

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/000653 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 257/18,  
207/32, 213/60, C07D 215/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06774

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. Juni 2002 (19.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 30 374.2 23. Juni 2001 (23.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRIEPKE, Henning [DE/DE]; Birkenharder Strasse 11, 88447 Warthausen (DE). HAUEL, Norbert [DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE). HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach (DE).

RIES, Uwe [DE/DE]; Tannenstrasse 31, 88400 Biberach (DE). BINDER, Klaus [DE/DE]; Biebricher Allee 15, 65187 Wiesbaden (DE). ZIMMERMANN, Rainer [DE/DE]; Laurenbühlstrasse 17, 88441 Mittelbiberach (DE). STASSEN, Jean-Marie [BE/BE]; Merellaau 31, B-3210 Lubbeek (BE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, 88400 Biberach-Rissegg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

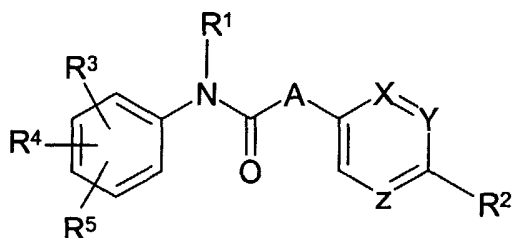
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED N-ACYL ANILINE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE N-ACYL-ANILINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted N-acyl aniline derivatives of general formula (I), where R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup>, A, X, Y and Z are as defined in claim 1, the tautomers, stereoisomers, mixtures, prodrugs, derivatives with a group, negatively-charged under physiological conditions, in place of a carboxy group and the salts thereof, in particular the physiologically-acceptable salts with inorganic or organic acids or bases with useful properties. Compounds of general formula (I), in

which R<sup>2</sup> does not represent an amidino group, are valuable intermediates for the production of amidino compounds of general formula (I), with useful pharmacological properties, in particular a thrombin-inhibiting effect.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup>, A, X, Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch vertraglichen Salze mit anorganischen oder organischen sauren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R<sup>2</sup> keine Amidinogruppe darstellen, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Amidinoverbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine thrombin-hemmende Wirkung.

WO 03/000653 A1



**Veröffentlicht:**

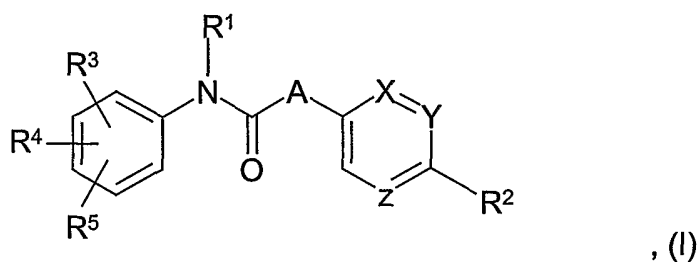
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Substituierte N-Acyl-anilinderivate, deren Herstellung und  
deren Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Prodrugs, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R<sup>2</sup> keine Cyanogruppe enthält, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere Thrombin-hemmende Eigenschaften, und

die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R<sup>2</sup> eine Cyanogruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R<sup>2</sup> eine gegebenenfalls substituierte Amidino oder Aminomethylgruppe darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel und deren Verwendung.

- 2 -

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, in der die mit dem Aromaten oder Heteroaromaten verknüpfte Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Cyano-, Aminomethyl- oder Amidinogruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann,

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, die jeweils

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

durch eine durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyridyl- oder Pyridyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylaminogruppe oder

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

- 3 -

eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylaminogruppe, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylaminogruppe, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

- das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkylamino-, Pyrrolidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Piperidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Hexahydroazepinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Morpholinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Piperazinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

- das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte

- 4 -

Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-oxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine, zwei oder drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei jeweils die Alkylsubstituenten gleich oder verschieden sein können und einer der Alkylsubstituenten zusätzlich durch eine Carboxy-, Hydroxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminosulfonyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe oder auch ein Wasserstoffatom, wenn

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe darstellt, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten

- 5 -

aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-oxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen eine n-C<sub>3-4</sub>-Alkylengruppe,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> kein Wasserstoffatom ist, und

X, Y, und Z jeweils Stickstoffatome oder -CH-Gruppen bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen X, Y und Z eine -CH-Gruppe darstellt,

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

die bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein kann oder

die bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können.

Derartige "Prodrug-Gruppen" werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielson et al. in *International Journal of Pharmaceutics* 39, 75-85 (1987) beschrieben.

- 6 -

Beispielsweise können die bei der Definition der Reste vorstehend erwähnten Carboxygruppen durch eine Tetrazolylgruppe oder durch eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein, z.B. durch eine Hydroxymethyl- oder Formylgruppe, durch eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanenteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert ist, ein 1,3-Dihydro-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

$R_aCO-O-(R_bCR_c)-OH$ , in dem

$R_a$  eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

- 7 -

und die der bei der Definition der Reste erwähnten Imino- oder Aminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein, z.B. durch eine Hydroxy-C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-, Allyloxy-, Phenyloxy-, Benzyloxy-, 3-Methoxybenzyloxy-, 4-Methylbenzyloxy- oder 4-Chlorphenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxygruppe, durch eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, durch eine Allyloxy-carbonylgruppe, durch eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Propyloxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, tert. Butyloxycarbonyl-, Pentyloxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, durch eine Phenyl-C<sub>1-16</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethyloxycarbonyl- oder Phenylpropyloxycarbonylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-carbonyl- oder R<sub>a</sub>CO-O-(R<sub>b</sub>CR<sub>c</sub>)-O-CO-Gruppe, in der R<sub>a</sub> bis R<sub>b</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie die Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Methylengruppe oder

eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, in der die mit dem Aromaten oder Heteroaromaten verknüpfte Methylengruppe durch eine -NH-Gruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

- 8 -

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Cyano- oder Aminomethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann,

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, die jeweils

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

durch eine durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Pyridylgruppe substituierte Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylaminogruppe oder

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylaminogruppe oder Amino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über

zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy- oder Trifluormethylgruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Pyrrolidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Piperidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Morpholinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine, zwei oder drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei jeweils die Alkylsubstituenten gleich oder verschieden sein können und einer der Alkylsubstituenten zusätzlich durch eine Carboxy- oder Hydroxysulfonylgruppe, eine Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminosulfonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder auch ein Wasserstoffatom, wenn

- 10 -

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe darstellt, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy- oder Trifluormethylgruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen eine n-C<sub>3-4</sub>-Alkylengruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> kein Wasserstoffatom ist und

X, Y, und Z jeweils Stickstoffatome oder -CH-Gruppen bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen X, Y und Z eine -CH-Gruppe darstellt,

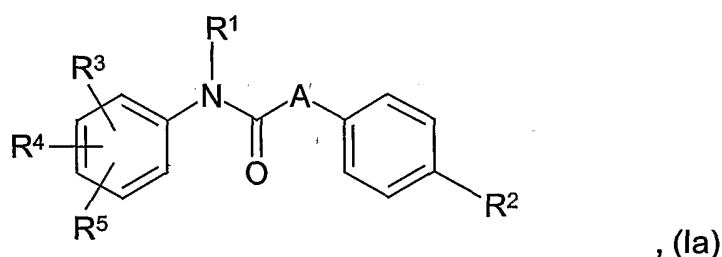
deren C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Benzylester, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Prodrugs, deren Gemische und deren Salze,

- 11 -

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie die Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. einschließen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



in der

A eine Methylengruppe oder

eine Ethylengruppe, in der die mit dem Aromaten verknüpfte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

- 12 -

R<sup>2</sup> eine Cyano- oder Aminomethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe;

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Pyridyl- oder Piperidinogruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe,

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, die jeweils durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, N,N-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-pyridylamino-, Pyrrolidino- oder Methyl-pyrrolidinogruppe substituiert ist,

eine Amino-, Methylamino-, Carboxymethylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylamino- oder Morpholinocarbonylmethylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch eine bis vier Methylgruppen substituierte Phenylsulfonylgruppe, durch eine durch eine Trifluormethyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylsulfonylgruppe, durch eine Benzoyl-, Benzylsulfonyl-, Naphthylsulfonyl-, Chinolylsulfonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder/und eine Aminogruppe substituierte C<sub>2-3</sub>-Alkanoylgruppe, durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine durch zwei geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Pyrazol-1-yl-Gruppe,

R<sup>4</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Carboxymethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylgruppe oder auch ein Wasserstoffatom, wenn

R<sup>1</sup> eine Ethylgruppe oder

- 13 -

$R^3$  eine Pyrrolidinocarbonylgruppe, eine Carboxymethylamino- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylmethylaminogruppe, in der jeweils das Aminstickstoffatom durch eine Benzoylgruppe substituiert ist, darstellt,

$R^5$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

$R^4$  und  $R^5$  zusammen eine n-Propylengruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens zwei der Reste  $R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  keine Wasserstoffatome sind,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in denen

$R^4$  ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe bedeutet,

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel Ia enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Prodrugs und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel Ia sind diejenigen, in denen

A eine Ethylengruppe, in der die mit dem Aromaten verknüpfte Methylengruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann,

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

$R^2$  eine Amidinogruppe,

- 14 -

$R^3$  eine  $C_{3-5}$ -Alkylgruppe,

eine Carbonylgruppe, die durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl-, N,N-Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-pyridylamino-, Pyrrolidino- oder 2-Methyl-pyrrolidinogruppe substituiert ist,

eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-5}$ -Alkylamino- oder  $C_{3-5}$ -Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl oder/und eine Aminogruppe substituierte  $C_{2-3}$ -Alkanoylgruppe, durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine durch zwei geradkettige oder verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituierte Pyrazol-1-yl-Gruppe,

$R^4$  ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe und

$R^5$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in denen

$R^3$  in Position 4 steht,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R^1$  oder  $R^5$  kein Wasserstoffatom ist,

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Prodrugs und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(A) 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]-amino}-benzamidin,

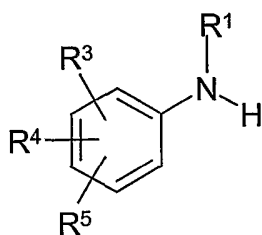
(B) 4-[N-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenylaminocarbonylmethyl)amino]-benzamidin und

(C) 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-amino)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



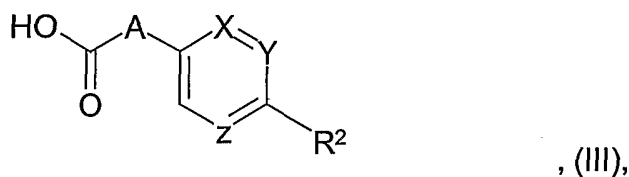
, (II)

in der

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind,

mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

- 16 -



in der

A, X, Y, Z und R<sup>2</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

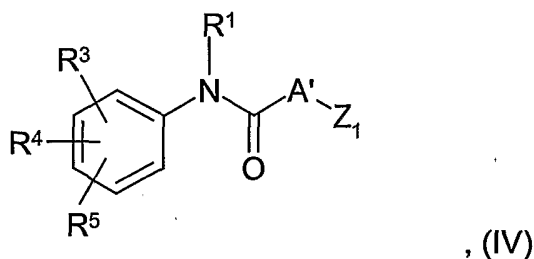
Die Umsetzung wird jedoch bevorzugt mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel III in Gegenwart einer wasserentziehenden oder die Säure aktivierenden Verbindung, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat oder anderen Amidkupplungsreagenzien, wie diese in Comprehensive Functional Group Transformations Vol. 5, Seiten 257 ff. (Pergamon, C. J. Moody) und in den dort zitierten Literaturstellen beschrieben werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin oder mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat wie dessen Anhydrid, Ester oder Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in

- 17 -

Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, in der die mit dem Aromaten oder Heteroaromaten verknüpfte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder -NH-Gruppe ersetzt ist, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



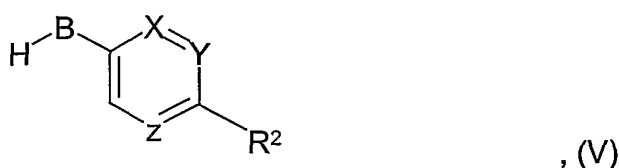
in der

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind,

A' eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe oder n-Ethylengruppe und

Z<sub>1</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine p-Nitrophenyloxygruppe bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 18 -

in der

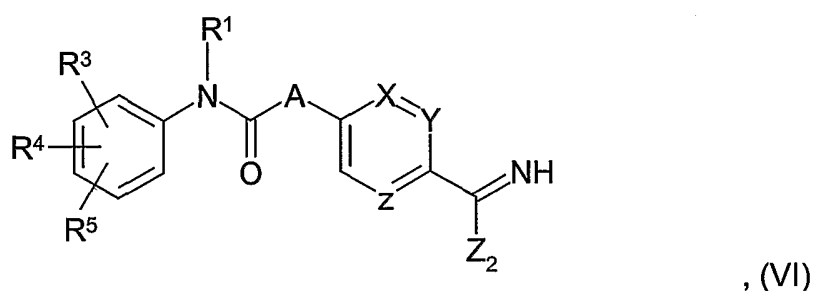
X, Y, Z und R<sup>2</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

B ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>2</sup> eine Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, A, X, Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z<sub>2</sub> eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzoyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt,

mit Ammoniak oder Hydroxylamin sowie mit deren Salzen.

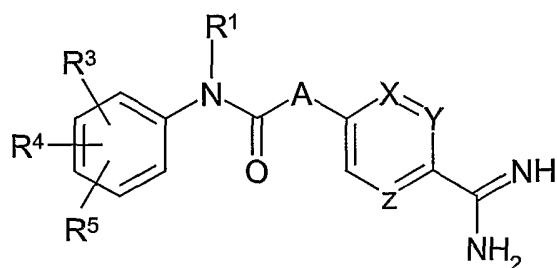
- 19 -

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit Ammoniak oder einem seiner Salze wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel VI erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogenid.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>2</sup> eine durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituierte Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, A, X, Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind,

- 20 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



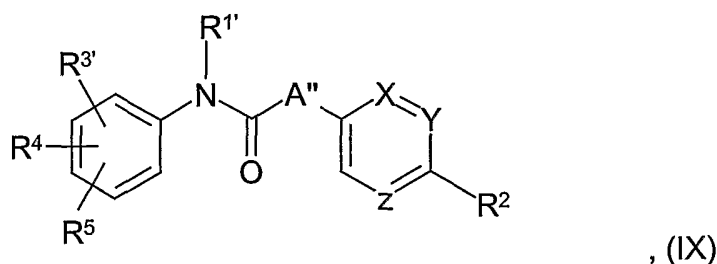
in der

$R^6$  den Acylrest einer der eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und  $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine p-Nitrophenyloxygruppe bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol; Ethanol, Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Natrimhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste A,  $R^1$  oder  $R^3$  eine Carboxygruppe enthält:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind und  $A$ ,  $R^1$  und  $R^3$  die für A,  $R^1$  und  $R^3$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweisen, dass mindestens einer der Reste A,  $R^1$  oder  $R^3$  eine durch

- 21 -

Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste A, R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> eine Carboxygruppe enthält.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der Formel IX beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure,

- 22 -

Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der Formel IX beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyl-oxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser,

Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Alkylierung und/oder Acylierung eines entsprechenden Nitroanilins, wobei das so erhaltene Nitroanilin anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Diaminoverbindung und die so erhaltene Diaminoverbindung erforderlichenfalls mittels Alkylierung und/oder Acylierung in die gewünschte Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II übergeführt wird. Während diesen Umsetzungen kann gegebenenfalls eine reaktive Gruppe wie eine Amino- oder Iminogruppe durch einen üblichen Schutzrest geschützt sein, der anschließend mittels üblichen Methoden wieder abgespalten wird.

Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formeln IV, VII und IX erhält man zweckmäßigerweise in Analogie zu Verfahren a) der vorliegenden Erfindung.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

- 25 -

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Campher-sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- 26 -

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>2</sup> eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>2</sup> eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]-amino}-benzamidin,

B = 4-[N-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenylaminocarbonylmethyl)amino]-benzamidin und

C = 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-amino)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

- 27 -

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

Material:     -Plasma, aus humanem Citratblut,  
               -PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298),  
               -Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg  
                  (ORH 056/57),  
               -Diethylbarbiturat-Puffer, Behring Werke, Marburg  
                  (ORWH 60/61),  
               -Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aPTT-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäße mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wurde für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml Calcium-Lösung wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze, bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aPTT-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:



- 28 -

Substanz	aPTT-Zeit (ED <sub>200</sub> in $\mu\text{M}$ )
A	0.65
B	0.67
C	0.57

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>2</sup> keine Cyanogruppe darstellt, sind gut verträglich, da bei ihrer pharmakologischen Untersuchung keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit instabiler Angina oder nicht-transmuralem Herzinfarkt, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet. Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Inhibitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P<sub>2</sub>T-

- 29 -

Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Beispiel 1

#### 4-[N-(5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

##### a. 5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-nitrobenzol

1.52 g (0.01 Mol) 4-Methyl-3-nitro-anilin und 1.32 g (0.01 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid werden in 30 ml Pyridin 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 99:1).

Ausbeute: 2.9 g (100% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

- 30 -

**b. 5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-anilin**

2.9 g (0.01 Mol) 5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-nitrobenzol werden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g 20%igem Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur mit 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 1.7 g (65% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Schmelzpunkt: 142-144°C.

**c. 4-[N-(5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril**

Zu einer Lösung aus 242 mg (1.5 mMol) 4-Cyanophenylelessigsäure in 30 ml Tetrahydrofuran werden 240 mg (1.5 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol gegeben und 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 393 mg (1.5 mMol) 5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-anilin zugegeben und 48 Stunden nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1).

Ausbeute: 0.53 g (87% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

Schmelzpunkt: 120-122°C.

**d. 4-[N-(5-Phenylsulfonylamino-2-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin**

440 mg (1.09 mMol) 4-[N-(5-Phenylsulfonylamino-3-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril werden in 35 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird bei maximal 30°C Badtemperatur im Vakuum entfernt und durch 35 ml absolutes Ethanol ersetzt. Man setzt 1.05 g (11 mMol) Ammoniumcarbonat zu und rührt 48 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1).

Ausbeute: 0.24 g (48% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S x HCl (422.52/458.98)

- 31 -

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 423  
 $(2M+H)^+$  = 845

### Beispiel 2

#### 4-[N-(4-Phenylsulfonylamino-2-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(4-Phenylsulfonylamino-2-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 86% der Theorie,

$C_{22}H_{22}N_4O_3S \times HCl$  (422.52/458.98)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 423

### Beispiel 3

#### 4-[N-(2,3-Dimethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,3-Dimethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82% der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{23}H_{24}N_4O_3S \times HCl$  (436.54/473.01)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 437  
 $(2M+H)^+$  = 873

### Beispiel 4

#### 4-[N-(2,6-Dichlor-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,6-Dichlor-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 80% der Theorie,

- 32 -

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (477.39)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 477/79/81 (Chlorisotope)

(M+Na)<sup>+</sup> = 499/01/03

### Beispiel 5

#### 4-[N-(2-Ethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2-Ethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 52% der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S x HCl (436.53/472.99)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 437

(2M+H)<sup>+</sup> = 873

### Beispiel 6

#### 4-[N-(6-Phenylsulfonylamino-indan-4-yl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(6-Phenylsulfonylamino-indan-4-yl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigten Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 33% der Theorie,

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S x HCl (448.6/485.0)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 449

Beispiel 74-[N-(2,3-Dimethyl-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,3-Dimethyl-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 70% der Theorie,

$C_{23}H_{24}N_4O_3S \times HCl$  (436.5/473.0)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 437$

Beispiel 84-[N-(2,6-Dimethyl-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,6-Dimethyl-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 71% der Theorie,

$C_{23}H_{24}N_4O_3S \times HCl$  (436.5/473.0)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 437$

$(2M+H)^+ = 873$

Beispiel 94-[N-(2,6-Dimethyl-3-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,6-Dimethyl-3-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 67% der Theorie,

$C_{23}H_{24}N_4O_3S \times HCl$  (436.5/473.0)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 437$

Beispiel 104-{N-[2-Methyl-5-(naphth-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2-Methyl-5-(naphth-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 29% der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_4O_3S \times HCl$  (472.66/509.03)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 473$

Beispiel 114-{N-[2-Methyl-5-(3-methyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2-Methyl-5-(3-methyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 59% der Theorie,

$C_{23}H_{24}N_4O_3S \times HCl$  (436.5/473.0)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 437$

Beispiel 124-{N-[2-Methyl-5-(2-trifluormethyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2-Methyl-5-(2-fluormethyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 48% der Theorie,

$C_{23}H_{21}F_3N_4O_3S \times HCl$  (490.5/526.97)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 491$

Beispiel 134-[N-[2-Methyl-5-(2-ethoxycarbonylphenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[2-Methyl-5-(2-ethoxycarbonylphenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 34% der Theorie,

$C_{25}H_{26}N_4O_5S \times HCl$  (494.55/531.04)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 495  
 $(2M+H)^+$  = 989

Beispiel 144-[N-[5-(N'-Benzyl-N'-butyl-aminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[5-(N'-Benzyl-N'-butyl-aminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 39% der Theorie,

$C_{28}H_{32}N_4O_2 \times HCl$  (456.6/493.0)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 457

Beispiel 154-[N-(2,4-Dimethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,4-Dimethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 85% der Theorie,

$C_{23}H_{24}N_4O_5S \times HCl$  (436.54/473.01)

Massenspektrum:  $M^+$  = 436

Beispiel 164-[N-[2,4-Dimethyl-5-(naphth-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[2,4-Dimethyl-5-(naphth-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzotrinitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{27}H_{26}N_4O_5S \times HCl$  (486.60/523.07)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 487$

Beispiel 174-[N-(2,4-Dimethyl-5-benzylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,4-Dimethyl-5-benzylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzotrinitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{24}H_{26}N_4O_5S \times HCl$  (450.57/487.04)

Massenspektrum:  $M^+ = 450$

Beispiel 184-[N-(2-Ethoxycarbonylmethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidina. 2,4-Diamino-phenylelessigsäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2,4-Dinitro-phenylelessigsäure-tert.butylester, 10%igem Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 94% der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

- 37 -

b. 2-Amino-4-phenylsulfonylamino-phenylelessigsäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2,4-Diamino-phenylelessigsäure-tert.butylester und Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 30% der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

c. 4-[N-(2-Ethoxycarbonylmethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-Amino-4-phenylsulfonylamino-phenylelessigsäure-tert.butylester, 4-Cyanophenylelessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran bei 50°C, anschließende Umsetzung analog Beispiel 1d mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 56% der Theorie,

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S x HCl (494.56/531.03)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 495

Beispiel 19

4-[N-(2-Trifluormethyl-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2-Trifluormethyl-4-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzocarbonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 46% der Theorie,

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S x HCl (476.48/512.94)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 477

Beispiel 204-[N-[2-Methyl-5-(2,3,5,6-tetramethyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[2-Methyl-5-(2,3,5,6-tetramethyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{26}H_{30}N_4O_3S \times HCl$  (478.61/515.07)

$R_f$ -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 479$

Beispiel 214-[N-(2-Hydroxycarbonylmethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Ein Gemisch aus 0.53 g (0.001 Mol) 4-[N-(2-Ethoxycarbonylmethyl-5-phenylsulfonylamino-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin, 0.2 g (0.005 Mol) Natriumhydroxid, 15 ml Wasser und 3 ml Ethanol wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 2 molarer Salzsäure neutralisiert. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, in 10 ml Tetrahydrofuran und 3 ml Wasser gelöst, mit 2 molarer Salzsäure auf pH 4 gestellt und eingedampft.

Ausbeute: 0.31 g (62% der Theorie),

$C_{23}H_{22}N_4O_5S \times HCl$  (466.51/502.97)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 467$

$(M+Na)^+ = 489$

Beispiel 224-{N-[5-(N'-(Ethoxycarbonylmethyl)-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidina. 5-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-2-methyl-nitrobenzol

Zu einer Lösung aus 6 g (0.017 Mol) 2-Methyl-5-(naphthyl-1-yl-sulfonyl)amino-nitrobenzol in 120 ml Dimethylsulfoxid gibt man zuerst 2 g (0.018 Mol) Kalium-tert.butylat und nach 30 Minuten 2.5 ml (0.023 Mol) Bromessigsäureethylester zu und rührt 12 Stunden. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt, mit 14%iger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

Ausbeute: 6.7 g (92% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

b. 5-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-ylsulfonyl)-amino]-2-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 5-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-2-methyl-nitrobenzol, 10%igem Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 99% der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

c. 4-{N-[5-(N'-(Ethoxycarbonylmethyl)-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 5-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-2-methyl-anilin, 4-Cyanophenylethylsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, anschließende Umsetzung analog Beispiel 1d mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 39% der Theorie,

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S x HCl (558.7/595.1)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 559

- 40 -

Beispiel 234-{N-[5-(N'-(Morpholinocarbonylmethyl)-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[5-(N'-(Morpholinocarbonylmethyl)-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 13% der Theorie,

$C_{32}H_{33}N_5O_5S \times HCl$  (599.7/636,18)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 600$

Beispiel 244-{N-[5-(N'-Methyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[5-(N'-Methyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 51% der Theorie,

$C_{27}H_{26}N_4O_3S \times CH_3COOH$  (486.6/546.6)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 487$

Beispiel 254-{N-[5-(N'-Hydroxycarbonylmethyl)-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 4-{N-[5-(N'-Ethoxycarbonylmethyl)-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-2-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin, Natronlauge in Ethanol/Wasser und anschließender Behandlung mit Salzsäure.

Ausbeute: 87% der Theorie,

$C_{28}H_{26}N_4O_5S \times HCl$  (530.6/567.1)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 531$

Beispiel 264-[N-(2-Methyl-5-phenylaminosulfonyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2-Methyl-5-phenylaminosulfonyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 17% der Theorie,

$C_{22}H_{22}N_4O_3S \times HCl$  (422.5/458.97)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 423$

Beispiel 274-[N-[2-Methyl-4-(chinolin-8-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[2-Methyl-4-(chinolin-8-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 26% der Theorie,

$C_{25}H_{23}N_5O_3S \times HCl$  (473.6/510.1)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 474$

$(2M+H)^+ = 947$

Beispiel 284-[N-[2-Methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[2-Methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 43% der Theorie,

$C_{25}H_{27}N_5O_3S \times 2 HCl$  (477.6/550.52)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 478$

Beispiel 294-{N-(4-Benzyl-phenyl)-N-ethyl-aminocarbonylmethoxy}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-(4-Benzyl-phenyl)-N-ethyl-aminocarbonylmethoxy}-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 33% der Theorie,

$C_{24}H_{25}N_3O_2 \times HI$  (387.48/515.40)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 388$

Beispiel 304-{2-[N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonyl]ethyl}-benzamidina. 4-(Naphth-1-yl-sulfonylamino)-nitrobenzol

Zu einer Lösung aus 5.8 g (0.042 Mol) 4-Nitrobenzol in 20 ml Pyridin werden unter Eisbadkühlung 10 g (0.042 Mol) Naphthalin-4-sulfonsäurechlorid zugegeben und innerhalb 20 Minuten auf 100°C Badtemperatur erwärmt. Nach weiteren 20 Minuten wird auf 50°C abgekühlt, 8 ml 6 molare Natronlauge zugegeben und danach 20 Minuten bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Wasser eingerührt und das Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 11.2 g (81% der Theorie),

Schmelzpunkt: 210-215°C.

b. 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Zu einer Lösung aus 11.1 g (33.8 mMol) 4-(Naphthalin-1-sulfonylamino)-nitrobenzol in 100 ml Dimethylformamid werden bei 0°C 3.9 g (39 mMol) Kalium-tert.butylat zugegeben und nach 1 Stunde 7 g (42 mMol) Bromessigsäureethylester. Danach wird 1.5 Stunden bei 0°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Essigester verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organi-

- 43 -

sche Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid).

Ausbeute: 14 g (100% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan)

c. 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-nitrobenzol, 10%igem Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 82% der Theorie,

Schmelzpunkt: 98-103°C

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (384.45)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 384

d. N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-ethylamin

Zu einer Lösung aus 3.2 g (84 mMol) 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino]-anilin in 100 ml Methanol werden bei 0°C 0.48 ml (84 mMol) Acetaldehyd und 0.48 ml Eisessig zugegeben und danach portionsweise mit 0.53 g (84 mMol) Natriumcyanborhydrid versetzt. Anschließend läßt man die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und rührt noch 5 Stunden nach. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3.3 g (95% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 19:1)

e. 4-{2-[N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonyl}ethyl}-benzotrifluorid

Zu einer Lösung aus 1.3 g (72 mMol) 4-Cyanophenylpropionsäure in 70 ml Tetrahydrofuran werden bei -40°C 0.96 ml (86 mMol) N-Methyl-morpholin und 1 ml (79 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zugegeben und 1 Stunde nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C 3.4 g (82 mMol) N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-ethylamin zugegeben und man läßt die Reak-

- 44 -

tion über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird mit Essigester verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 19:1).

Ausbeute: 1.3 g (32% der Theorie).

f. 4-{2-[N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonyl}ethyl}-benzamidin

In eine Lösung aus 1.25 g (2.2 mMol) 4-{2-[N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonyl}ethyl}-benzonitril und 0.66 g (7 mMol) Triethylamin in 30 ml Pyridin wird 20 Minuten lang bei 0°C Schwefelwasserstoff eingeleitet und 20 Minuten nachgerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Aceton aufgenommen und mit 3.1 g (0.022 Mol) Methyljodid versetzt. Nach 48 Stunden wird eingedampft, das Rohprodukt in 50 ml Ethanol aufgenommen, mit 0.9 g (0.012 Mol) Ammoniumacetat versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1).

Ausbeute: 0.5 g (31% der Theorie),

Schmelzpunkt: 75-79°C

$C_{32}H_{34}N_4O_5S \times HI$  (586.71/714.62)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 587$

Beispiel 31

4-{2-[N-[4-(N'-Hydroxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonyl}ethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 4-{2-[N-[4-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amino)-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonyl}ethyl}-benzamidin, Natronlauge in Ethanol und anschließender Behandlung mit Salzsäure.

Ausbeute: 50% der Theorie,

- 45 -

Schmelzpunkt: 191-195°C

$C_{30}H_{30}N_4O_5S \times HCl$  (558.66/595.12)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 559

$(M+Na)^+$  = 581

### Beispiel 32

4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 64% der Theorie,

$C_{25}H_{33}N_5O_4 \times HCl$  (467.57/504.03)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 468

$(M+Cl)^+$  = 502/04 (Chlorisotope)

### Beispiel 33

4-{2-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonyl}ethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{2-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonyl}ethyl}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 73% der Theorie,

$C_{26}H_{35}N_5O_4 \times HCl$  (481.59/518.06)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 482

$(M-H)^+$  = 480

Beispiel 344-{N-[4-Phenylsulfonylamino-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonylmethylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[4-Phenylsulfonylamino-phenyl]-N-ethyl-aminocarbonylmethylamino}-benzotrifluorid, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 54% der Theorie,

$C_{23}H_{25}N_5O_3S \times HCl$  (451.55/488.01)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 452$

Beispiel 354-{N-[N'-Ethyl-N'-(4-piperidinomethyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxy-carbonylmethyl-amino}-benzamidina. N-Ethyl-4-piperidinomethyl-anilin

Zu 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin werden unter Eiskühlung 10 ml Formaldehyd (37% in Wasser) zugetropft und danach bei 15°C zuerst 12.1 g (0.1 Mol) N-Ethyl-anilin und anschließend 3 g (0.05 Mol) Eisessig zugetropft. Anschließend werden 40 ml Ethanol zugesetzt und 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Ethanol wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Essigester).

Ausbeute: 6.4 g (30% der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

b. 4-{N-[N'-Ethyl-N'-(4-piperidinomethyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxy-carbonylmethyl-amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 30e aus N-Ethyl-4-piperidino-methyl-anilin, 4-(N-Hydroxycarbonylmethyl-N-methoxycarbonyl)-amino-benzotrifluorid, N-Methyl-morpholin und Chlorameisensäureisobutylester in Tetrahydrofuran.

- 47 -

Ausbeute: 58% der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 9:1)

c. 4-{N-[N'-Ethyl-N'-(4-piperidinomethyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxy-carbonylmethyl-amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[Ethyl-(4-piperidino-methyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-methoxycarbonylmethyl}-amino-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 52% der Theorie,

C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> x 2 HCl (479.63/552.55)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 480

Beispiel 36

4-{N-[N'-Ethyl-N'-(3-benzyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[N'-Ethyl-N'-(3-benzyl-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-amino}-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 47% der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> x HCl (472.59/509.05)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 473

Beispiel 37

4-{N-[N'-Ethyl-N'-(4-(pyridin-3-yl-methyl)-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxy-carbonylmethyl-amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[N'-Ethyl-N'-(4-(pyridin-3-yl-methyl)-phenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-amino}-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 51% der Theorie,

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> x HCl (473.54/510.04)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 474$

### Beispiel 38

#### 4-{N-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

##### a. 4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-iodbenzol

Ein Gemisch aus 0.7 g (5.07 mMol) Heptan-3,5-dion, 1.4 g (5.06 mMol) 4-Hydrazino-3-methyl-iodbenzol und 0.7 ml (5.1 mMol) Triethylamin werden in 40 ml Methanol 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen, mit 50 ml 1N Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1 bis 97:3).

Ausbeute: 1.1 g (64% der Theorie),

$C_{14}H_{17}IN_2$  (340.21)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 341$   
 $(2M+H)^+ = 681$

##### b. 4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-N-benzyl-anilin

Ein Gemisch aus 1.1 g (3.2 mMol) 4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-iodbenzol, 0.5 ml (4.57 mMol) Benzylamin, 44 mg (0.19 mMol) Palladium-(II)-acetat, 120 mg (0.19 mMol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und 0.6 g (6.4 mMol) Natrium-tert.butylat werden in 50 ml Dioxan 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 49:1).

Ausbeute: 0.7 g (68% der Theorie),

$C_{21}H_{25}N_3$  (319.45)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 320$   
 $(M-H)^- = 318$   
 $(2M+Na)^+ = 661$

c. 4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-anilin

0.7 g (2.2 mMol) 4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-N-benzyl-anilin werden in 40 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladiumhydroxid auf Kohle 4 Stunden bei Raumtemperatur mit 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 0.2 g (48% der Theorie),

$C_{14}H_{19}N_3$  (229.33)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 230

$(M+Na)^+$  = 252

d. N-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]aminocarbonylmethylbromid

Zu einer Lösung aus 0.1 ml (1 mMol) Bromacetylchlorid und 0.2 g (1.5 mMol) Kaliumcarbonat in 15 ml Dioxan und 15 ml Wasser werden bei 0°C 0.2 g (1 mMol) 4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-anilin zugetropft. Nach 10 Minuten wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Essigester und 50 ml Wasser aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.4 g (100% der Theorie).

e. 4-{N-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonitril

Ein Gemisch aus 0.3 g (0.86 mMol) N-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-aminocarbonylmethylbromid und 0.2 g (1.28 mMol) 4-Cyanoanilin wird in 15 ml N-Ethyl-diisopropylamin 3 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch konzentriert und chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 40 mg (12% der Theorie),

$C_{23}H_{23}N_5O$  (387.49)

Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 386

- 50 -

f. 4-{N-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{23}H_{28}N_6O \times HCl$  (404.43/440.98)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 405$

Beispiel 39

4-{N-[3-Methyl-4-(pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[3-Methyl-4-(pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 59% der Theorie,

$C_{21}H_{25}N_5O_2 \times HCl$  (379.47/415.93)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 380$

Beispiel 40

4-{N-[N'-Methyl-3-methyl-4-(pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[N'-Methyl-3-methyl-4-(pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 59% der Theorie,

$C_{22}H_{27}N_5O_2 \times HCl$  (393.49/429.95)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 394$

$(M-H+HCl)^- = 428/30$  (Chlorisotope)

Beispiel 414-{N-Methyl-N-[4-(N'-methyl-N'-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl)-3-methyl-phenylamino-carbonylmethyl]amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-Methyl-N-[4-(N'-methyl-N'-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl)-3-methyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 21% der Theorie,

$C_{24}H_{26}N_6O_2 \times HCl$  (430.51/466.98)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 431$

Beispiel 424-{N-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl-aminocarbonylmethyl]-amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O_2 \times HCl$  (407.52/443.98)

Massenspektrum:  $(M-H+HCl)^- = 442/44$  (Chlorisotope)

Beispiel 434-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-methyl-N'-phenyl-aminocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-methyl-N'-phenyl-aminocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 36% der Theorie,

$C_{25}H_{27}N_5O_2 \times HCl$  (429.53/465.99)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 430$

Beispiel 444-[N-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenylaminocarbonylmethyl)amino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenylaminocarbonylmethyl)amino]-benzocarbonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 30% der Theorie,

$C_{21}H_{26}N_4O_2 \times HCl$  (366.47/402.93)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 367$

Beispiel 454-[N-[2,5-Dimethyl-4-isobutyl-phenylaminocarbonylmethyl]-amino]-benzamidin

Bei der Umsetzung von 2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-N-benzyl-anilin zu 2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-anilin analog Beispiel 38c erhält man als nicht abtrennbares Nebenprodukt auch 2,5-Dimethyl-4-isobutyl-anilin. Das Gemisch wurde analog Beispiel 1c mit 4-Cyanophenylaminoessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran in das entsprechende Amid überführt und anschließend analog Beispiel 1d zu einem Gemisch aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin und 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-isobutyl-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin umgesetzt, welches mittels HPLC gereinigt wird (Inertsil ODS2, 250 mm x 10 mm, 5 µm, 0.1%  $KH_2PO_4$ /Methanol, Retentionszeit der Titelverbindung: 21.25 Minuten).

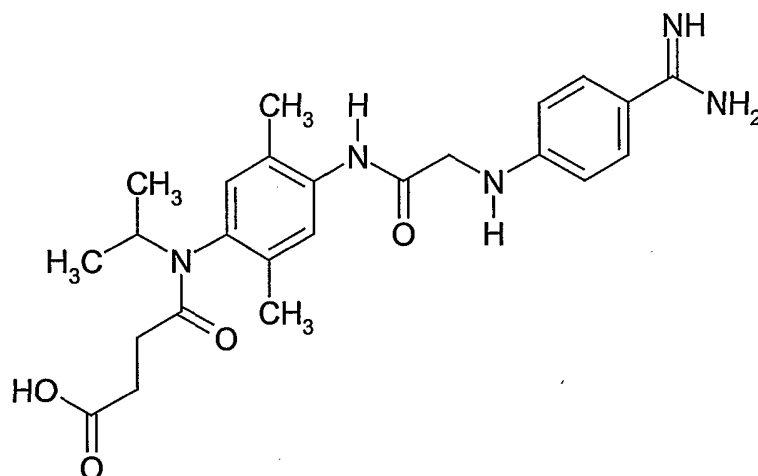
$C_{21}H_{28}N_4O \times HCl$  (352.48/388.49)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 353$

Beispiel 464-[N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-amino]-phenylaminocarbonylmethyl]amino]-benzamidin

der Formel

- 53 -



a. 2,5-Dimethyl-4-isopropylamino-benzyloxycarbonyl-anilin

Zu einer Lösung aus 2.1 g (7.7 mMol) 4-Amino-2,5-dimethyl-benzyloxycarbonyl-anilin und 0.6 ml (8.5 mMol) Aceton in 30 ml Tetrahydrofuran werden 0.7 ml (11.6 mMol) Eisessig und 0.1 g (1 mMol) p-Toluolsulfonsäure gegeben und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 2.3 g (10.1 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt und 3 Tage gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 85:15 bis 75:25).

Ausbeute: 2.1 g (87% der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

$C_{19}H_{24}N_2O_2$  (312.42)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 311$

b. 2,5-Dimethyl-4-[N-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-N-isopropyl-amino]-N-benzyloxycarbonyl-anilin

Eine Mischung aus 0.9 ml (6.1 mMol) Bernsteinsäuremonoethylestermonochlorid, 2.1 g (6.7 mMol) 2,5-Dimethyl-4-isopropylamino-benzyloxycarbonyl-anilin, 3.2 ml (18.3 mMol) Hünig-Base und 74.7 mg (0.6 mMol) 2-Dimethylamino-pyridin werden in 50 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel

- 54 -

abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 98:2).

Ausbeute: 1.9 g (70% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.18 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:1)

c. 2,5-Dimethyl-4-[N-(2-ethoxycarbonylpropionyl)-N-isopropyl-amino]-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2,5-Dimethyl-4-[N-(2-ethoxycarbonylethyl-carbonyl)-N-isopropyl-amino]-N-benzyloxycarbonyl-anilin, 10%igem Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100% der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (306.41)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 329

d. 4-[N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-amino)-phenylaminocarbonylmethyl]amino]-benzonnitril

Ein Gemisch aus 1.3 g (4.3 mMol) 2,5-Dimethyl-4-[N-(2-ethoxycarbonylpropionyl)-N-isopropylamino]-anilin, 1.0 g (5.5 mMol) N-(4-Cyano-phenyl)-glycin, 1.8 g (5.5 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0.8 ml (5.5 mMol) Triethylamin werden in 35 ml Dimethylformamid 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 97:3).

Ausbeute: 1.7 g (88% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (464.57)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 465

(M+Na)<sup>+</sup> = 487

- 55 -

4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-amino]-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-amino]-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{26}H_{35}N_5O_4 \times HCl$  (481.59/518.06)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 482$

Beispiel 474-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-(2-hydroxycarbonyl)ethylcarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino}-benzamidin

0.3 g (0.6 mMol) 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino}-benzamidin werden in 35 ml 6 molarer Salzsäure 7 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen und nochmals eingedampft.

Ausbeute: 0.3 g (88% der Theorie),

$C_{24}H_{31}N_5O_4 \times HCl$  (453.55/490.01)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 454$

$(M-H)^- = 452$

$(M-H+HCl)^- = 488/90$  (Chlorisotope)

Beispiel 484-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino}-benzonnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 42% der Theorie,

$C_{25}H_{34}N_6O_4 \times HCl$  (482.59/519.06)

- 56 -

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 483  
 $(M-H)^-$  = 481  
 $(M-H+HCl)^-$  = 517/519 (Chlorisotope)

Beispiel 49

4-[N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 4-[N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropylamino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino]-benzamidin und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser und anschließender Behandlung mit Salzsäure.

Ausbeute: 48% der Theorie,

$C_{23}H_{30}N_6O_4$  (454.53)

Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 453  
 $(M+H)^+$  = 455  
 $(M+Na)^+$  = 477

Beispiel 50

4-[N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-(3-amino-3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-(3-amino-3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino]-benzocnitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 17% der Theorie,

$C_{26}H_{36}N_6O_4 \times 2 HCl$  (496.62/569.54)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 497

Beispiel 51

4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-(3-amino-3-hydroxycarbonyl-propionyl)-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-(3-amino-3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethylamino}-benzamidin und Natriumhydroxid in Methanol/Wasser und anschließender Behandlung mit Salzsäure.

Ausbeute: 25% der Theorie,

$C_{24}H_{32}N_6O_4 \times 2 \text{ HCl}$  (468.56/541.48)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 469$

Beispiel 52

4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonylmethyl}-benzamidin und 6N Salzsäure.

Ausbeute: 95% der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O_4 \times \text{HCl}$  (439.52/475.98)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 440$

$(M-H)^- = 438$

Beispiel 53

4-{2-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonyl}ethyl}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 4-{2-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N'-isopropyl-amino)-phenyl]-aminocarbonyl}ethyl}-benzamidin und 6N Salzsäure.

Ausbeute: 91 der Theorie,

- 58 -

 $C_{24}H_{31}N_5O_4 \times HCl$  (453.55/490.01)Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 454 $(M-H)^-$  = 452Beispiel 54Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

## Zusammensetzung:

Wirkstoff 75,0 mg

Mannitol 50,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

## Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 55Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

## Zusammensetzung:

Wirkstoff 35,0 mg

Mannitol 100,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml

## Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

### Beispiel 56

#### Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

### Beispiel 57

#### Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg

- 60 -

(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

### Beispiel 58

#### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

- 61 -

Beispiel 59Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 60Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

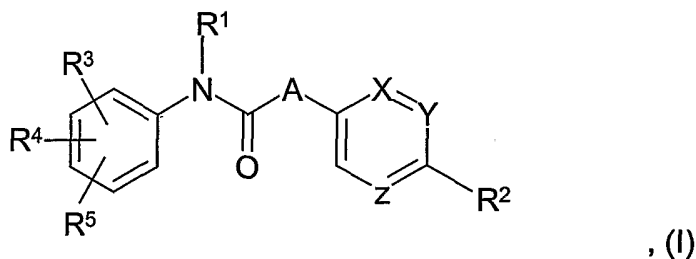
- 62 -

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

## Patentansprüche

## 1. Substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel



in der

A eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, in der die mit dem Aromaten oder Heteroaromaten verknüpfte Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Cyano-, Aminomethyl- oder Amidinogruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann,

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, die jeweils

- 64 -

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

durch eine durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyridyl- oder Pyridyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylaminogruppe oder

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylamino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkylamino-, Pyrrolidinocarbonyl-

- 65 -

C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Piperidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Hexahydroazepinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Morpholinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Piperazinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-oxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine, zwei oder drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei jeweils die Alkylsubstituenten gleich oder verschieden sein können und einer der Alkylsubstituenten zusätzlich durch eine Carboxy-, Hydroxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminosulfonyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe oder auch ein Wasserstoffatom, wenn

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

- 66 -

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe darstellt, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-oxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen eine n-C<sub>3-4</sub>-Alkylengruppe,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> kein Wasserstoffatom ist, und

X, Y, und Z jeweils Stickstoffatome oder -CH-Gruppen bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen X, Y und Z eine -CH-Gruppe darstellt,

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können, und

- 67 -

die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie die Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere einschließen,

die bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein oder

die bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Amino- oder Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Prodrugs, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine Methylengruppe oder

eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, in der die mit dem Aromaten oder Heteroaromaten verknüpfte Methylengruppe durch eine -NH-Gruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Cyano- oder Aminomethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe,

- 68 -

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann,

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, die jeweils

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

durch eine durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Pyridylgruppe substituierte Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylaminogruppe oder

durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylamino- oder Amino-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy- oder Trifluormethylgruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

- 69 -

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Pyrrolidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Piperidinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Morpholinocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Trifluormethyl- oder Carboxygruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine, zwei oder drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei jeweils die Alkylsubstituenten gleich oder verschieden sein können und einer der Alkylsubstituenten zusätzlich durch eine Carboxy- oder Hydroxysulfonylgruppe, eine Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminosulfonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder auch ein Wasserstoffatom, wenn

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe, die jeweils im Alkylteil durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine Amino-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkylamino- oder Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe darstellt, wobei jeweils in den vorstehend erwähnten Aminogruppen

- 70 -

das Wasserstoffatom der Aminogruppe, das mit dem Phenylring verknüpft ist, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl- oder Pyridinoylgruppe ersetzt ist, an die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Pyridylsubstituenten jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke, ein Phenyl-, Pyridin- oder Piperidinring ankondensiert sein kann oder die vorstehend erwähnten aromatischen Substituenten jeweils zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy- oder Trifluormethylgruppe oder durch 2 bis 4 Methylgruppen substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen eine n-C<sub>3-4</sub>-Alkylengruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> kein Wasserstoffatom ist und

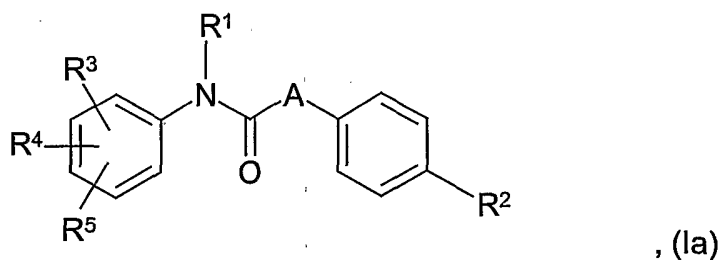
X, Y, und Z jeweils Stickstoffatome oder -CH-Gruppen bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen X, Y und Z eine -CH-Gruppe darstellt,

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie die Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere einschließen,

deren C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Benzylester, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Prodrugs, deren Gemische und deren Salze,

### 3. Substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel



in der

A eine Methylengruppe oder

eine Ethylengruppe, in der die mit dem Aromaten verknüpfte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Cyano- oder Aminomethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe,

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Pyridyl- oder Piperidinogruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe,

eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, die jeweils durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, N,N-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-pyridylamino-, Pyrrolidino- oder Methyl-pyrrolidinogruppe substituiert ist,

- 72 -

eine Amino-, Methylamino-, Carboxymethylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylamino- oder Morpholinocarbonylmethylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch eine bis vier Methylgruppen substituierte Phenylsulfonylgruppe, durch eine durch eine Trifluormethyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylsulfonylgruppe, durch eine Benzoyl-, Benzylsulfonyl-, Naphthylsulfonyl-, Chinolylsulfonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder/und eine Aminogruppe substituierte C<sub>2-3</sub>-Alkanoylgruppe, durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine durch zwei geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Pyrazol-1-yl-Gruppe,

R<sup>4</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Carboxymethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylgruppe oder auch ein Wasserstoffatom, wenn

R<sup>1</sup> eine Ethylgruppe oder

R<sup>3</sup> eine Pyrrolidinocarbonylgruppe, eine Carboxymethylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylaminogruppe, in der jeweils das Aminstickstoffatom durch eine Benzoylgruppe substituiert ist, darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen eine n-Propylengruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens zwei der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> keine Wasserstoffatome sind,

- 73 -

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel Ia enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Prodrugs, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der

R<sup>4</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe bedeutet,

deren Prodrugs, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der

A eine Ethylengruppe, in der die mit dem Aromaten verknüpfte Methylengruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R<sup>2</sup> eine Amidinogruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-5</sub>-Alkylgruppe,

eine Carbonylgruppe, die durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-, N,N-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-pyridylamino-, Pyrrolidino- oder 2-Methyl-pyrrolidinogruppe substituiert ist,

- 74 -

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-5</sub>-Alkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder/und eine Aminogruppe substituierte C<sub>2-3</sub>-Alkanoylgruppe, durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine durch zwei geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Pyrazol-1-yl-Gruppe,

R<sup>4</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe und

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>5</sup> kein Wasserstoffatom ist,

wobei die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Methyl- und Methoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Methylteilen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Prodrugs und deren Salze.

6. Substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 5, in der

R<sup>3</sup> in Position 4 steht,

deren Prodrugs, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. Folgende substituierte N-Acyl-anilinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- 75 -

(a) 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenylaminocarbonylmethyl]-amino}-benzamidin,

(b) 4-[N-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenylaminocarbonylmethyl)amino]-benzamidin und

(c) 4-{N-[2,5-Dimethyl-4-(N'-isopropyl-N'-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-amino)-phenylaminocarbonylmethyl]amino}-benzamidin

sowie deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, in denen  $R^2$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen  $R^2$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

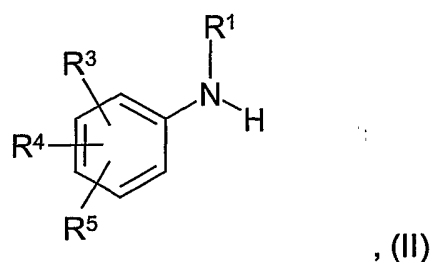
10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen  $R^2$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen  $R^2$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 76 -

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

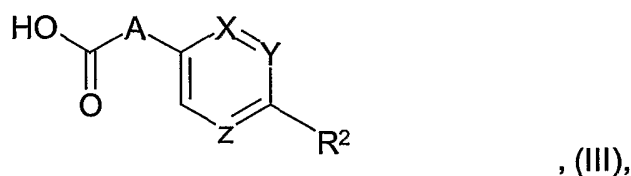
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^1$  und  $R^3$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,

mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

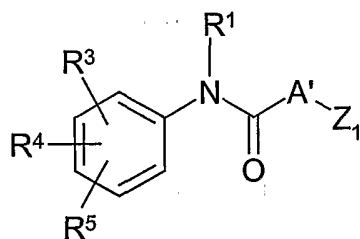


in der

A, X, Y, Z und  $R^2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte geradkettige  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, in der die mit dem Aromaten oder Heteroaromaten verknüpfte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder -NH-Gruppe ersetzt ist, wobei die -NH-Gruppe zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 77 -



, (IV)

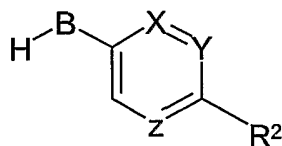
in der

$R^1$  und  $R^3$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,

$A'$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Methylen- oder  $n$ -Ethylengruppe und

$Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (V)

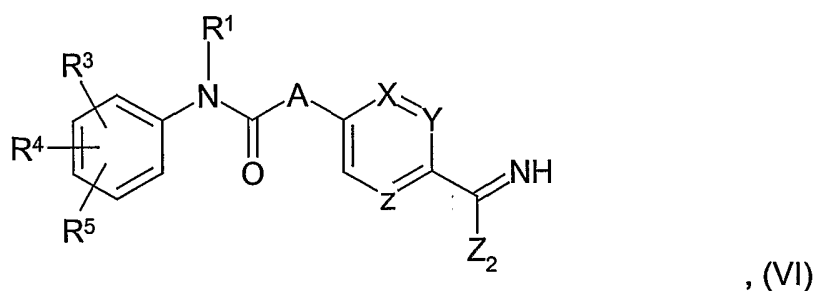
in der

$X$ ,  $Y$ ,  $Z$  und  $R^2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

$B$  ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte  $-NH$ -Gruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^2$  eine Amidinogruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

- 78 -

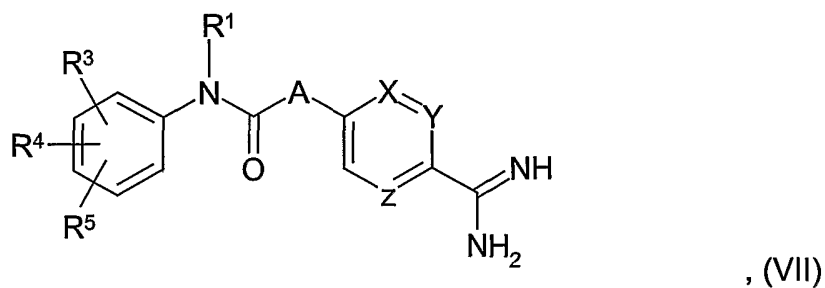


in der

$R^1$ ,  $R^3$  bis  $R^5$ , A, X, Y und Z wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und  $Z_2$  eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt,

mit Ammoniak oder Hydroxylamin sowie mit deren Salzen umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^2$  eine durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituierte Amidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^1$ ,  $R^3$  bis  $R^5$ , A, X, Y und Z wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



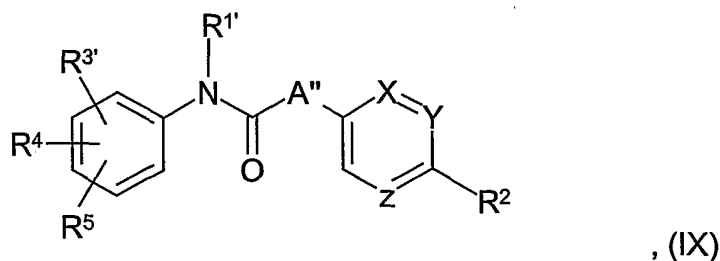
in der

- 79 -

$R^6$  den Acylrest einer der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und

$Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste A,  $R^1$  oder  $R^3$  eine Carboxygruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, Y und Z wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und  $A''$ ,  $R^1$  und  $R^3$  die für A,  $R^1$  und  $R^3$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweisen, daß mindestens einer der Reste A,  $R^1$  oder  $R^3$  eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste A,  $R^1$  oder  $R^3$  eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird und

erforderlichenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutz von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

- 80 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/06774

<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C257/18 C07D207/32 C07D213/60 C07D215/24</p>		
<p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p>		
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D</p>		
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>		
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal</p>		
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 1 020 434 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 19 July 2000 (2000-07-19) claim 1	3-12 1,2
Y	WAGNER ET AL: "SYNTHESE VON 4-AMIDINOPHENYLESSIGSAEURE- UND 4-AMIDINOPHENOXYESSIGSAEUREAMIDEN SYNTHESIS OF AMIDES OF 4-AMIDINOPHENYLACETIC ACID AND 4-AMIDINOPHENOXYACETIC ACID" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT: BERLIN, DD, vol. 36, no. 5, May 1981 (1981-05), pages 323-326, XP000999383 ISSN: 0031-7144 example F	3-12
	-/--	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.      <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</p>		
<p>° Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search 21 October 2002</p>		<p>Date of mailing of the international search report 29/10/2002</p>
<p>Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Authorized officer Baston, E</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int      nal Application No  
PCT/EP 02/06774

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WALSMANN P ET AL: "SYNTHETISCHE INHIBITOREN DER SERINPROTEINASEN" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 36, no. 6, 1981, pages 446-447, XPO00999384 ISSN: 0031-7144 Table: 4th compound -----	3-12
A	WO 00 41531 A (GOLDSMITH RICHARD A ;GENENTECH INC (US); ZHOU AIHE (US); ZHU YAN () 20 July 2000 (2000-07-20) the whole document -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06774

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1020434	A	19-07-2000	AU	8747598 A	16-03-1999
			CA	2301559 A1	04-03-1999
			EP	1020434 A1	19-07-2000
			CN	1268116 T	27-09-2000
			WO	9910316 A1	04-03-1999
			ZA	9807676 A	25-02-1999
-----					
WO 0041531	A	20-07-2000	AU	3345100 A	01-08-2000
			CN	1342139 T	27-03-2002
			CZ	20012508 A3	13-02-2002
			EP	1144373 A2	17-10-2001
			HU	0105077 A2	29-05-2002
			NO	20013462 A	12-09-2001
			WO	0041531 A2	20-07-2000
-----					

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 02/06774

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07C257/18 C07D207/32 C07D213/60 C07D215/24

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07C C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 1 020 434 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 19. Juli 2000 (2000-07-19)	3-12
A	Anspruch 1	1,2
Y	WAGNER ET AL: "SYNTHESE VON 4-AMIDINOPHENYLESSIGSAEURE- UND 4-AMIDINOPHENOXYESSIGSAEUREAMIDEN SYNTHESIS OF AMIDES OF 4-AMIDINOPHENYLACETIC ACID AND 4-AMIDINOPHENOXYACETIC ACID" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, Bd. 36, Nr. 5, Mai 1981 (1981-05), Seiten 323-326, XP000999383 ISSN: 0031-7144 Beispiel F	3-12

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

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Oktober 2002	29/10/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Baston, E
---	--

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06774

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WALSMANN P ET AL: "SYNTHETISCHE INHIBITOREN DER SERINPROTEINASEN" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, Bd. 36, Nr. 6, 1981, Seiten 446-447, XP000999384 ISSN: 0031-7144 Table: 4th compound ----	3-12
A	WO 00 41531 A (GOLDSMITH RICHARD A ;GENENTECH INC (US); ZHOU AIHE (US); ZHU YAN ( ) 20. Juli 2000 (2000-07-20) das ganze Dokument -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06774

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1020434	A	19-07-2000	AU	8747598 A	16-03-1999
			CA	2301559 A1	04-03-1999
			EP	1020434 A1	19-07-2000
			CN	1268116 T	27-09-2000
			WO	9910316 A1	04-03-1999
			ZA	9807676 A	25-02-1999
WO 0041531	A	20-07-2000	AU	3345100 A	01-08-2000
			CN	1342139 T	27-03-2002
			CZ	20012508 A3	13-02-2002
			EP	1144373 A2	17-10-2001
			HU	0105077 A2	29-05-2002
			NO	20013462 A	12-09-2001
			WO	0041531 A2	20-07-2000