Natriumhydroxid abgelöscht. Die Reaktionsmischung wurde in Methylenchlorid extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid (1 ml) aufgelöst, mit 500 µl Eisessigsäure behandelt und dann Flash-chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol/Eisessigsäure (92,6 : 6,5 : 0,9), um das Essigsäuresalz des Produkts als einen Gummistoff zu erzielen. Der Gummistoff wurde in Methylenchlorid aufgelöst und mit 1 N Natriumhydroxid behandelt. Die organische Phase wurde getrocknet (K_2CO_3) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid aufgelöst, mit 1 ml 4 N HCl in Dioxan behandelt und wiederholt aus Diethylether/Methylenchlorid/Hexan konzentriert, um 177 mg der Titelverbindung als ein blaßgelbes Pulver zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 und 9,33 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,14–8,18 (m, 2H), 7,84 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 (dt, 1H), J = 1,1, 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,45 und 6,42 (t, 1H), 6,16 und 6,10 (t, 1H), 5,92 und 5,89 (t, 1H), 3,53 (s, 3 H), 2,92 (t, 6H), 2,28 und 2,22 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{27}H_{33}N_3O_5S$: 512,2 (M + H). Gefunden: 511,5.

Beispiel 12

2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]naphthalen-3-yl-esteressigsäuresalz

a) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-hydroxynaphthalen-3-yl-ester

[0130] Bei 0°C wurden zu 1,0 g (6,24 mmol) 1,3-Naphtalendiol in Tetrahydrofuran (20 ml), enthaltend 1,5 ml 2,6-Lutidin, 1,35 g (6,40 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt, mir 3 N Salzsäure abgelöscht, in Methylenchlorid extrahiert und getrocknet ($MgSO_4$). Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (2%iges Ethylacetat/Methylenchlorid) ergab 277 mg (13% Ertrag) der Titelverbindung als einen farblosen Feststoff. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,78–7,95 (m, 4H), 7,43–7,57 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, J = 2 Hz) und 6,63 (d, 1H, J = 2 Hz).

b) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[[1-N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]naphthalen-3-yl-ester

[0131] Zu 277 mg (0,881 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-hydroxynaphthalen-3-yl-ester, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, 180 mg (0,837 mmol) N-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidinmethanol, wie in Schritt (b) aus Beispiel 1 zubereitet, 260 mg (0,99 mmol) Triphenylphosphin und 270 µl (2,45 mmol) N-Methylmorpholin in 2 ml Tetrahydrofuran, wurden 160 µl (1,02 mmol) Diethylazodicarboxylat hinzugefügt. Die Reak-

tionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser abgelöscht, in Diethylether extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und Flash-chromatographiert (2% Diethylether/Methylenchlorid), um 325 mg (79% Ertrag) eines farblosen Schaumes zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,4, 8 Hz), 7,41–7,67 (m, 5H), 7,34 (dt, 1H, J = 1,7 Hz), 7,08 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), J = 2 Hz), 4,18 (br, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 12H), 2,0–2,2 (m, 1H), 1,76 (d, 2H, J = 8 Hz) und 1,49 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{27}H_{30}ClNO_6S$: 554,1 (M + Na). Gefunden: 554,2.

c) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[(piperidin-4-yl)methoxy]naphthalen-3-yl-esterhydrochlorid

[0132] Zu einer Lösung aus 319 mg (0,596 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[[1-N-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]naphthalen-3-yl-ester, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in 2 ml Methylenchlorid, wurden 1,5 ml (6 mmol) 4 N HCl in Dioxan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 Std gerührt und mit Diethylether pulverisiert, um 281 mg der Titelverbindung als ein farbloses Pulver zu erzielen. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (bd, 1H, J = 9 Hz), 8,68 (bd, 1H, J = 10 Hz), 8,6 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,8–7,98 (m, 4 Hz), 7,50–7,6 (m, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 2H), 3,94 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,93 (q, 2H), 2,16 (bm, 1H), 1,96 (d, 2H) und 1,57–1,71 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF; Gentinsäure-Matrix), berechnet für $C_{22}H_{22}ClNO_4S$: 432,1 (M + H). Gefunden: 431,5.

d) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]naphthalen-3-yl-ester-essigsäuresalz

[0133] Eine Mischung aus 100 mg (0,214 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[(piperidin-4-yl)methoxy]naphthalen-3-yl-ester-hydrochlorid, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in N,N-Dimethylformamid (2 ml), enthaltend 55 mg (0,45 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid und 125 µl N,N-Diisopropylethylamin wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden weitere 125 µl N,N-Diisopropylethylamin und 55 mg (0,45 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 4 Std gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockenheit konzentriert, mit 1 N Natriumhydroxid (2 ml) abgelöscht, in Methylenchlorid extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit Methylenchlorid (1 ml) verdünnt, mit 1 ml Eisessigsäure behandelt und direkt durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwenden von Methylenchlorid/Methanol/Eisessigsäure (93,6 : 6,5 : 0,5) als Entwicklungs-Lösungsmittel aufgereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,8–7,97 (m, 4H), 7,50–7,59 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,11 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,92 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 2,6 Hz), 2,2 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,75 (br s, 3H) und 1,41 (q, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{23}H_{24}ClN_3O_4S$: 474,1 (M + H). Gefunden: 473,8.

Beispiel 13

3-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]benzolessigsäuresalz

a) 3-[(2-Chlorphenoxy)methyl]phenol

[0134] Bei 0°C wurden zu 616 mg (2,35 mmol) Triphenylphosphin und 400 µl (3,84 mmol) 2-Chlorphenol in 20 ml Methylenchlorid, 370 ml (2,35 mmol) Diethylazodicarboxylat hinzugefügt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe einer Lösung aus 233 mg (1,9 mmol) 3-Hydroxybenzylalkohol in 2 ml Tetrahydrofuran. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C bis Umgebungstemperatur für 1 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser abgelöscht. Diethylether extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und durch Flash-Chromatographie (Methylenchlorid/Hexan (2 : 1 bis 4 : 1)) gereinigt, um 227 mg (44% Ertrag) der Titelverbindung als ein farbloses Öl bereitzustellen. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (dd, 1H, J = 1,6, 7,8 Hz), 7,25 (t, 1H), 7,15–7,21 (m, 1H), 6,88–7,01 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H, J = 2,5, 8,1 Hz), 5,12 (s, 2H) und 4,97 (s, 1H).

b) 1-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]benzin

[0135] Zu einer Lösung aus 272 mg (0,809 mmol) 3-[(2-Chlorphenoxy)methyl]phenol, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (5 ml), enthaltend 275 mg (1,05 mmol) Triphenylphosphin, und 208 mg (0,97 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-4-piperidinmethanol, wie in Schritt (b) aus Beispiel 1 zubereitet, wurden langsam 165 µl (1,04 mmol) Diethylazodicarboxylat hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser abgelöscht, in Diethylether extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und Flash-chromatographiert (Hexan/Ethylacetat (1 : 4 bis 1 : 2)), um 221 mg (58% Ertrag) der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (dd,

1H, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,15–7,21 (m, 1H), 8,82–7,03 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,74 (t, 2H), 1,91–2,00 (m, 1H), 1,84 (d, 2H) und 1,47 (s, 9H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{24}H_{30}ClNO_4S$: 454,2 (M + Na). Gefunden: 454,4.

c) 1-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-3-[(piperidin-4-yl)methoxy]benzolhydrochlorid

[0136] Eine Lösung aus 215 mg 1-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-3-[[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy]benzol, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (2 ml) wurde mit 1,5 ml 4 N HCl in Dioxan behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Std. gerührt und dann konzentriert, um nach wiederholten Konzentrationen aus Diethylether/Hexan/Methanol 183 mg der Titelverbindung als ein farbloses Pulver bereitzustellen. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (br s, 2H), 7,45 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,27–7,35 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,90–7,05 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 3,87 (d, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 10 Hz), 2,05 (m, 1H), 1,91 (d, 2H, J = 13,8) und 1,5–1,54 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{22}ClNO_2$: 332, 1 (M + H). Gefunden: 332,0.

d) 3-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]benzolessigsäuresalz

[0137] Zu 40 mg (0,109 mmol) 1-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-3-[(piperidin-4-yl)methoxy]benzolhydrochlorid, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in 1 ml N,N-Dimethylformamid, enthaltend 100 µl (0,908 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, wurden 40 mg (0,325 mmol) Ethylacetimidathydrochlorid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 3 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum konzentriert und der Rest wurde mit 1 N Natriumhydroxid abgelöscht, in Methylenchlorid extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und konzentriert. Der Rest wurde mit 1 ml Methylenchlorid aufgelöst und dann mit 500 µl Eisessigsäure behandelt. Die Lösung wurde dann direkt einer präparativen Dünnschichtchromatographie unter Verwenden von Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (83 : 15 : 2) als Entwicklungs-Lösungsmittel zugeführt, um 33,8 mg der Titelverbindung als einen Gummistoff bereitzustellen. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (dd, 1H, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,27–7,34 (m, 2H), 7,20–7,23 (dd, 1H, J = 1,4, 8,3 Hz), 6,89–7,04 (m, 4H), 5,76 (s, 2H), 4,07 (d, 2H, J = 14 Hz), 3,87 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,05 (t, 2H, J = 13 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,05–2,13 (m, 1H), 1,85 (d, 2H), 1,71 (br s, 3H), und 1,18–1,38 (m, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{25}N_2O_2$: 373,2 (M + H). Gefunden: 373,0.

Beispiel 14

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[3-aminopropoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

a) 2-Chlorbenzolsulfonsäure 3-[3-cyanopropoxy]-5-methylphenylester

[0138] Bei 0°C wurden zu 250 mg (0,796 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester, wie in Schritt (c) aus Beispiel 1 zubereitet, in N,N-Dimethylformamid (3 ml), 20 mg (0,833 mmol) 100%iges Natriumhydrid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Min. gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 100 µl (1,01 mmol) 4-Brombutyronitril hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt, mit 1 N Salzsäure abgelöscht und in Diethylether extrahiert. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet ($MgSO_4$) auf eine Silica Gel Flash-Säule platziert und mit Methylenchlorid eluiert, um 127 mg unreine Verbindung als ein Öl zu ergeben, welche in der nächsten Reaktion verwendet wurde. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, 1H, J = 1,5, 9 Hz), 7,54–7,63 (m, 2H), 7,34–7,40 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,55 (m, 1H) und 6,48 (t, 1H, J = 2 Hz). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet fur $C_{17}H_{16}ClNO_4S$: 388,0 (M + Na). Gefunden: 387,8.

b) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[3-amidinopropoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0139] Eine Lösung aus 115 mg 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[3-cyanopropoxy]-5-methylphenylester in 10 ml 37%iger HCl in Ethanol wurde bei 0°C über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde bis zur Trockenheit konzentriert, mit Ethanol (5 ml) verdünnt und mit 1 g Ammoniumcarbonat behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 40 Min. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N Natriumhydroxid abgelöscht, in Methylchlorid extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und bis zur Trockenheit konzentriert. Der Rest wurde mit einer Mischung aus Methylenchlorid/Methanol/Hexan pulverisiert, um 64 mg der Titelverbindung als ein farbloses Pulver zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (br s, 2H), 8,68 (br s, 2H), 7,95 (dd, 1H J = 1,7 Hz), 7,81–7,90 (m, 2H), 7,56–7,62 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,44 (t, 1H, J = 1 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,21 (s, 2H) und 2,02 (pentet, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF; α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{17}H_{19}ClN_2O_4S$: 383,1 (M + H). Gefunden: 382,8.

Beispiel 15

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[3-(N-methylamidino)phenyl]methoxy)-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0140] Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-cyanophenyl)methoxy]-5-methylphenylester (414 mg, 1,0 mmol), wie in Schritt (a) aus Beispiel 6 zubereitet, in Methylenchlorid (10 ml) wurde 37%ige HCl in Ethanol (15 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 3 Tage stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und der Rest wurde im Vakuum mehrmals aus Methylenchlorid konzentriert. Der Rest wurde in Ethanol (10 ml) aufgelöst, mit Methylaminhydrochlorid (270 mg, 4,0 mmol) und Na_2CO_3 (212 mg, 2,0 mmol) behandelt und dann bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Methylenchlorid (150 ml) und 10%igem K_2CO_3 aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 10%igem K_2CO_3 (50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde HCl in Methanol (30 ml) hinzugefügt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde dann durch Flash-Säulenchromatographie (10% Methanol/Methylenchlorid) gereinigt und aus Methanol/Ethylacetat kristallisiert, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (145 mg, 30%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,22 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,73 (m, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,94 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 9,05 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H) und 9,94 (br s, 1H). Massenspektrum (MALDI-TOF; Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{22}H_{21}N_2O_4SCl$: 445,1 (M + H). Gefunden: 445,0.

Beispiel 16

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(4-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

a) Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(4-cyanophenyl)methoxy]-5-methylphenylester

[0141] Diethylazodicarboxylat (524 mg, 3,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester (900 mg, 3,0 mmol), wie in Schritt (c) aus Beispiel 1 zubereitet, 4-Cyanobenzylalkohol (400 mg, 3,0 mmol; Yoon et al,. Org. Chem. 38: 2786–2792 (1973)) und Triphenylphosphin (790 mg, 3,0 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 0°C für 2 Std. und bei Raumtemperatur für 3 Std gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) abgelöscht und mit Ehtylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde aufeinanderfolgend mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml) und Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (2 : 1 Ethylacetat : Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,26 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,57 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,67 (d, 2H, J = 3,5 Hz) und 7,96 (d, 1H, J = 3,6 Hz).

b) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(4-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid

[0142] Zu einen Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(4-cyanophenyl)methoxy]-5-methylphenylester (414 mg, 1,0 mmol), wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (10 ml) wurde 37%ige HCl Ethanol (20 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und der Rest wurde mehrmals mit Methylenchlorid co-evaporiert. Der Rest wurde dann in Ethanol (20 ml) aufgelöst und Ammoniumcarbonat (385 mg, 4,0 mmol) wurde bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Methylenchlorid und 10%igem K_2CO_3 (50 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 50 ml 10%igem K_2CO_3 gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit HCl in Methanol (30 ml) behandelt und konzentriert. Der Rest wurde dann durch Kristallisation (Methanol und Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (345 mg, 74%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,53 (t, 2H, J = 9,3 Hz)), 6,86 (s, 1H), 7,55–7,62 (m, 3H), 7,82–7,89 (m, 4H), 7,93 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 9,24 (br s, 2H) und 9,44 (br s, 2H). Massenspektrum (MALDI-TOF; Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{21}H_{19}N_2ClO_4S$: 431,1 (M + H). Gefunden: 431,1.

Beispiel 17

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]phenylesterhydrochlorid

a) 3-Benzyloxyphenylacetat

[0143] Resorcinolmonoacetat (6,10 g, 40 mmol) in DMF (10 ml) wurde tropfenweise zu der Mischung aus NaH (95%, 0,92 g, 40 mmol) in DMF (50 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 10 Min. gerührt. Benzylbromid (6,85 g, 40 mmol) in DMF (10 ml) wurde dann tropfenweise hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam mit Wasser (100 ml) abgelöscht und dann mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (1 : 1 Hexan : Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (5,30 g, 55%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,28 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, J = 1,2, 4,1 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 7,9 Hz) und 7,41 (m, 5H).

b) 3-Benzoloxyphenol

[0144] 3-Benzoloxyphenylacetat (4,84 g, 20 mmol), wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde mit 1 N NaOH (30 ml) bei Raumtemperatur für 3 Std behandelt. Die Mischung wurde mit 1 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest durch Flash-Säulenchromatographie (Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als eine farblose Flüssigkeit (3,80 g, 96%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,01 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 6,47 (t, 2H, J = 2,2 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 1,1, 4,1 Hz), 7,11 (t, 1H) und 7,39 (m, 5H).

c) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-benzyloxyphenylester

[0145] 3-Benzyloxyphenol (2,97 g, 15 mmol), wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (50 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (2 ml) und 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid (3,27 g, 15,5 mmol) bei 0°C für 2 Std und bei Raumtemperatur für 2 Std. behandelt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Methylenchlorid verdünnt, nachfolgend mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 50 ml) und Salzlauge (2 × 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (1 : 1 Hexan : Methlenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als eine farblose Flüssigkeit (5,35 g, 95%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,97 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H, J = 1,1, 4,1 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 4,1 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,37 (m, 5H), 7,58 (m, 2H) und 7,91 (dd, 1H, J = 1,1, 4,1 Hz).

d) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxyphenylester

[0146] 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-benzyloxyphenylester (3,75 g, 10 mmol), wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, Pd/C (10%) (350 mg) in Tetrahydrofuran (80 ml) wurden für 3 Std hydriert (Ballon). Der Katalysator wurde durch Celite filtriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigte Tetrahydrofuranlösung wurde im Vakuum evaporiert und der Rest wurde dann durch Flash-Säulenchromatographie (Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (2,75 g, 95%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (m, 3H), 7,12 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H, J = 0,6, 4,0 Hz).

e) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-cyanophenyl)methoxy]phenylester

[0147] Diethylazodicarboxylat (174 mg, 1,0 mmol) wurde zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxyphenylether (285 mg, 1,0 mmol), wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, 3-Cyanobenzylalkohol (133 mg, 1,0 mmol) (Yoon et al, J. Org. Chem. 38: 2786–2792 (1973)), und Triphenylphosphin (263 mg, 1,0 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 2 Stunden und bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (30 ml) abgelöscht und mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 30 ml), Salzlauge (2 × 30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (2 : 1 Ethylacetat : Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (375 mg, 93%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,02 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, J = 4,2, 1,3 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,59–7,68 (m, 5H) und 7,93 (dd, 1H, J = 4,0, 0,7 Hz).

f) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3[(3-amidinophenyl)methoxy]phenylesterhydrochlorid

[0148] Zu einer Lösung aus 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-cyanophenynmethoxy]phenylester (280 mg, 0,7 mmol), wie in dem vorangehenden Schritt zubereitet, in Methylenchlorid (10 ml) wurde 37%ige HCl in Ethanol (15 ml) bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und der Rest wurde mehrmals mit Methylenchlorid co-evaporiert. Der Rest wurde dann Ethanol (10 ml) aufgelöst und Ammoniumcarbonat (300 mg, 3,0 mmol) wurde bei 0°C hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid (150 ml) verdünnt, mit 10%igem K_2CO_3 (2 × 50 ml) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, HCl in Methanol (30 ml) wurde hinzugefügt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie (10%iger Methanol in Methylenchlorid) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (283 mg, 75%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,15 (s, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,75–7,94 (m, 6H), 9,27 (br s, 2 und 9,45 (br s, 2 H). Massenspektrum (MALDI-TOF, Sinapinsäure-Matrix), berechnet für $C_{20}H_{17}N_2ClO_4S$: 417,1 (M + H), 439,0 (M + Na). Gefunden: 417,4, 439,1.

Beispiel 18

2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[5-amidinopentyloxy]-5-methylphenylesteressigsäuresalz

a) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[5-cyanopentyloxy]-5-methylphenylester

[0149] Natriumhydrid (24 mg, 1 mmol; 100%) wurde zu einer Lösung aus 250 mg (0,855 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methylphenylester, wie in Schritt (c) aus Beispiel 1 zubereitet, in 2 ml N,N-Dimethylformamid hinzugefügt. Nach 5 Min. wurden 130 µl (0,93 mmol) 6-Bromhexannetril zu der Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Std. bei Umgebungstemperatur gerührt, mit Salzlauge (50 ml) abgelöscht, in Diethylether (50 ml) extrahiert, mit Wasser (3 × 10 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie (Methylenchlorid/Petroleumether 4 : 1 bis 100 : 0) gereinigt, um 250 mg der Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben, welches sich beim Stehenlassen verfestigte. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8 Hz), 7,56–7,65 (m, 2H), 7,36–7,41 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,53 (br, s 1H), 6,48 (t, 1H, J = 1,1 Hz), 3,85 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), und 1,6–1,8 (m, 6H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{20}NClO_4S$: 416,1 (M + Na). Gefunden: 416,1.

b) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[5-amidinopentyloxy]-5-methylphenylesteressigsäuresalz

[0150] Eine Lösung aus 138 mg (0,351 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[5-cyanopentyloxy]-5-methylphenylester, wie in dem vorangegangenen Schritt zubereitet, in 10 ml 37%iger HCl in Ethanol wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu einem Öl konzentriert, mit 5 ml Ethanol verdünnt und mit 1,0 g Ammoniumcarbonat behandelt. Nach dem Rühren bei Umgebungstemperatur für 30 Min. wurde die Reaktionsmischung mit 2 N NaOH abgelöscht, in Methylenchlorid extrahiert, getrocknet (K_2CO_3) und konzentriert. Der Rest wurde mit 500 µl Eisessigsäure behandelt und aus Diethylether/Methylenchlorid pulverisiert, um 3,9 mg der Titelverbindung zu ergeben. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79–7,95 (m, 3H), 7,55–7,60 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,85 (t, 2H), 2,29 (t, 2H) und 2,20 (s, 3H). Massenspektrum (MALDI-TOF, α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure-Matrix), berechnet für $C_{19}H_{23}N_2ClO_4S$: 411,1 (M + H). Gefunden: 411,3.

Beispiel 19

In Vitro Inhibierung gereinigter Enzyme

Reagenzien

[0151] Alle Puffersalze wurden von der Fa. Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) bezogen und wiesen die höchste erhältliche Reinheit auf. Die Enzymsubstrate, N-Benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid (Sigma B7632), N-Benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid (Sigma B2291), N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-Nitroanilid (Sigma T6140) und N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-Nitroanilid (Sigma S7388) wurden sämtlich von Sigma bezogen.

[0152] Humanes α-Thrombin und humaner Faktor Xa wurden von den Enzymen Research Laboratories (South Bend, Indiana) bezogen. Rinder-Trypsin wurde von Sigma bezogen.

K_i-Bestimmungen

[0153] Alle Assays basierten auf der Fähigkeit der Testverbindung, die Enzym-katalysierte Hydrolyse eines Peptid p-Nitroanilid Substrats zu inhibieren. In einer typischen K_i-Bestimmung, wird das Substrat in DMSO zubereitet und in einem Assay-Puffer verdünnt, der aus 50 mM HE-PES, 20 mM NaCl, pH 7,5 besteht. Die Endkonzentration für jedes der Substrate wird unten aufgelistet. Im allgemeinen sind die Substratkonzentrationen geringer als die experimentell bestimmten Werte für K_m. Die Testverbindungen werden als eine 0,16 mg/ml Lösung in DMSO zubereitet. Verdünnungen werden in DMSO zubereitet, wobei 8 Endkonzentrationen erzielt werden, die einen 200fachen Konzentrationsbereich umfassen. Die Enzym-Lösungen werden bei den unten aufgelisteten Konzentrationen im Assay-Puffer zubereitet.

[0154] In einer typischen K_i-Bestimmung werden in jedes Well einer 96 Well-Platte 280 µl Substrat-Lösung, 10 µl Inhibitor-Lösung pippertiert und die Platte wird bei 37°C in einem "Molecular Devices"-Plattenleser für > 10 Minuten thermisch equilibriert. Die Reaktionen werden durch die Zugabe eines 20 µl-Aliquots des Enzyms eingeleitet und der Anstieg der Absorption bei 405 nm wird für 15 Minuten aufgezeichnet. Die Daten, die weniger als 10% der Gesamtsubstrat-Hydrolyse entsprechen, werden in den Berechnungen verwendet. Der Geschwindigkeitsquotient (Rate der Absorptionsveränderung als eine Funktion der Zeit) für eine Probe, die keinen Inhibitor enthält, wird durch die Geschwindigkeit einer Probe, die einen Inhibitor enthält, dividiert und wird als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration eingetragen. Die Daten werden einer linearen Regression angepaßt und der Neigungswert der Linie berechnet. Der Kehrwert der Neigung ist der experimentell bestimmte K_i-Wert.

Thrombin

[0155] Die Thrombin-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, das Substrat Suc-Ala-Ala-Pro-Arg-pNA zu hydrolisieren. Es wurden Substrat-Lösungen bei einer Konzentration von 20 µM (20 µM << K_m = 180 µM) im Assay-Puffer zubereitet. Die End-DMSO-Konzentration betrug 0,3%. Gereinigtes humanes α-Thrombin wurde in dem Assay-Puffer zu einer Konzentration von 450 nM verdünnt. Die End-Reagenz-Konzentrationen betrugen: [Thromin] = 0,5 nM, [Suc-Ala-Ala-Pro-Arg-pNA] = 20 µM.

Faktor Xa

[0156] Die Faktor Xa-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, das Substrat Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA zu hydrolisieren. Es wurden Substrat-Lösungen bei einer Konzentration von 51 µM (51 µM << K_m = 1,3 mM) im Assay-Puffer zubereitet. Die End-DMSO-Konzentration betrug 0,3%. Gereinigter aktivierter humaner Faktor Xa wurde im Assay-Puffer zu einer Konzentration von 300 nM verdünnt. Die End-Reagenz-Konzentrationen betrugen: [FXa] = 20 nM, [Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA] = 51 µM.

Trypsin

[0157] Die Trypsin-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, das Substrat Bz-Phe-Val-Arg-pNA zu hydrolisieren. Es wurden Substrat-Lösungen bei einer Konzentration von 14 µM (14 µM << K_m = 291 µM) im Assay-Puffer zubereitet. Die End-DMSO-Konzentration betrug 0,3%. Gereinigtes Rinder-Trypsin wurde in Assay-Puffer zu einer Konzentration von 150 nM verdünnt. Die End-Reagenz-Konzentrationen betrugen: [Trypsin] = 10 nM, [Bz-Phe-Val-Arg-pNA] = 14 µM.

Chymotrypsin

[0158] Die Chymotrypsin-Aktivität wurde als die Fähigkeit bestimmt, das Substrat Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA zu hydrolisieren. Es wurden Substratlösungen bei einer Konzentration von 14 µM (14 µM << K_m = 61 µM) in Assay-Puffer zubereitet. Die End-DMSO-Konzentration betrug 0,3%. Gereinigtes Rinder-α-Chymotrypsin wurde in Assay-Puffer zu einer Konzentration von 45 nM verdünnt. Die End-Reagenz-Konzentrationen betrugen: [Chymotrypsin] = 3 nM, [Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA] = 14 µM.

[0159] Die Ergebnisse, die unter Anwendung der synthetisierten Verbindungen erhalten wurden, sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

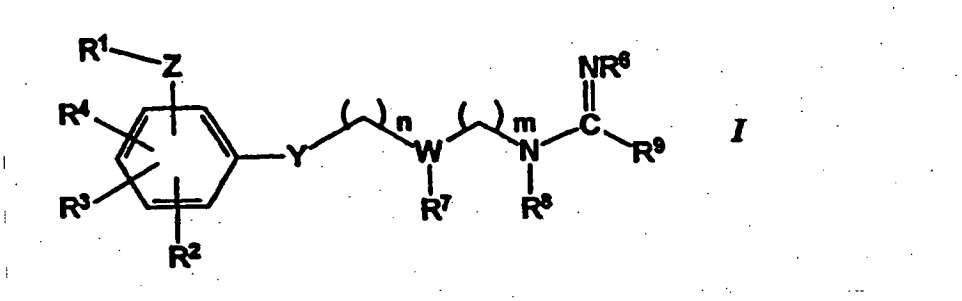
Produkt der Probennummer	Enzyme	K_i (µM)
1	Thrombin	1,65
5	Thrombin	4,86
6	Faktor Xa	2,72
7	Trypsin	5,23
8	Thrombin	1,72
14	Thrombin	0,57
18	Chymotrypsin	6,29

[0160] Die Ergebnisse zeigen an, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Inhibitoren von Proteasen darstellen. Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibieren eine Anzahl von Proteasen, einschließlich Faktor Xa, Thrombin, Chymotrypsin und Trypsin.

[0161] Nach dem die Erfindung nunmehr vollständig beschrieben worden ist, versteht es sich für einen Fachmann, dass das Gleiche (dieselbe) in einem weiten und äquivalenten Bereich an Bedingungen, Formulierungen und anderen Parametern durchgeführt werden kann, ohne den Gegenstand der Erfindung oder einer beliebigen Ausführungsform hiervon zu beeinflussen. Alle hierin zitierten Veröffentlichungen werden durch Referenz hierin in ihrer Gesamtheit vollständig eingeschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel I:



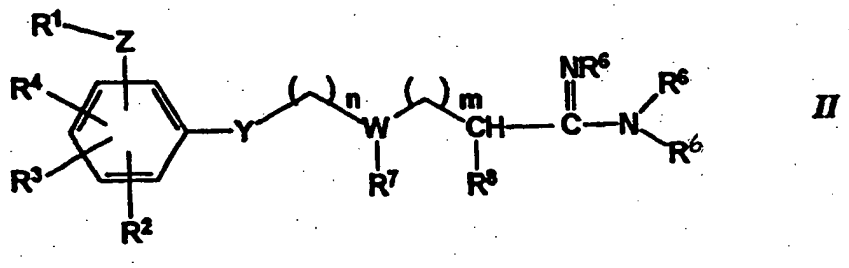
oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch geeignete Salze davon;
wobei:
Z eines von $-NR^{10}SO_2$, $-SO_2NR^{10}$-, $NR^{10}C(R^yR^z)$-, $-C(R^yR^z)NR^{10}$-, $-OSO_2$-, $-SO_2O$-, $-OC(R^yR^z)$-, $-C(R^yR^z)O$-, $-NR^{10}CO$- oder $-CONR^{10}$- ist;
R^y und R^z jeweils unabhängig voneinander eines aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxy sind;
R^1 eines aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert sein kann;
R^2, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander eines aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ oder OR^x sind oder, sofern auf benachbarten Kohlenstoffatomen gelegen, R^2 und R^3 auch zusammen $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_q$- bilden können, wobei q für 2 bis 6 steht, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
R^x in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppen gegebenenfalls eine oder mehr ungesättigte Bindungen aufweisen können;
Y eines von -O-, $-NR^{10}$-, -S-, $-CHR^{10}$- oder eine kovalenten Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^6 in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ ist, wobei R^w Alkyl oder Cycloalky ist;
R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl sind oder R^7 und R^8 zusammen $-(CH_2)_y$- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, y nicht Null oder 1 sein kann;

R^9 eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist, wobei Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl gegebenenfalls substituiert sein können mit Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, Dialkylamino(C_{2-10})alkyl oder Carboxyalkyl ist;
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist und Y anders als -CHR^{10}- ist, n dann von 2 bis 8 ist; und
m von 1 bis 4 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei
Z eines von -SO_2O-, -SO_2NR^{10}-, -$C(R^yR^z)O$- oder -$OC(R^yR^z)$- ist, wobei R^y und R^z jeweils Wasserstoff sind;
R^1 eines von C_{6-10}Aryl, Pyridinyl, Quinizolinyl, Quinolinyl oder Tetrahydroquinolinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist durch ein oder zwei Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}Alkyl, C_{1-6}Alkoxy, C_{1-6}Aminoalkyl, C_{1-6}Aminoalkoxy, Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, Di(C_{1-4})alkylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}Hydroxyalkyl, C_{2-6}Hydroxyalkoxy, C_{2-10}Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C_{2-10}carboxyalkyl)amino, C_{6-14}Ar(C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{2-6}Alkynylcarbonyl, C_{1-6}Alkylsulfonyl, C_{2-6}Alkenylsulfonyl, C_{2-6}Alkynylsulfonyl, C_{1-6}Alkylsulfinyl, C_{1-6}Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}Carboxyalkyl, C_{2-6}Carboxyalkoxy, C_{2-6}Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy;
R^2, R^3 und R^4 unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, C_{1-4}Alkoxycarbonyl, C_{1-4}Alkoxymethyl oder C_{1-4}Alkoxy sind oder, alternativ, R^2 und R^3, sofern an benachbarten Kohlenstoffatomen gelegen, zusammen eines von -CH=CH-CH=CH- oder -$(CH_2)_q$- bilden können, wobei q von 2 bis 6 ist, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
Y eines von -O-, -S-, -NR^{10}-, oder eine kovalente Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^6 in jedem Fall eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, Hydroxy, C_{1-4}Alkoxy, Phenoxy, C_{1-4}Alkyloxycarbonyl oder Cyano ist;
R^7 und R^8 unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Carboxyalkyl oder C_{2-10}Hydroxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammen -$(CH_2)_y$- bilden, wobei y 0, 1 oder 2 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, y nicht 0 oder 1 sein kann;
R^9 Wasserstoff ist; oder C_{1-10}Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, C_{1-6}Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, Phenyl, Alkyloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, C_{1-6}Acylamino, Cyano oder Trifluormethyl;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, Benzyl, Phenyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl, C_{2-10}Aminoalkyl, C_{1-4}Monoalkylamino(C_{2-8})alkyl, C_{1-4}Dialkylamino(C_{2-8})alkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann n von 2 bis 8 ist; und
m von 1 bis 4 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei
Z eines von -SO_2O-, -SO_2NR^{10}-, -CH_2O- oder -OCH_2 ist;
R^1 eines von Phenyl oder Naphthyl ist, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Chlor oder Dimethylamino;
R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind oder R^2 und R^3 zusammen -CH=CH-CH=CH- bilden können;
R^4 eines von Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl ist;
Y eines von O oder NR^{10} ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^6 in jedem Fall Wasserstoff oder Hydroxy ist;
R^7 und R^8 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammen -$(CH_2)_y$- bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, y nicht Null oder 1 sein kann;
R^9 Wasserstoff oder C_{1-4}Alkyl ist;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-4}Hydroxyalkyl, C_{2-4}Carboxyalkyl, C_{2-4}Aminoalkyl, Dimethylamino(C_{2-8})alkyl, Methylamino(C_{2-8})alkyl ist;
n von Null bis 4 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann n 2 bis 4 ist; und
m 1, 2 oder 3 ist.

4. Verbindung mit der Formel II:



II

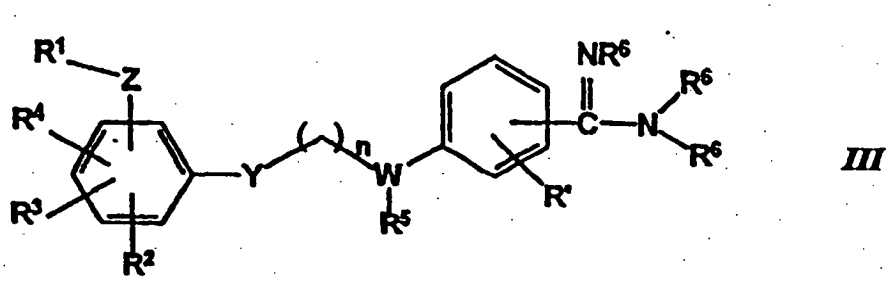
oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon;
wobei:
Z eines von $-NR^{10}SO_2-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-NR^{10}C(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)NR^{10}-$, $-OSO_2$, $-SO_2O-$, $-OC(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)O-$, $-NR^{10}CO-$ oder $-CONR^{10}-$ ist;
R^y und R^z jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxy sind;
R^1 eines von Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl, wobei jedes gegebenenfalls substituiert werden kann, ist;
R^2, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ oder $-OR^x$ sind oder, sofern auf benachbarten Kohlenstoffatomen liegend, R^2 und R3 auch zusammen $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_q-$ bilden können, wobei q für 2 bis 6 steht, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
R^x in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppen gegebenenfalls eine oder mehr ungesättigte Bindungen) aufweisen können, ist;
Y eines von -O-, $-NR^{10}-$, -S-, $-CHR^{10}-$ oder eine kovalente Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^6 in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ ist, wobei R^w Alkyl oder Cycloalkyl ist;
R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist, oder R^7 und R^8 zusammen $-(CH_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, y nicht Null oder 1 sein kann;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, Dialkylamino(C_{2-10})alkyl oder Carboxyalkyl ist;
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist und Y anders als $-CHR^{10}-$ ist, n dann von 2 bis 8 ist; und
m von 1 bis 4 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei
Z eines von $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-C(R^yR^z)O-$ oder $-OC(R^yR^z)-$ ist, wobei R^y und R^z jeweils Wasserstoff sind;
R^1 eines von C_{6-10}Aryl, Pyridinyl, Quinizolinyl, Quinolinyl oder Tetrahydroquinolinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist durch ein oder zwei Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}Alkyl, C_{1-6}Alkoxy, C_{1-6}Aminoalkyl, C_{1-6}Aminoalkoxy, Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, Di(C_{1-4})alkylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}Hydroxyalkyl, C_{2-6}Hydroxyalkoxy, C_{2-10}Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C_{2-10}carboxylalkyl)amino, C_{6-14}Ar(C_{1-6})alkoxycarbonyl, C_{2-6}Alkylcarbonyl, C_{1-6}Alkylsulfonyl, C_{2-6}Alkenylsulfonyl, C_{2-6}Alkylnylsulfonyl, C_{1-6}Alkylsulfinyl, C_{1-6}Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}Carboxyalkoxy, C_{2-6}Carboxyalkyl, C_{2-6}Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy;
R^2, R^3 und R^4 unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, C_{1-4}Alkoxycarbonyl, C_{1-4}Alkoxymethyl oder C_{1-4}Alkoxy oder, alternativ, R^2 und R^3, sofern an benachbarten Kohlenstoffatomen liegend, zusammen eines von $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_q-$ bilden können, wobei q von 2 bis 6 ist, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
Y eines von -O-, -S-, $-NR^{10}-$, oder eine kovalente Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^6 in jedem Fall eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, Hydroxy, C_{1-4}Alkoxy, Phenoxy, C_{1-4}Alkyloxycarbonyl oder Cyano ist;
R^7 und R^8 unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-10}Carboxyalkyl oder C_{2-10}Hydroxyalkyl ist, oder R^7 und R^8 zusammen $-(CH_2)_y-$ bilden, wobei y 0, 1 oder 2 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, y nicht 0 oder 1 sein kann;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, Benzyl, Phenyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl, C_{2-10}Aminoalkyl, C_{1-4}Monoalkylamino(C_{2-8})alkyl, C_{1-4}Dialkylamino(C_{2-8})alkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;

n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann n von 2 bis 8 ist; und
m von 1 bis 4 ist, vorausgesetzt, dass, wenn W N ist, dann m nicht 1 ist.

6. Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei
Z eines von $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-CH_2O-$ oder $-OCH_2$ ist;
R^1 eines von Phenyl oder Naphthyl ist, ggf. substituiert durch ein oder zwei Chlor oder Dimethylamino;
R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind oder R^2 und R^3 zusammen -CH=CH-CH=CH- bilden können;
R^4 eines von Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl ist;
Y eines von O oder NR^{10} ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^6 ist jedem Fall Wasserstoff oder Hydroxy ist;
R^7 und R^8 unabhängig eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl sind, oder R^7 und R^8 zusammen $-(CH_2)_y-$ bilden, wobei y Null, 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, y nicht Null oder 1 sein kann;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-4}Hydroxyalkyl, C_{2-4}Carboxyalkyl, C_{2-4}Aminoalkyl, Dimethylamino(C_{2-8})alkyl, Methylamino(C_{2-8})alkyl ist;
n von Null bis 4 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann n 2 bis 4 ist; und
m 1, 2 oder 3 ist.

7. Verbindung mit der Formel III:



III

oder Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch geeignete Salze davon,
wobei:
Z eines von $NR^{10}SO_2-$, $-SO_2NR^{10}-$, $NR^{10}C(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)NR^{10}-$, $-OSO_2-$, $-SO_2O-$, $-OC(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)O-$, $-NR^{10}CO-$ oder $-CONR^{10}-$ ist;
R^y und R^z jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder Carboxy ist;
R^1 eines von Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert sein kann;
R^2, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ oder $-OR^x$ sind oder, sofern auf benachbarten Kohlenstoffatomen gelegen, R^2 und R^3 auch zusammen -CH=CH-CH=CH- oder $-(CH_2)_q-$ bilden können, wobei q für 2 bis 6 steht, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
R^x in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl ist, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppen gegebenenfalls eine oder mehr ungesättigte Bindung(en) aufweisen können;
Y eines von -O-, $-NR^{10}-$, -S-, $-CHR^{10}-$ oder eine kovalente Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^5 eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl oder Carboxyalkyl ist;
R^6 in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxycarbonyloxy, Cyano oder $-CO_2R^w$ ist, wobei R^w Alkyl oder Cycloalky ist;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, Dialkylamino(C_{2-10})alkyl oder Carboxyalkyl ist;
R' eines von Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxyalkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl oder Alkoxyalkyl ist; und
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist und Y anders als $-CHR^{10}-$ ist, n dann von 2 bis 8 ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei
Z eines von $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-C(R^yR^z)O-$ oder $-OC(R^yR^z)-$ ist, wobei R^y und R^z jeweils Wasserstoff sind;
R^1 eines von C_{6-10}Aryl, Pyridinyl, Quinizolinyl, Quinolinyl oder Tetrahydroquinolinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist durch ein oder zwei Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Halogen, C_{1-6}Alkyl, C_{1-6}Alkoxy,

C_{1-6}Aminoalkyl, C_{1-6}Aminoalkoxy, Amino, Mono(C_{1-4})alkylamino, Di(C_{1-4})alkylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonylamino, C_{2-6}Alkoxycarbonyl, Carboxy, C_{1-6}Hydroxyalkyl, C_{2-6}Hydroxyalkoxy, C_{2-10}Mono(carboxyalkyl)amino, Di(C_{2-10}carboxyalkyl)amino, C_{6-14}Ar(C_{1-6})alkoxycarbonyl, C_{2-6}Alkynylcarbonyl, C_{1-6}Alkylsulfonyl, C_{2-6}Alkenylsulfonyl, C_{2-6}Alkynylsulfonyl, C_{1-6}Alkylsulfinyl, C_{1-6}Alkylsulfonamido, Amidino, Guanidino, C_{1-6}Alkyliminoamino, Formyliminoamino, C_{2-6}Carboxyalkyl, C_{2-6}Carboxyalkoxy, C_{2-6}Carboxyalkylamino, Cyano, Trifluormethoxy oder Perfluorethoxy;
R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, C_{1-4}Alkoxycarbonyl, C_{1-4}Alkoxymethyl oder C_{1-4}Alkoxy sind oder, alternativ, R^2 und R^3, sofern an benachbarten Kohlenstoffatomen gelegen, zusammen eines von -CH=CH-CH=CH- oder $-(CH_2)_q-$ bilden können, wobei q von 2 bis 6 ist, und R^4, wie vorstehend definiert, ist;
Y eines von -O-, -S-, $-NR^{10}-$ oder eine kovalente Bindung ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^5 eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-10}Carboxyalkyl oder C_{2-10}Hydroxyalkyl ist;
R^6 in jedem Fall eines von Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, Hydroxy, C_{1-4}Alkoxy, Phenoxy, C_{1-4}Alkyloxycarbonyl oder Cyano ist;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, Benzyl, Phenyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl, C_{2-10}Aminoalkyl, C_{1-4}Monoalkylamino(C_{2-8})alkyl, C_{1-4}Dialkylamino(C_{2-8})alkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;
R' eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{3-8}Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy(C_{1-8})alkyl, Cyano, Nitro, Carboxamid, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxymethyl oder Alkoxy ist, und
n von Null bis 8 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann n von 2 bis 8 ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei
Z eines von $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-CH_2O-$ oder $-OCH_2-$ ist;
R^1 eines von Phenyl oder Naphthyl ist, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Chlor oder Dimethylamino;
R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind oder R^2 und R^3 zusammen -CH=CH-CH=CH- bilden können;
R^4 eines von Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl ist;
Y eines von O oder NR^{10} ist;
W N oder CR^{10} ist;
R^5 eines von Wasserstoff, C_{1-6}Alkyl, C_{2-10}Hydroxyalkyl oder C_{2-10}Carboxyalkyl ist;
R^6 in jedem Fall Wasserstoff oder Hydroxy ist;
R^{10} in jedem Fall unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4}Alkyl, C_{2-4}Hydroxyalkyl, C_{2-4}Carboxyalkyl, C_{2-4}Aminoalkyl, Dimethylamino(C_{2-8})alkyl, Methylamino(C_{2-8})alkyl ist;
R' Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl ist; und
n von Null bis 4 ist, mit der Bedingung, dass, wenn W N ist, dann n 2 bis 4 ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche ist:
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(1-acetimidoylpiperidin-4-yl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
3-(2-Chlorbenzyloxy)-5-methyl-1-[2-[(1-acetimidoyl)piperazin-4-yl]]ethoxybenzoldiessigsäuresalz;
N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-N-[2-[[4-(1-acetimidoyl)amino]butoxy]-4-methylphenyl]benzolsulfonamiddihydrochlorid;
N-Benzyl-N-[[[3-(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methylamino]phenyl]-benzolsulfonamid;
3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2,3-Dichlorbenzolsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chlor-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamidhydrochlorid;
2-Chlor-N-(5-carboxypentyl)-N-[[3-[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]-5-trifluormethylphenyl]benzolsulfonamid;
1-(5-(N,N-dimethylamino)naphthalinsulfonsäure-3-[[(1-acetimidoyl)piperidin-3-yl]methoxy]-5-methoxyphenylesterhydrochlorid;
2-Chlorbenzolsulfonsäure-1-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]naphthalin-3-yl esteressigsäuresalz; oder
3-[(2-Chlorphenoxy)methyl]-[[(1-acetimidoyl)piperidin-4-yl]methoxy]benzolessigsäuresalz.

11. Verbindung gemäß Anspruch 4, welche ist:
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[3-amidinopropoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid; oder
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[5-amidinopentyloxy]-5-methylphenylesteressigsäuresalz.

12. Verbindung gemäß Anspruch 7, welche ist:
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chorbenzolsulfonsäure-3-[[3-(N-hydroxy)amidinophenyl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;

2-Chorbenzolsufonsäure-3-[[3-(N-methylamidino)phenyl]methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid;
2-Chorbenzolsulfonsäure-3-[(4-amidinophenyl)methoxy]-5-methylphenylesterhydrochlorid; oder
2-Chlorbenzolsulfonsäure-3-[(3-amidinophenyl)methoxy]phenylesterhydrochlorid

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 13, wobei die Zusammensetzung weiterhin einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein Verdünnungsmittel umfasst.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 13, wobei diese eine Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 umfaßt, die wirksam ist, um eine Trypsin-ähnliche Protease zu inhibieren.

16. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Pankreatitis, Thrombose, Ischämie, Schlaganfall, Restenosis, Emphysem oder Entzündung in einem Säugetier.

17. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikamentes zur Inhibition der Thrombin-induzierten Blutplättchen-Aggregation und Gerinnung von Fibrinogen im Plasma.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen