

199 206

CAVELIER

AB GADOS

WEB SITE www.caveller-abogados.com
E-MAIL caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72
BOGOTÁ 8 COLO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 00058854 00000001
Fecha (AMD): 2000-10-24 16:55:13
Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRAD/ 329 COMPLETEN
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 138 7 3611
3-1995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E S D

TRAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 329

Referencia Expediente No 00 058 854
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Asunto Solicitud de patente para AMIDAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS
Fecha de solicitud 4 de agosto de 2000

1 Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante, en el asunto en referencia, atentamente, presento con este escrito copia certificada de la solicitud de patente alemana numero 100 25 663 5 del 24 de Mayo de 2000 junto con la respectiva traducción de su carátula, descripcion y reivindicaciones, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente

2 Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud

Bogotá, . . 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A No 31 929



COLO 10903 801 049 1
RCB/MRM Id 293

NIT 860 041 367 3



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen 100 25 883 5

Anmeldetag 24 Mai 2000

Anmelder/Inhaber BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel

IPC C 07 D, C 07 C, A 61 K

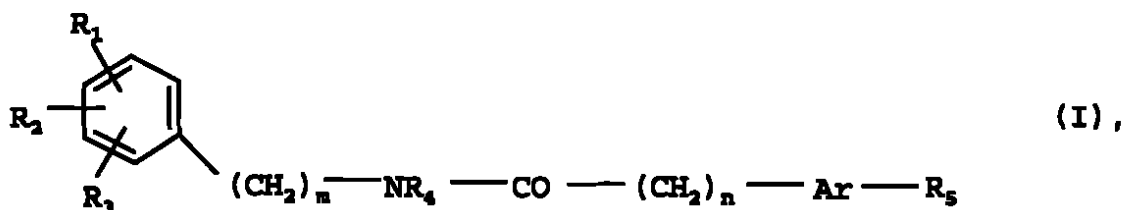
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung**

München, den 14 September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als
Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonsäureamide
der allgemeinen Formel



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 verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_1 eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_5 eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie 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 verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Salzen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung

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

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe, wobei die Phenylengruppe durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine weitere C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

R_1 eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl-, Heteroaryl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls im C_{1-3} -Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkylen-aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, $C_{1,3}$ -Alkyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, $C_{1,3}$ -Alkyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine $C_{1,3}$ -Alkoxy-, Phenyl- $C_{1,3}$ -alkoxy-, Heteroaryloxy- oder Heteroaryloxy- $C_{1,3}$ -alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine $C_{3,7}$ -Cycloalkoxygruppe, wobei die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer $C_{3,7}$ -Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, durch eine $C_{1,3}$ -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe oder

durch Aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1,3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine $C_{1,3}$ -Alkyl-, Hydroxy- oder $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe

Unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen ist eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die im heteroaromatischen Teil

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die im heteroaromatischen Teil

ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

zu verstehen

Außerdem können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten 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 vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N M Nielsen et al in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C_{1-6} -Alkanol, ein Phenyl- C_{1-3} -alkanol, ein C_{3-6} -Cycloalkanol, wobei ein C_{3-6} -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{3-6} -Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl- oder C_{2-6} -Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{4-7} -Cycloalkenol, ein C_{3-5} -Alkenol, ein Phenyl- C_{3-5} -alkenol, ein C_{3-5} -Alkinol oder Phenyl- C_{3-5} -alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_a eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_e ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylamino-carbonyl-, Trifluormethylcarbonylamino-carbonyl-, C_{1-6} -Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C_{1-6} -Alkylsulfonylamino-carbonyl-, Phenylsulfonylamino-carbonyl-, Benzylsulfonylamino-carbonyl- oder Perfluor- C_{1-6} -alkylsulfonylamino-carbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Benzoylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{1-16} -Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C_{1-6} -Alkyl- oder C_3 -Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten

gleich oder verschieden sein können, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, R_a -CO-O-(R_bCR_c)-O-CO-, C_{1-6} -Alkyl-CO-NH-(R_dCR_e)-O-CO- oder C_{1-6} -Alkyl-CO-O-(R_dCR_e)-(R_dCR_e)-O-CO-Gruppe, in denen R_a bis R_e wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_d und R_e , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen

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

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe, welche durch eine weitere Methylgruppe substituiert sein kann,

R_1 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Imidazolygruppe substituierte Methylgruppe, wobei der Imidazolyteil durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino-, Cyclopentylamino- oder Benzylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy- $C_{1,2}$ -alkyl-, $C_{1,3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1,2}$ -alkyl-, Carboxy- $C_{1,2}$ -alkylcarbonyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1,2}$ -alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Benzoylamino- oder Phenylsulfonylamino-Gruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl- oder Piperidinosulfonylgruppe,

eine $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- $C_{1,3}$ -alkoxy- oder Pyridinyloxygruppe,

eine $C_{5,7}$ -Cycloalkoxygruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine $C_{1,3}$ -Alkyl- oder $C_{1,3}$ -Alkanoylgruppe,

durch eine $C_{2,3}$ -Alkanoyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der jeweils das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R_5 eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I, sind diejenigen, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe,

R_1 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C_1 ,-Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_1 ,-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Pyrrolidinofonylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R₅ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt

(a) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(b) 2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(c) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(d) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

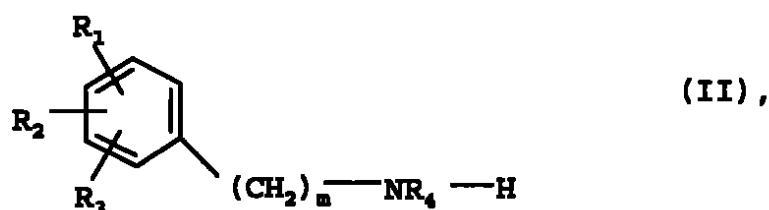
(e) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

(f) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze

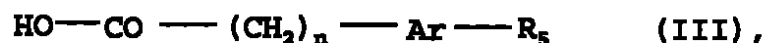
Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren

a) Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 und m wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

Ar , R_5 und n wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten

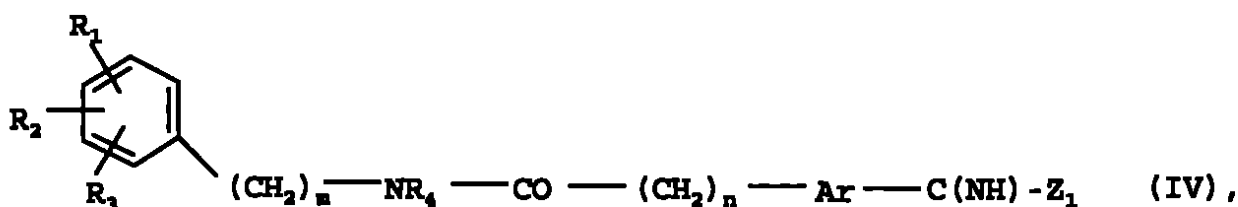
Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z B in Gegenwart von

Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₄, Ar und n wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₆ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen

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 einem Amin der allgemeinen Formel V oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV 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

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese anschließend mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden

Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphor-pentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt werden.

Die nachträgliche 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 und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C , z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorben-

zol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, 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- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden 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 Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt

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

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyran-ylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe 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 einer Methoxy erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C

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(0) 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 V, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben

Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel II wird beispielsweise von Schröter in Stickstoffverbindungen II, Seiten 341-730, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4 Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1957, und die der allgemeinen Formel III von J F Hartwig in Angew Chem 110, 2154-2157 (1998) beschrieben

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

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, Apfel-

säure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyl-oxycarbonylrest 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

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 R₁ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₁ 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 = 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

B = 2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

C = 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

D = 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

E = 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und

F = 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid,

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht

Methodik. Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat
Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge anp-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungs-

mittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt

Material.

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität 10 U/0.5 ml, Endkonzentration 0.175 U/ml pro Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration 200 μ Mol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung. 10 μ l einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 μ l Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer und 25 μ l Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 μ l Chromozym X-Gebrauchslösung (1.88 μ Mol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150 Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung.

1. Ermittlung der maximalen Zunahme (ΔOD /Minuten) über 3 Messpunkte

2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle

3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs. Substanzkonzentration)

4 Ermittlung der IC₅₀ durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei Y = 50 % Hemmung

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte

Substanz	Hemmung des Faktors Xa (IC ₅₀ in µM)
A	0 030
B	0 680
C	0 120
D	0 850
E	0 085
F	0 260

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen 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 rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen, z B bei der Behandlung der pulmonaren Fibrosis, geeignet

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

2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure

350 ml rauchende Salpetersäure werden bei -25 bis -30°C portionsweise mit 50,0 g (0,21 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopropancarbonsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten bei -25°C gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 58,5 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/5/0,5)

b. 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-nitrobenzol

2,4 g (0,01 Mol) 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 3,2 g (0,01 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 1,1 ml (0,01 Mol) N-Methyl-morpholin und 1,0 ml (0,012 Mol) Pyrrolidin 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft.

Ausbeute 2,5 g (85 % der Theorie),

R_f-Wert 0,18 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1/1)

c. 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-anilin

1,8 g (8,14 mMol) 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-nitrobenzol werden in 30 ml Essigester und 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,8 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 3 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hy-

driert Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft

Ausbeute 20 g (92,8 % der Theorie),

R_f -Wert 0,24 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Ammoniak = 1:1:0,01)

$C_{14}H_{17}ClN_2O$ (264,75)

Massenspektrum $M^+ = 264/6$ (Cl)

d 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 5-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-2-chlor-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, N-Methyl-morpholin und 3-Cyanophenylessigsäure in Dimethylformamid

Ausbeute 43 % der Theorie,

R_f -Wert 0,21 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:2)

e 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

400 mg (0,1 mmol) 2-(3-Cyano-phenyl)-N-[2-chlor-5-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid werden in 60 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 50 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1,5 g (15,6 mmol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 22 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (9:1:0,01) eluiert wird.

Ausbeute 50 mg (11 % der Theorie),

R_f -Wert 0,59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 4:1:0,01)

$C_{23}H_{25}ClN_4O_2 \cdot x HCl$ (424,94/461,4)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 425/7$ (Cl)

Beispiel 23-Carbamimidoyl-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorida. 1-(3-Brom-phenyl)-1-cyclopropan-nitril

25 g (0 13 Mol) 3-Brom-benzylcyanid werden in 32 ml (0 38 Mol) 1-Brom-2-chlor-ethan aufgenommen und mit 0 6 g (2 6 mMol) Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 105 8 g (2 65 Mol) Natriumhydroxid in 106 ml Wasser bei 10 bis 25°C zugetropft. Nach 20 Stunden bei 55°C wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute 19 3 g (68 % der Theorie),

R_f-Wert 0 69 (Petrolether/Essigester = 4 1)

b. 1-(3-Brom-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure

7 6 g (0 135 Mol) Kaliumhydroxid werden in 60 ml Ethylenglykol gelöst, portionsweise mit 10 0 g (0 045 Mol) 1-(3-Brom-phenyl)-1-cyclopropan-nitril versetzt und nach Zugabe von 30 ml Wasser 4 5 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlung wird auf 600 ml Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird auf Eis/konz. Salzsäure gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute 10 1 g (93 % der Theorie),

R_f-Wert 0 85 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Eisessig = 1 1 0 01)

c. 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-brom-benzol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-(3-Brom-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methyl-morpholin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute 98 % der Theorie,

R_f-Wert 0 55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Eisessig =
1 1 0 01)

d. 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-benzonitril

6 g (20 4 mMol) 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-
brom-benzol werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und nach
Zugabe von 2 7 g (30 6 mMol) Kupfer-I-cyanid, 0 3 g
(0 216 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und 5 g
Aluminiumoxid 30 Stunden bei 140°C geführt Das unlösliche
Material wird abfiltriert und die Lösung eingedampft Der
Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit
Cyclohexan/Essigester (1 2) eluiert wird

Ausbeute 1 8 g (36 % der Theorie),

R_f-Wert 0 32 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Eisessig =
1 1 0 01)

e. 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-benzylamin

1 8 g (7 5 mMol) 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl]-
benzonitril werden in 50 ml methanolischem Ammoniak unter Zu-
gabe von 300 mg Raney-Nickel 3 Stunden bei 70°C mit Wasser-
stoff hydriert Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert
und eingedampft

Ausbeute 1 8 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert 0 94 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol/Ammoniak =
4 1 0 01)

f. 3-Cyano-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-
benzyl]-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 3-[1-(Pyrrolidin-1-yl-
carbonyl)-cyclopropyl]-benzylamin, 3-Cyanobenzoesäure,
O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetra-
fluorborat und N-Methyl-morpholin in Tetrahydrofuran

Ausbeute 96 % der Theorie,

R_f-Wert 0 56 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 9 1)

g 3-Carbamimidoyl-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[3-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol

Ausbeute 58 % der Theorie,

R_f -Wert 0 19 (Reversed Phase RP 8, 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1 1)

$C_{21}H_{26}N_4O_2 \times HCl$ (390 48/426 95)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 391$
 $(M-H+HCl)^- = 425/7 (Cl)$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 68 % der Theorie,

$C_{21}H_{26}N_4O_2 \times HCl$ (390 48/426 95)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 391$
 $(M+2H)^{++} = 196$

(2) 5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 34% der Theorie,

R_f -Wert 0 1 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1 1)

$C_{21}H_{24}N_4O_3 \times HCl$ (380 46/416 91)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 381$
 $(M-H)^- = 379$

Beispiel 3

2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 5-Cyano-2-methoxy-phenylessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 5-Brom-2-methoxy-phenylessigsäure, Kupfer-I-cyanid, Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und Aluminiumoxid in Dimethylformamid

Ausbeute 37 % der Theorie,

R_f-Wert 0 26 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Eisessig = 1 1 0 01)

b 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid

0 6 g (3 3 mMol) 5-Cyano-2-methoxy-phenylessigsäure werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0 5 g (3 3 mMol) N,N-Carbonyldiimidazol 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0 8 g (3 3 mMol) 5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl-2-methyl-anilin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Eiswasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Cyclohexan/Essigester (7 3) eluiert wird.

Ausbeute 73 % der Theorie,

R_f-Wert 0 30 (Kieselgel, Essigester)

c 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid

0 7 g (1 67 mMol) 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid werden in 35 ml Methylenchlorid gelöst und bei -35 bis -25°C tropfenweise mit 10 ml einer 1-molaren Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid (10 mMol) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei 20°C wird zunächst mit Eis versetzt, anschließend werden

20 ml 2N Salzsäure zugegeben Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/-Ethanol (100 1) eluiert wird

Ausbeute 81 % der Theorie,

R_f-Wert 0 14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 49 1)

d 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid, und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol

Ausbeute 80 % der Theorie,

R_f-Wert 0 39 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 4 1 0 01)

C₂₄H₂₈N₄O₃ x HCl (420 51/456 98)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 421

(M+Cl) = 455/7 (Cl)

Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung hergestellt

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-methoxy-phenyl)-N-[2-methyl-5-(1-(pyrrolidin-1-carbonyl)-cyclopropyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 92 % der Theorie,

R_f-Wert 0 33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 4 1 0 01)

C₂₅H₃₀N₄O₃ x HCl (434 55/471 01)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 435

Beispiel 42-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorida 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

0 4 g (2 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin werden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0 3 ml (2 mMol) Triethylamin und 0 4 g (2 mMol) 5-Cyano-3-methoxy-phenylessigsäurechlorid 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1N Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute 0 45 g (59 % der Theorie),
 R_f -Wert 0 18 (Kieselgel, Essigester)

b 2-(5-Carbamimidoyl-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute 36 % der Theorie,
 R_f -Wert 0 33 (Reversed Phase RP 8, 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1 1)

$C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot x HCl$ (394 48/430 94)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 395
 $(M-H+HCl)^+$ = 429

c 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3c aus 2-(5-Carbamimidoyl-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Bortribromid in Dichlormethan.

Ausbeute 19 % der Theorie,

R_f-Wert 0 38 (Reversed Phase RP 8, 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1 1)

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (380 45/416 91)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 381

(M-H) = 379

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 12 % der Theorie,

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (364 45/400 92)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 365

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 99 % der Theorie,

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394 48/430 94)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 395

(M-H) = 393

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 90 % der Theorie,

C₂₇H₃₂N₄O₃ x HCl (484 60/521 06)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 485

(M-H+HCl) = 519/21 (Cl)

(4) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 74% der Theorie,

C₂₇H₃₄N₄O₅ x HCl (494 61/531 06)

R_f-Wert 0 36 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 4 6)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 495
 $(M+Cl)$ = 529/531 (Cl)
 $(M-H)^-$ = 493

(5) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-(2-methyl-propyl)-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 74% der Theorie,

R_f -Wert 0 21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4 1)

$C_{33}H_{40}N_4O_5 \cdot x HCl$ (572 71/609 18)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 573
 $(M-H)$ = 571

(6) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-(2-methyl-propyl)-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 100% der Theorie,

R_f -Wert 0 33 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 4 6)

$C_{26}H_{34}N_4O_5 \cdot x HCl$ (482 58/519 05)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 483
 $(M-H)$ = 481
 $(M+Cl)$ = 517/519 (Cl)

(7) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-ethoxycarbonylacetyl-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

(8) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Beispiel 5

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-brombenzol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-Brom-3,5-dimethyl-benzoesäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und Triethylamin in Dimethylformamid

Ausbeute 63 % der Theorie,

R_f-Wert 0 45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 1)

b. 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylanilin

2 3 g (0 01 Mol) 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-brombenzol und 1 3 g (0 012 Mol) Benzylamin werden in 25 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 4 6 g Cäsiumcarbonat, 100 mg Palladium-II-acetat und 200 mg 2,2'-Bis(-diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl 7 Stunden unter Argonatmosphäre bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (50 1 und 25 1) eluiert wird.

Ausbeute 60 % der Theorie,

R_f-Wert 0 30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 1)

c. 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylanilin und Palladium auf Aktivkohle in Methanol

Ausbeute 94 % der Theorie,

R_f-Wert 0 30 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1 1)

d. 2-Benzyl-oxo-5-brom-phenyl-essigsäure

Eine Lösung von 12 4 g (0 053 Mol) 2-Hydroxy-5-brom-phenyl-essigsäure in 125 ml Dimethylformamid wird mit 14 g

(0 125 Mol) Kalium-tert butylat versetzt Nach 15 Minuten bei Raumtemperatur werden 18 5 g (0 108 Mol) Benzylbromid zugegeben Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 50 ml 2N Natronlauge 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand wird mit 2N Salzsäure auf pH 4 gestellt Nach Extraktion mit Essigester werden die organischen Phasen getrocknet und eingedampft Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (8 2) eluiert

Ausbeute 6 7 g (38 % der Theorie),

R_f-Wert 0 50 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1 1)

e. 2-Benzylloxy-5-cyano-phenyllessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 2-Benzylloxy-5-brom-phenyllessigsäure, Kupfer-I-cyanid, Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und Aluminiumoxid in Dimethylformamid

Ausbeute 26 % der Theorie,

R_f-Wert 0 45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19 1)

f 2-(5-Cyano-2-benzylloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Benzylloxy-5-cyano-phenyllessigsäure, 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Tetrahydrofuran

Ausbeute 44 % der Theorie,

R_f-Wert 0 75 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 9 1)

g 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzylloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-benzylloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol

Ausbeute 86 % der Theorie,

R_f-Wert 0 20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig =
8 2 0 01)

h 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-
4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid
355 mg (0 68 mMol) 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-
N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid
werden in 40 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 250 mg
Palladium auf Aktivkohle 15 Minuten mit Wasserstoff hydriert
Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft
Ausbeute 145 mg (49 % der Theorie),

R_f-Wert 0 10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig =
8 2 0 01)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394 48/430 94)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 395

(M-H)⁻ = 393

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pipe-
ridin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 98% der Theorie,

R_f-Wert 0 75 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Metha-
nol = 1 4)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394 49/430 94)

Massenspektrum M⁺ = 395

(M+Cl)⁻ = 429/431 (Cl)

(M-H)⁻ = 393

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-me-
thyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 100% der Theorie,

R_f-Wert 0 7 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol
= 1 4)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394 49/430 94)

Massenspektrum M⁺ = 395

(M+Cl) = 429/431 (Cl)

(M-H)⁻ = 393

Beispiel 6

2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a N-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

1 5 g (7 3 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, 20 ml (220 mMol) Acrylsäuremethylester, 1 ml (2 2 mMol) Triton B und 60 mg (0 27 mMol) 2,5-Di-tert butyl-hydrochinon werden 22 Stunden bei 85°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 0 bis 5 % Ethanol eluiert wird.

Ausbeute 1 6 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert 0 70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 1)

b 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

0 8 g (2 88 mMol) N-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 1 1 ml (7 86 mMol) Triethylamin und 0 8 g (2 62 mMol) 2-Benzoyloxy-5-cyano-phenylessigsäurechlorid 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird.

Ausbeute 1 0 g (71 % der Theorie),

R_f-Wert 0 72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 1)

c 2-(2-Benzylloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(2-Benzylloxy-5-cyano-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol

Ausbeute 44 % der Theorie,

R_f-Wert 0 17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4 1)

C₃₃H₃₈N₄O₅ x HCl (570 69/607 16)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 571

Beispiel 7

2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-(2-Benzylloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol

Ausbeute 96 % der Theorie,

R_f-Wert 0 45 (Reversed Phase RP 8, Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6 4)

C₂₆H₃₂N₄O₅ x HCl (480 57/517 04)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 481

Beispiel 8

2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

0 3 g (0 58 mMol) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid werden in einer Mischung von 3 2 ml (3 2 mMol) 1-molarer Lithiumhydroxidlösung, 6 2 ml Wasser und 7 6 ml Tetrahydrofuran 2 Stunden bei Raum-

temperatur gerührt Nach Zusatz von 74 mg Ammoniumchlorid wird die Lösung eingedampft Der Rückstand wird an Reversed Phase chromatographiert und mit Wasser eluiert

Ausbeute 0 2 g (71 % der Theorie),

R_f -Wert 0 62 (Reversed Phase RP 8, Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6 4)

$C_{24}H_{28}N_4O_5 \times HCl$ (452 52/488 97)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 453$

$(M-H) = 451$

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-(3-carboxypropionyl)-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 83% der Theorie,

$C_{25}H_{30}N_4O_5 \times HCl$ (466 55/503 01)

R_f -Wert 0 84 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 6 4)

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(N-carboxyacetyl-N-cyclopentyl-amino)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Beispiel 9

3-Carbamimidoyl-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

a. N-tert. Butyloxycarbonyl-3-pyrrolidinol

5 8 g (66 5 mMol) 3-Pyrrolidinol und 6 7 g (67 mMol) Triethylamin werden in 80 ml Methylenchlorid gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 15 3 g (70 mMol) Di-tert Butyl-dicarbonat in 40 ml Methylenchlorid versetzt Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verrührt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft

Ausbeute 12 4 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert 0 75 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9 1)

b 4-[(N-tert Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzonitril

3 8 g (20 mMol) N-tert Butyloxycarbonyl-3-pyrrolidinol werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 2 4 g (20 mMol) 4-Hydroxybenzonitril, 5 7 g (22 mMol) Triphenylphosphin und 3 9 g (22 mMol) Diethylazodicarbonsäurediethylester 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Cyclohexan/Essigester (10 5) eluiert wird. Ausbeute 4 5 g (78 % der Theorie),

R_f-Wert 0 40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 10 5)

c 4-[(N-tert Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzylamin

4 5 g (15 6 mMol) 4-[(N-tert Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzonitril werden in 100 ml Methanol und 50 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von 1 g Raney-Nickel 2 Stunden bei 50°C mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Ausbeute 4 2 g (92 % der Theorie),

R_f-Wert 0 08 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4 1)

d 3-Cyano-N-[4-(N'-tert butyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid

1 1 g (3 8 mMol) 4-[(N-tert Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy]-benzylamin werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0 9 g (9 mMol) Triethylamin portionsweise mit 1 6 g (3 8 mMol) 3-Cyanobenzoessäurechlorid versetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Wasser versetzt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Ausbeute 1 5 g (94 % der Theorie),

R_f-Wert 0 27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 9 1)

e 3-Carbamimidoyl-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[4-(N'-tert butyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumchlorid in Ethanol

Ausbeute 100 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 180°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{22}N_4O_2 \times 2 HCl$ (338 41/411 41)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 339$

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(cyclopentyloxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 86 % der Theorie

R_f -Wert 0 42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 8 2)

$C_{20}H_{23}N_3O_2 \times HCl$ (337 43/373 89)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 338$

(2) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzyloxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 63 % der Theorie

R_f -Wert 0 28 (Kieselgel Methylenchlorid/Ethanol = 17 1)

$C_{22}H_{21}N_3O_2 \times HCl$ (359 43/395 89)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 360$

(3) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-acetyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 100 % der Theorie,

R_f -Wert 0 08 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 1)

$C_{21}H_{24}N_4O_3 \times HCl$ (380 45/416 91)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 381$

(4) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-methyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 29 % der Theorie,

R_f -Wert 0 07 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 7 3)

$C_{20}H_{24}N_4O_2 \times HCl$ (352 44/388 91)

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

(5) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-(aminomethylcarbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 160°C (Zersetzung)

$C_{21}H_{25}N_5O_3 \times 2 HCl$ (395 54/468 46)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 396$

(6) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N'-(2-aminoethyl-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 165°C (Zersetzung)

$C_{22}H_{27}N_5O_3 \times 2 HCl$ (409 48/482 48)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 410$

(7) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(3-amino-propyloxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 122°C (Zersetzung)

$C_{18}H_{22}N_4O_2 \times 2 HCl$ (326 40/399 4)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 327$

(8) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(2-dimethylamino-ethyloxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 65°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{24}N_4O_2 \times 2 HCl$ (340 43/413 43)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 341$

(9) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(pyridin-4-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt 115°C (Zersetzung)

$C_{20}H_{18}N_4O_2 \times HCl$ (346 39/382 89)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 347$

(10) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(piperidin-4-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 62 % der Theorie

Schmelzpunkt ab 170°C (Zersetzung)

$C_{20}H_{24}N_4O_2 \times HCl$ (352 44/388 89)

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

Beispiel 10

3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

a. 3-Cyano-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid

2 4 g (5 7 mMol) 3-Cyano-N-[4-(N-tert butyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C mit 8 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Wasser versetzt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute 1 4 g (76 % der Theorie),

R_f -Wert 0 29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7 3 0 2)

b. 3-Cyano-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid

0 7 g (2,17 mMol) 3-Cyano-N-[4-(pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid, 0 4 g (3 2 mMol) Acetimidssäureethylester-hydrochlorid und 1 g (10 mMol) Triethylamin werden in 70 ml Ethanol gelöst und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

- 44 -

Ausbeute 0 6 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert 0 37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7 3 0 2)

Schmelzpunkt ab 80°C (Zersetzung)

c 3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[4-(1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol

Ausbeute 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 100°C (Zersetzung)

C₂₁H₂₅N₅O₂ x 2 HCl (379 46/452 46)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 380

Analog Beispiel 10 wird folgende Verbindung hergestellt

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(1-carbamimidoyl-pyrrolidin-3-yl-oxy)-benzyl]-benzamid-dihydrochlorid

Ausbeute 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 160°C (Zersetzung)

C₂₀H₂₄N₆O₂ x 2 HCl (380 45/453 38)

Massenspektrum (M+2H)⁺⁺ = 191

Beispiel 11

3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

a. 3-Cyano-N-(4-amino-benzyl)-benzamid

6 g (0 05 Mol) 4-Aminobenzylamin und 10 g (0 1 Mol) Triethylamin werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 8 3 g (0 05 Mol) 3-Cyanobenzoylchlorid in 20 ml Methylenchlorid versetzt Nach einer Stunde werden 150 ml Wasser und 20 ml Methanol zugesetzt Nach Extraktion werden die vereinigten organischen Ex-

trakte getrocknet und eingedampft Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester eluiert

Ausbeute 4 4 g (35 % der Theorie),

R_f -Wert 0 69 (Kieselgel, Essigester)

b. 3-Cyano-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid

Zu einer Lösung von 1 g (4 mMol) 3-Cyano-N-(4-amino-benzyl)-benzamid und 0 6 g (6 mMol) Triethylamin in 30 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 0 6 g

(4 2 mMol) Benzoylchlorid in 10 ml Methylenchlorid zugetropft Nach 8 Stunden bei Raumtemperatur wird das auskristallisierte Produkt in Methylenchlorid und Methanol gelöst Nach Extraktion mit Wasser werden die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft

Ausbeute 1 2 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt 210°C

c 3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-[4-(benzoylamino)-benzyl]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol

Ausbeute 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt 190-215°C

$C_{22}H_{20}N_4O_2 \times HCl$ (372 43/408 93)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 373$

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(phenylsulfonylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt 266°C

$C_{21}H_{20}N_4O_2S \times HCl$ (408 48/444 98)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 409$

(2) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(benzylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 69 % der Theorie,

$C_{22}H_{22}N_4O \times HCl$ (358 44/394 94)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 359$

(3) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N-benzyl-N-ethoxycarbonylmethylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 100°C

$C_{26}H_{28}N_4O_3 \times HCl$ (444 54/481 04)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 445$

(4) 3-Carbamimidoyl-N-[4-biphenyl-methyl]-benzamid

Ausbeute 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 160°C (Zersetzung)

$C_{21}H_{19}N_3O$ (329 40)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 330$

(5) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(cyclopentylamino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 135°C (Zersetzung)

$C_{26}H_{24}N_4O \times HCl$ (336 44/372 94)

Massenspektrum $M^+ = 336$

Beispiel 12

3-Carbamimidoyl-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid-dihydrochlorid

a. 4-Cyano-N,N-dimethyl-benzylamin

Zu einer Lösung von 10 g (0 05 Mol) 4-Cyanobenzylbromid in 400 ml Ether wird bei -5°C eine Lösung von 7 3 g (0 16 Mol) Dimethylamin in 100 ml Ether zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei -5°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 200 ml Wasser und 200 ml

konz Salzsäure wird die wässrige Lösung abgetrennt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute 8 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 4-Dimethylaminomethyl-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 9c aus 4-Cyano-N,N-dimethylbenzylamin, methanolischem Ammoniak und Raney-Nickel/Wasserstoff.

Ausbeute 94 % der Theorie,

R_f-Wert 0.13 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 3-Cyano-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 9d aus 4-Dimethylaminomethylbenzylamin, 3-Cyanobenzoylchlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

Ausbeute 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt 100°C

d. 3-Carbamidoyl-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-Cyano-N-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute 100 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 101°C (Zersetzung)

C₁₈H₂₂N₄O x 2 HCl (310.40/383.40)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 311

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 3-Carbamidoyl-N-[4-(imidazol-1-yl)-methyl-benzyl]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 152°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{19}N_5O \times HCl$ (333 39/369 89)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 334$

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-acetamid-dihydrochlorid

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-acetamid-dihydrochlorid

(4) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-methyl-imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-acetamid-dihydrochlorid

Beispiel 13

2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-amino-sulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

a. 3-Allyl-4-hydroxy-benzonitril

82,3 g (0,52 Mol) 4-Allyloxy-benzonitril werden unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt, wobei anfangs mit Petrolether, später mit Petrolether/Essigester (9:1, 8:2, 7:3 und 1:1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der Rückstand wird mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 43 g (52% der Theorie),

R_f -Wert 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

$C_{10}H_9NO$ (159,19)

Massenspektrum $(M-H) = 158$

$(2M+Na)^+ = 341$

b. 3-Allyl-4-benzyloxy-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 5d aus 3-Allyl-4-hydroxy-benzonitril und Benzylbromid/Kaliumcarbonat in Dimethylformamid.

Ausbeute 90% der Theorie,

Schmelzpunkt 59-60°C

R_f -Wert 0,55 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 2-Benzyl-oxy-5-cyano-phenyl-essigsäure

30 g (0.12 Mol) 3-Allyl-4-benzyl-oxy-benzonitril werden in 450 ml Acetonitril gelöst und bei 40°C mit 0.7 g Ruthenium-trichlorid-hydrat und einer Lösung von 179.7 g (0.84 Mol) Natriumperjodat in 1 Liter Wasser versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch weitere 30 Minuten auf 40°C erwärmt und anschließend 3 x mit je 1 Liter Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Petrolether/Essigester (7/3) umkristallisiert.

Ausbeute 18.4 g (58% der Theorie),

Schmelzpunkt 144-145°C

R_f-Wert 0.2 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1/1)

C₁₆H₁₃NO₃ (267.29)

Massenspektrum (M-H)⁻ = 266

(M+Na)⁺ = 290

d. 2-(5-Cyano-2-benzyl-oxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-tert-butylaminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Benzyl-oxy-5-cyano-phenyl-essigsäure und 4'-Amino-2'-methyl-biphenyl-2-sulfonsäure-tert-butylamid/O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute 60% der Theorie,

R_f-Wert 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 1/9)

e. 2-(5-Carbamidoyl-2-benzyl-oxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-benzyl-oxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-tert-butylaminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute 70% der Theorie,

R_f-Wert 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 1/9 + 1% Eisessig)

C₂₉H₂₈N₄O₄S x HCl (528.63/565.08)

Massenspektrum $(M-H)^- = 527$
 $(M+H)^+ = 529$

f 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle
 Ausbeute 62% der Theorie,

R_f -Wert 0 45 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1 1)

$C_{22}H_{22}N_4O_4S \times HCl$ (438 52/474 97)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 439$
 $(M+Cl) = 473/5$ (Cl)

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-(3-methyl-4-phenyl-phenyl)-acetamid-hydrochlorid

Ausbeute 13% der Theorie,

R_f -Wert 0 15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4 1)

$C_{22}H_{21}N_3O_2 \times HCl$ (359 45/395 9)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 360$
 $(M-H)^- = 358$

(2) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-5-methyl-phenyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid

Beispiel 14

2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

a 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

350 mg (0.69 mMol) 2-(5-Carbamidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid werden in 40 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 10 ml Triethylamin und 300 mg (1.3 mMol) 4-Nitrophenylbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 100 ml Kochsalzlösung wird die wässrige Phase 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeignet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50:1 und 19:1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingeeignet und mit Petrolether/Ether (1:1) verrührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute 280 mg (71% der Theorie),

R_f -Wert 0.2 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

$C_{35}H_{34}N_4O_4$ (574.69)

Massenspektrum (M-H) = 573

(M+H)⁺ = 575

b 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute 31% der Theorie,

R_f -Wert 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$ (484.56)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 485$
 $(M+Na)^+ = 507$

Analog Beispiel 14 werden folgende Verbindungen hergestellt

(1) 2-[5-(N-n-Hexyloxycarbonyl-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute 17% der Theorie,

R_f -Wert 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{28}H_{36}N_4O_5$ (508.62)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 509$
 $(M-H)^- = 507$

(2) 2-[5-(N-Benzoyl-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute 40% der Theorie,

R_f -Wert 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$ (498.59)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 499$
 $(M-H)^- = 497$

(3) 2-[5-(N-n-Hexyloxycarbonyl-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute 35% der Theorie,

R_f -Wert 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{32}H_{42}N_4O_5$ (522.65)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 523$
 $(M-H)^- = 521$
 $(M+Na)^+ = 545$

(4) 2-[5-(N-Ethyloxycarbonyl-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

Ausbeute 32% der Theorie,

R_f -Wert 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{25}H_{30}N_4O_5$ (466.54)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 467$
 $(M-H)^- = 465$

$$(M+Na)^+ = 489$$

Beispiel 15

2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

a 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

1.1 g (2.5 mmol) 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid werden in 100 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 300 mg (5 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 20 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 800 mg (2.5 mmol) Cäsiumcarbonat und 300 mg (3.0 mmol) Natriumcarbonat wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung und Zusatz von 0.5 l Eiswasser wird das gebildete Rohprodukt abgesaugt und an Kieselgel gereinigt, wobei anfangs mit Methylenchlorid und Methylenchlorid/Ethanol (19:1), später mit Methylenchlorid/Ethanol (9:1 + 1% Essigsäure und 4:1 + 1% Essigsäure) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedunstet. Ausbeute: 620 mg (51% der Theorie),

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1) 0.3
 $C_{26}H_{30}N_4O_4$ (486.58)

Massenspektrum (M-H) = 485

(M+H)⁺ = 487

(M+Na)⁺ = 509

b 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-hydroxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

Hergestellt analog Beispiel 5h aus 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-benzyloxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 50% der Theorie,

R_f -Wert 0 25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4 1
+ 1% Eisessig)

$C_{21}H_{24}N_4O_4 \times CH_3COOH$ (396 45/456 5)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 397$

$(M-H)^- = 395$

Analog Beispiel 15 wird folgende Verbindung hergestellt

(1) 2-[5-(N-Hydroxy-carbamimidoyl)-2-methoxy-phenyl]-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-acetat

Ausbeute 7% der Theorie,

R_f -Wert 0 28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4 1
+ 1% Eisessig)

$C_{22}H_{26}N_4O_4 \times CH_3COOH$ (410 48/470 52)

Massenspektrum $(M+H)^+ = 411$

$(M-H) = 409$

$(M+Na)^+ = 433$

Beispiel 16

Trockenampulle 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 17Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 mlZusammensetzung

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 18Tablette mit 50 mg WirkstoffZusammensetzung

(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) zuge-mischt Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe
Durchmesser der Tabletten 9 mm

Beispiel 19Tablette mit 350 mg WirkstoffZusammensetzung

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(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) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten 12 mm

Beispiel 20Kapseln mit 50 mg WirkstoffZusammensetzung

(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

Beispiel 21

Kapseln 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 22

Suppositorien 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

Herstellung

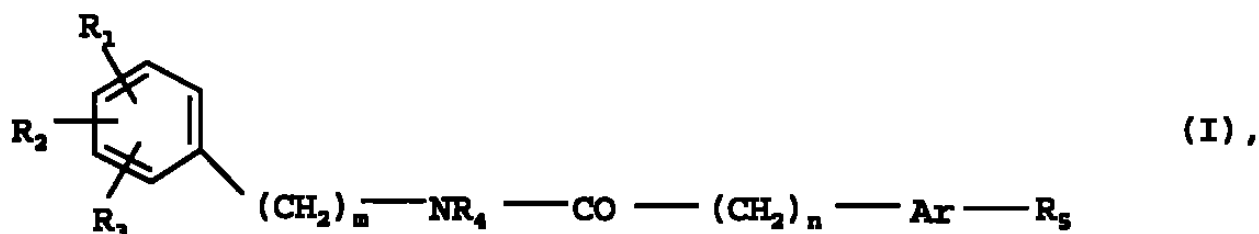
Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert Es wird auf 38°C

- 58 -

abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen

Patentansprüche

1 Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-,
Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁,-Al-
kyl)-aminogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengrup-
pe, wobei die Phenylengruppe durch ein weiteres Fluor-, Chlor-
oder Bromatom oder durch eine weitere C₁,-Alkylgruppe substi-
tuiert sein kann,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkyl-
gruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-,
Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

R₄ eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-
(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl-, Heteroaryl- oder 4- bis
7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁,-Alkyl-
gruppe,

eine C₃,-Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis
7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls im C_{1-3} -Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkylen-aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-3} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Heteroaryloxy- oder Heteroaryloxy- C_{1-3} -alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe, wobei die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, durch eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe oder

durch Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils das

Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_5 eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeuten, wobei

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die im heteroaromatischen Teil

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Heteroaryleneinheit, die im heteroaromatischen Teil

ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

zu verstehen ist, sowie

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze

2 Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe, welche durch eine weitere Methylgruppe substituiert sein kann,

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, C₁,-Alkyl- oder C₁,-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁,-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Imidazolylgruppe substituierte Methylgruppe, wobei der Imidazolylteil durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino-, $C_{1,2}$ -Alkylamino-, Cyclopentylamino- oder Benzylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy- $C_{1,2}$ -alkyl-, $C_{1,2}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1,2}$ -alkyl-, Carboxy- $C_{1,2}$ -alkyl-carbonyl- oder $C_{1,2}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1,2}$ -alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Benzoylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl- oder Piperidinosulfonylgruppe,

eine $C_{1,2}$ -Alkoxygruppe, in der der Alkoxyteil jeweils in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{1,2}$ -Alkylamino- oder Di-($C_{1,2}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- $C_{1,2}$ -alkoxy- oder Pyridinyloxygruppe,

eine $C_{1,2}$ -Cycloalkoxygruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe

durch eine $C_{1,2}$ -Alkyl- oder $C_{1,2}$ -Alkanoylgruppe,

durch eine $C_{1,2}$ -Alkanoyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der jeweils das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder $C_{1,3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R_5 eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,6}$ -Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze

3 Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

einer der Reste m oder n die Zahl 0 und
der andere Reste m oder n die Zahl 1,

Ar eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Phenylengruppe,

R_1 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Aminosulfonyl-, $C_{1,3}$ -Alkyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, $C_{1,3}$ -Alkyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Pyrrolidinosulfonylgruppe,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R₅ eine gegebenenfalls durch eine C₁, -Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze

4 Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

(a) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(b) 2-(2-Benzylloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(c) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(d) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-carboxy-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

(e) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

(f) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(2-aminosulfonyl-phenyl)-phenyl]-acetamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁, -Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze

5 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und dessen Salze

6 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen R_1 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt

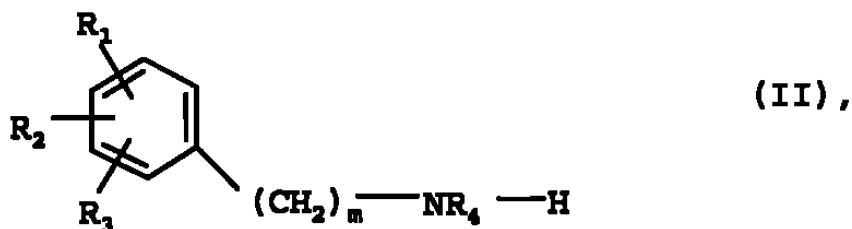
7 Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_1 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln

8 Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_1 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung

9 Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_1 eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird

10 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

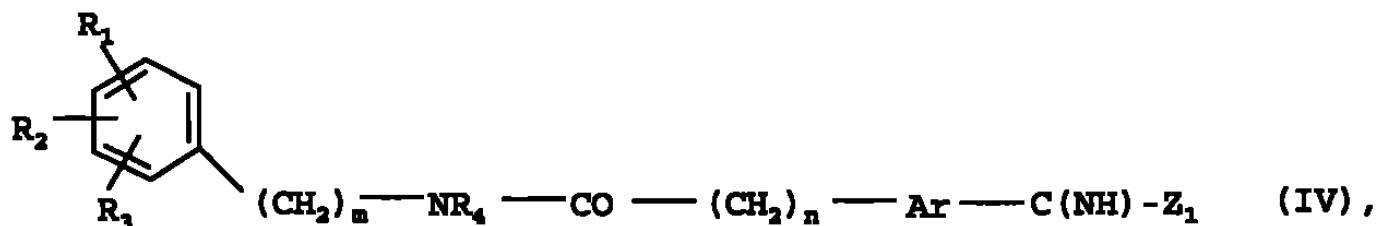
R_1 bis R_4 und m wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

Ar , R_5 und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 , Ar und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Z₁ eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₆ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁,-Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

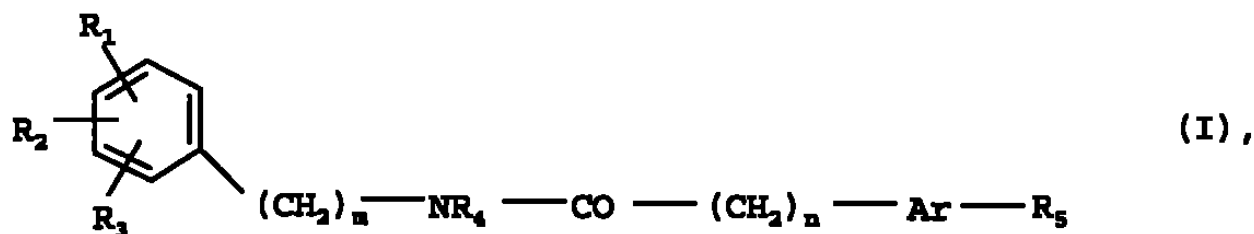
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

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

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

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_5 , Ar, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_5 eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_5 eine der im Anspruch 1 erwähnten Amidinogruppen darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung

TRADUCCION Se traduce la carátula la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana N 100 25 663 5 escrita en Alemán, para el invento denominado **AMIDAS DE ACIDOS CARBOXILICOS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No	100 25663 5
Fecha de presentación	24 DE MAYO DE 2000
Nombre del Solicitante	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Ingelheim/Alemania
Título del Invento	AMIDAS DE ACIDOS CARBOXILICOS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COM MEDICAMENTOS
Clasificación	C07D C07C, A61K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud

Munich, el día 14 de Septiembre de 2000
OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA
El Presidente
Por Delegación

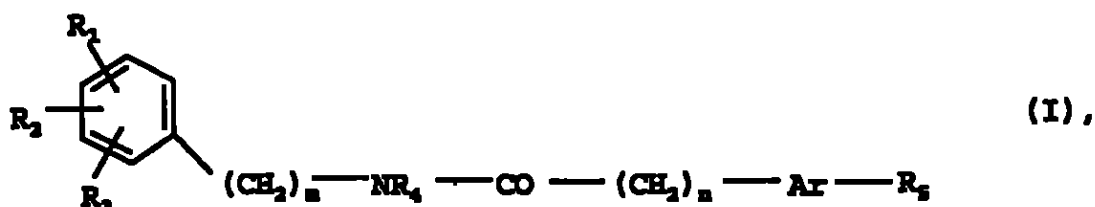
((firma ilegible))
Ebert

Cinta tricolor y Sello de Oblea

Amidas de ácidos carboxílicos, su preparación y su empleo como medicamentos

5

Objeto de la presente invención son amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general



10

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas, sus profármacos, sus derivados que, en lugar de un grupo carboxi, contienen un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades

Los compuestos de la fórmula general I anterior, en los que R_5 representa un grupo ciano, representan valiosos productos intermedios para la preparación de los restantes compuestos de la fórmula general I, y los compuestos de la fórmula general I anterior, en los que R_5 representa uno de los siguientes grupos amidino, así como sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas, sus profármacos, sus derivados que, en lugar de un grupo carboxi, contienen un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con sales inorgánicas u orgánicas, y sus estereoisómeros, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor de factor Xa

30 Por consiguiente, son objeto de la presente invención

los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior, así como su preparación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su preparación y empleo

- 5 En la fórmula general anterior
- uno de los radicales m ó n significa el número 0 y
el otro de los radicales m ó n significa el número 1,
Ar significa un grupo fenileno o naftileno, eventualmente
sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo
10 trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, hidroxí, alcoxi C₁₋₃, fenil-al-
coxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino,
pudiendo estar sustituido el grupo fenileno con otro átomo de
flúor, cloro o bromo o con otro grupo alquilo C₁₋₃,
significa un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno,
15 pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente
sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquil
C₁₋₃,
R₁ significa un grupo alquilo C₁₋₃, eventualmente sustituido
con un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amin ,
20 fenilo, naftilo, heteroarilo o cicloalquilenimino de 4 a 7
miembros,
significa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, que en posición 1 está
sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7
miembros,
25 significa un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, cicloalquil C₃₋₇-
-amino o fenil-alquil C₁₋₃-amino que, en cada caso en el átomo
de nitrógeno de la amina, puede estar sustituido con un grupo
benzoílo o fenilsulfonilo o con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil
C₁₋₃-carbonilo, eventualmente sustituido en la parte de
30 alquilo C₁₋₃ con un grupo carboxí,
significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo o cicloalqui-
leniminosulfonilo de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido
con un grupo alquilo C₁₋₃,
significa un grupo aminosulfonilo, eventualmente sustituido
35 con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un

- 3 -

- átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometil, aminosulfonilo, alquilo C_1 , o alcoxi C_1 , que, adicionalmente, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_1 , o alcoxi C_1 ,
- 5 significa un grupo alcoxi C_1 , fenil-alcoxi C_{1-} , heteroaril -xi o heteroariloxi-alcoxi C_1 , en el que la parte de alcoxí, en cada caso en posición 2 ó 3, también puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_1 , -amino o di-(alquil C_1)-amino,
- 10 significa un grupo cicloalcoxi C_{3-} , pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{3-} , con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH
- 15 con un grupo alquilo C_1 , que, en posición 2 ó 3, también puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C_1 , -amino o di-(alquil C_{1-})-amino, con un grupo alquil C_1 , -carbonilo, arilcarbonilo o arilsulfonilo, o con un grupo aminocarbonilo, alquil C_{1-} , aminocarbonil o di-(alquil C_{1-})-aminocarbonilo, en los que en cada
- 20 caso el átomo de oxígeno del grupo carbonil está reemplazado por un grupo imino,
- R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_1 , hidroxí o alcoxi C_{1-} ,
- R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-} ,
- 25 R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi, y
- R_4 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-} ,
- Por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados
- 30 se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-} , que en la parte heteroaromática contiene
- un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , y un átomo de oxígeno o azufre,
- 35 un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno,

un grupo imin , eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , y dos átomos de nitrógeno, o

un átomo de oxígeno o azufre y dos átomos de nitrógeno, o un grupo heteroarileno de 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , que en la parte heteroaromática contiene

uno o dos átomos de nitrógeno

Además, los grupos carboxi mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar reemplazados por un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, o

los grupos amino e imino mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un radical separable in vivo Grupos de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento WO 98/46576 y por N M Nielsen et al en International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987)

Por un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi se ha de entender, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el que la parte alcohólica es preferiblemente un alcohol C_{1-6} , un fenil-alcohol C_{1-3} , un cicloalcohol C_{3-6} , pudiendo estar sustituido un cicloalcohol C_{5-6} adicionalmente con uno o dos grupos alquil C_{1-3} , un cicloalcohol C_{3-6} , en el que un grupo metileno en posición 3 ó 4 está reemplazado por un átomo de oxígeno o por un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquil C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenil-alcoxi C_{1-3} -carbonilo o alcanofilo C_{2-6} , y la parte de cicloalcohol puede estar sustituida adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalquenol C_{4-7} , un alquenol C_{3-6} , un fenil-alquenol C_{3-6} , un alquinol C_{3-6} o fenil-alquinol C_{3-6} , con la condición de que ningún enlace en el átomo de oxígeno parta de un átomo de carbono que porte un doble o triple enlace, un cicloalquil C_{3-6} -alcohol C_{1-3} , un bicicloalcohol en total con 8 a 10 átomos de carbono, que en la parte de bicicloalquilo puede estar

sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol o un alcohol de la fórmula



en que,

R_a representa un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3-7 , fenil o fenil-alquilo C_{1-3} ,

10 R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-3} , cicloalquilo C_3-7 , o fenilo, y

R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, tal como un grupo tetrazol-5-ilo, fenilcarbonilaminocarbonilo, trifluorometilcarbonilaminocarbonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, fenilsulfonilamino, bencilsulfonilamino, trifluorometilsulfonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, bencilsulfonilaminocarbonil o perfluoro-alquil C_{1-6} -sulfonilaminocarbonilo,

20 y, por un radical separable in vivo de un grupo imino amino, por ejemplo un grupo hidroxil, un grupo acilo tal como un grupo benzoylo, eventualmente monosustituido o disustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , pudiendo ser los sustituyentes
25 iguales o diferentes, un grupo piridinoylo, o un grupo alcanoylo C_{1-16} tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoylo, pentanoylo o hexanoylo, un grupo 3,3,3-tricloropropionilo o aliloxycarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-16} -carbonilo o alquil C_{1-16} -carboniloxi, en los que los átomos de
30 hidrógeno pueden estar reemplazados, total o parcialmente, por átomos de flúor o cloro, tal como el grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonil, butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexoxycarbonilo, octiloxycarbonilo, noniloxycarbonil, deciloxycarbonilo, undeciloxycarbonilo, dodeciloxycarbonilo, hexadeciloxycarbonilo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi,

2,2,2-tricloroetilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, octilcarbonilo, nonilcarbonilo, decilcarbonilo, undecilcarbonilo, dodecilcarbonilo o hexadecilcarbonilo, un grupo fenilalcoxi C_{1-6} -carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxicarbonilo, un grupo 3-amino-propionilo, en el que el grupo amino puede estar monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo alquil C_{1-7} -sulfonil-alcoxi C_{2-4} -carbonilo, alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{2-4} -alcoxi C_{2-4} -carbonilo, R_4 -CO-O-(R_5CR_6)-O-CO, alquil C_{1-6} -CO-NH-(R_4CR_6)-O-CO o alquil C_{1-6} -CO-O-(R_4CR_6)-(R_5CR_6)-O-CO, en los que R_4 a R_6 están definidos como se ha mencionado precedentemente,

R_4 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C_{1-7} .

Además de ello, en la definición de las partes de alquilo y alcoxi saturadas precedentemente mencionadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, también se incluyen sus isómeros ramificados tales como, por ejemplo, el grupo isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos en los que

- 25 uno de los radicales m ó n significa el número 0 y el otro de los radicales m ó n significa el número 1,
- Ar significa un grupo fenileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo, hidroxilo, metoxi o benciloxi, que puede estar sustituido con otro grupo metilo,
- 30 R_1 significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, aminosulfonilo, alquilo C_{1-7} , o alcoxi C_{1-7} , que, adicionalmente, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo,
- 35 con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-7} , o alcoxi C_{1-7} , significa un grupo metilo sustituido con un grupo dimetilamino,

- no, pirrolidino imidazolil, pudiendo estar sustituida la parte de imidazolilo con un grupo metilo, significa un grupo amino, alquil C_{1-5} -amino, ciclopentilamin o bencilamino que en el átomo de nitrógeno de la amina puede
- 5 estar sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} , carboxi-alquil C_{1-7} -carbonil alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquil C_{1-7} -carbonilo, significa un grupo benzoilamino o fenilsulfonilamino, significa un grupo ciclopropilo que, en posición 1, está
- 10 sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros, significa un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonil, pirrolidinosulfonilo o piperidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo,
- 15 significa un grupo alcoxi C_{1-7} , en el que la parte de alcoxi, en cada caso en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-7} -amino o di-(alquil C_{1-7})-amino, significa un grupo fenil-alcoxi C_{1-7} , o piridiniloxi, significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7} , en el que el grupo
- 20 metileno en posición 3 ó 4 puede estar reemplazado por un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo alquilo C_{1-7} , o alcanofilo C_{2-7} , con un grupo alcanofilo C_{2-7} , o aminocarbonilo, en el que en cada caso el átomo de oxígeno del grupo carbonilo
- 25 está reemplazado por un grupo imino, R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, hidroxil o metoxil, R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etil, eventualmente sustituido con un grupo carboxil o alcoxi C_{1-7} -
- 30 -carbonilo, y R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-7} -carbonilo o benzofilo, sus isómeros y sus sales
- 35 Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general I son aquellos, en los que

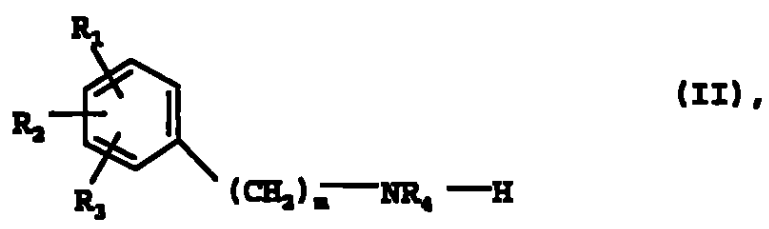
- uno de los radicales m ó n significa el número 0 y el otro de los radicales m ó n significa el número 1, Ar significa un grupo fenileno, eventualmente sustituido con un grupo metilo, hidroxí, metoxí o benciloxí,
- 5 R₁ significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometil, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₃, o alcoxi C₁₋₃, que, adicionalmente, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, o alcoxi C₁₋₃,
- 10 significa un grupo ciclopropilo que, en posición 1, está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros, o un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros,
- significa un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonil
- 15 o pirrolidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo,
- R₂ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo,
- R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- 20 R₄ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etil, sustituido con un grupo carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, y
- R₅ significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃-carbonilo o benzoílo,
- 25 sus isómeros y sus sales
- A título de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos preferidos
- (a) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
- 30 (b) 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxycarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
- (c) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxycarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
- 35 (d) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-carboxi-etil)-N-

- [3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carb nil)-fenil]-acetamida,
 (e) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(piperi-
 din-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y
 (f) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-ami-
 5 nosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida,
 en los que el grupo amidino puede estar sustituido adici nal-
 mente con un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o benzofilo, y sus
 sales

De acuerdo con la invención, los compuestos de la
 10 fórmula general I se obtienen según procedimientos en sí
 conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimient s

a) Acilación de un compuesto de la fórmula general

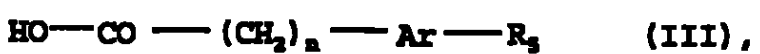
15



20

en la que
 R₁ a R₄ y m están definidos como se ha mencionado al comienz ,
 con un ácido carboxílico de la fórmula general

25



en la que

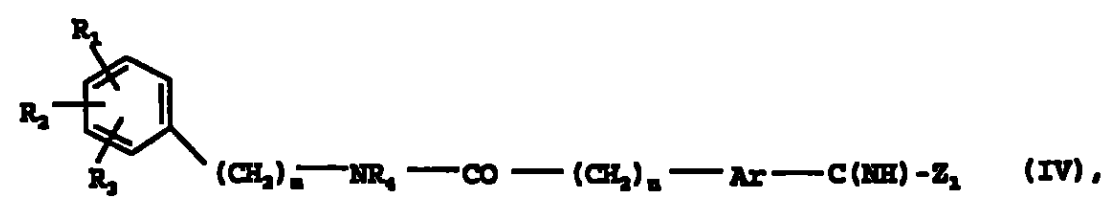
30 Ar, R₃ y n están definidos como se ha mencionado al comien-
 zo, o con sus derivados reactivos

La acilación se lleva a cabo convenientemente con un
 correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente tal
 como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de
 35 carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno,
 acetonitrilo o sulfolano, eventualmente en presencia de una

base in rgánica u orgánica, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C

Sin embargo, la acilación también se puede llevar a cabo con el ácido libre, eventualmente en presencia de un agente activador del ácido o de un agente sustractor de agua, p r ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido cl r fór-mico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, clorur de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcar-bodiimida/N-hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o N,N'-tionildiimidazol o trifenil-fosfina/tetracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C

15 b) Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R₂ representa un grupo amidino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, reacción de un compuesto, eventualmente formado en la mezcla de reacción, de la fórmula general



en la que

25 R₁ a R₄, Ar y n están definidos como se ha mencionado al comienzo y

Z₁ representa un grupo alcoxi o aralcoxi tal como el grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o benciloxi, o un grupo alquiltio o aralquiltio tal como el grupo metiltio, etilti ,

30 n-propiltio o benciltio, con una amina de la fórmula general



en la que

5 R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , c n sus sales

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, n-propanol, tetrahidr - furano o dioxano, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferible-
10 mente a temperaturas entre 0 y 80°C, con una amina de la fórmula general V o con una correspondiente sal por adición de ácidos tal como, por ejemplo, carbonato de amoni acetato de amonio

Un compuesto de la fórmula general IV se obtiene, por
15 ejemplo, por la reacción de un correspondiente compuesto de ciano con un correspondiente alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o alcohol bencílico, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, p r reacción de una correspondiente amida con una sal de trial-
20 quilloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxoni, en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano dioxano, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a 20°C, o de un correspondiente nitrilo con sulfuro de hidró- geno, convenientemente en un disolvente tal como piridina o
25 dimetilformamida, y en presencia de una base tal como tri- etilamina, y subsiguiente alquilación de la tioamida f rmada con un correspondiente halogenuro de alquilo o aralquil

Si se obtiene, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino o imino,
30 entonces éste se puede transformar a continuación, c n un correspondiente derivado de acilo, en un correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I y/o un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxí esterificado, entonces éste se puede transf rmar,
35 mediante hidrólisis, en un correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, y/o

un compuest de la fórmula general I, que contiene un grup carboxi, entonces éste se puede transformar a continuación, mediante esterificación, en un correspondiente éster

La subsiguiente acilación se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, acetonitrilo o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C Sin embargo, la acilación también se puede llevar a cabo con el ácido libre, eventualmente en presencia de un agente activador del ácido o de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, clorur de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o N,N'-tionildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C

La posterior hidrólisis se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético o sus mezclas, o en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como agua, agua/metanol, agua/etanol, agua/isopropanol, metanol, etanol, agua/tetrahidrofurano o agua/dioxano, y la subsiguiente descarboxilación se lleva a cabo en presencia de un ácido tal como se ha descrito precedentemente, a temperaturas entre -10 y 120°C, por ejemplo a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción

La posterior esterificación se lleva a cabo con un

c rresp ndiente alc hol, c nvenientemente en un dis lvente
mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, bence-
no, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahi-
drofurano o dioxano, pero preferiblemente en un exces del
5 alcohol empleado, eventualmente en presencia de un ácid tal
como ácido clorhídrico, o en presencia de un agente sustrac-
tor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de
ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano,
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico,
10 ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de
fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcar-
bodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-carbonildiimidazol
N,N'-tionildiimidazol, trifenilfosfina/tetracloruro de car-
bono o trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxí-
15 lico, eventualmente en presencia de una base tal como carbo-
nato de potasio, N-etil-diisopropilamina o N,N-dimetilamino-
piridina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C,
preferiblemente a temperaturas entre 0 y 80°C, o con un
correspondiente halogenuro en un disolvente tal como cloruro
20 de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido,
dimetilformamida o acetona, eventualmente en presencia de un
acelerador de la reacción tal como yoduro de sodio o potasi-
o, preferiblemente, en presencia de una base tal como car-
bonato de sodio o carbonato de potasio, o en presencia de una
25 base orgánica terciaria tal como N-etil-diisopropilamina N-
metil-morfolina que, al mismo tiempo, pueden servir también
como disolventes, o eventualmente en presencia de carb nato
de plata u óxido de plata, a temperaturas entre -30 y 100°C,
pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 80°C

30 En las reacciones precedentemente descritas, grup s
reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxilo,
carboxi, amino, alquilamino o imino, son protegidos durante
la reacción mediante grupos protectores usuales, que s n
vuelto a eliminar después de la reacción

35 Por ejemplo, como radical protector para un grup
hidroxilo entran en consideración el grupo metoxi, benciloxi,

trimetilsilil , acetil , benzil , terc-butil , tritil ,
bencilo o tetrahidropiranilo,
como radicales protectores para un grupo carboxilo entran en
consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc-
5 -butilo, bencilo o tetrahidropiranilo, y
como radical protector para un grupo amino, alquilamino
imino entran en consideración el grupo acetilo, trifluoroa-
cetilo, benzilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonil , ben-
ciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimet xiben-
10 cilo, y para el grupo amino entra adicionalmente en c nsi-
deración el grupo ftalilo

La eventual eliminación subsiguiente de un radical
protector utilizado se efectúa, por ejemplo, hidrolíticamente
en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/
15 agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de
un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídric
o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal
como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de
potasio, o mediante separación del éter, por ejemplo en
20 presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y
100°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50°C

Sin embargo, la eliminación de un radical bencil ,
metoxibencilo o benciloxycarbonilo se efectúa, por ejemplo ,
hidrogenolíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia
25 de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente
tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético ,
dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventual-
mente con adición de un ácido tal como ácido clorhídric , a
temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferentemente a la
30 temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7
bares, pero preferentemente de 3 a 5 bares

La eliminación de un grupo metoxibencilo también se
puede efectuar en presencia de un agente oxidante tal como
nitrato de cerio(IV)-amonio en un disolvente tal como cl ruro
35 de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas
entre 0 y 50°C, pero preferentemente a la temperatura

ambiente

La eliminación de un metoxi se efectúa convenientemente en presencia de tribromuro de boro, en un disolvente tal como cloruro de metileno, a temperaturas entre -35 y -25°C

5 Sin embargo, la eliminación de un radical 2,4-dimet-xibencilo se efectúa preferentemente en ácido trifluor acético en presencia de anisol

La eliminación de un radical terc-butilo o terc-butiloxycarbonilo se efectúa preferentemente mediante tratamient
10 con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano o éter

La eliminación de un radical ftalilo se efectúa preferentemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria
15 tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C

La eliminación de un radical aliloxycarbonilo se efectúa por tratamiento con una cantidad catalítica de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), preferentemente en un disolvente
20 tal como tetrahidrofurano y, preferentemente, en presencia de un exceso de una base tal como morfolina ó 1,3-dimedona, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente a la temperatura ambiente y bajo un gas inerte, o por tratamiento con una
25 cantidad catalítica de cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rodio(I), en un disolvente tal como etanol acuoso y, eventualmente, en presencia de una base tal como 1,4-diazabicyclo[2 2 2]octano, a temperaturas entre 20 y 70°C

Los compuestos de las fórmulas generales II a V,
30 utilizados como sustancias de partida, que son en parte conocidos por la bibliografía, se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía y, además, su preparación se describe en los Ejemplos

La química de los compuestos de la fórmula general II se
35 describe, por ejemplo, por Schröter en Stickstoffverbindungen II, páginas 341-370, Methoden der organischen Chemie (Houben-

-Weyl), 4ª edición, edit rial Thieme, Stuttgart 1957, y la de los de la fórmula general III se describe por J F Hartwig en Angew Chem 110, 2154-2157 (1998)

Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos se
5 pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros

Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula general I obtenidos, que se presentan en racematos, se pueden separar por métodos en sí conocidos en sus antípodas ópticos (véase Allinger, N L , y Eliel, E L , en "Topics in Stereochemistry", volumen 6, Wiley Interscience, 1971), y compuestos de
10 fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias fisico-químicas, por métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus
15 diastereoisómeros que, en caso de que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación en los enantiómeros, tal como se ha mencionado antes

La separación en enantiómeros se efectúa preferentemente mediante separación en columna en fases quirales o mediante
20 recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en especial ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla
25 salina o derivado diastereoisómero obtenido de este modo, por ejemplo en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales o derivados diastereoisómeros puros los antípodas libres mediante la acción de agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales
30 son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico del ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-
35 mentol, y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo (+)- o (-)-mentiloxi-carbonilo

Además, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden transformar en sus sales, especialmente para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Para ellos entran en consideración como ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

- Además, los nuevos compuestos de fórmula I, así obtenidos, en el caso de que contengan un grupo carboxi, se pueden transformar a continuación, si se desea, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, especialmente para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente tolerables. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Tal como se ha mencionado ya al principio, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales presentan valiosas propiedades. Así, los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 representa un grupo ciano, representan valiosos productos intermedios para la preparación de los restantes compuestos de la fórmula general I, y los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 representa uno de los grupos amidino mencionados al comienzo, así como sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico que se basa preferentemente en un efecto que influye sobre la trombina factor Xa, por ejemplo en un efecto inhibidor de la trombina o inhibidor del factor Xa, en un efecto prolongador del tiempo aPTT y en un efecto inhibidor sobre serina-proteasas relacionadas tales como, por ejemplo, tripsina, uroquinasa factor VIIa, factor IX, factor XI y factor XII.

- Por ejemplo, los compuestos
A = hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoyl-2-hidroxifenil)-N-

- [3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
 B = hidrocloreuro de 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-
 -N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-
 -carbonil)-fenil]-acetamida,
 5 C = hidrocloreuro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-
 -(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carb -
 nil)-fenil]-acetamida,
 D = hidrocloreuro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-
 -(2-carboxi-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-
 10 -fenil]-acetamida,
 E = hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-
 -[3-metil-4-(piperidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y
 F = hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-
 -[3-metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida
 15 se investigaron en cuanto a su efecto sobre la inhibición del
 factor Xa como sigue

Metodología. medición cinética enzimática con sustrato cromógeno

- 20 La cantidad de anp-nitroanilina (pNA) liberada por el
 factor Xa humano a partir del sustrato cromógeno se determina
 fotométricamente a 405 nm. Es proporcional a la actividad de
 la enzima empleada. La inhibición de la actividad enzimática
 por parte de la sustancia de ensayo (referida al testigo de
 25 disolvente) se calcula a diferentes concentraciones de la
 sustancia de ensayo y, a partir de ella, se calcula CI_{50} como
 la concentración que inhibe el factor Xa empleado en un 50%

Material

- 30 Tampón tris(hidroximetil)-aminometano (100 mmol) y cloruro de
 sodio (150 mmol), pH 8,0
 Factor Xa (Roche), actividad específica 10 U/0,5 ml,
 concentración final 0,175 U/ml por tanda de reacción
 Sustrato Chromozym X (Roche), concentración final 200 μ mol/l
 35 por tanda de reacción
 Sustancia de ensayo concentración final 100, 30, 10, 3, 1,

0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 $\mu\text{mol/l}$

Realización 10 μl de una solución de partida, concentrada 23,5 veces, de la sustancia de ensayo o del dis lvente
5 (testigo), 175 μl de tampón tris(hidroximetil)-aminometan y 25 μl de solución de uso de factor Xa de 1,65 U/ml se incubaba durante 10 minutos a 37°C Después de la adición de 25 μl de solución de uso de Chromozym X (1,88 $\mu\text{mol/l}$), la muestra se mide en el fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 150
10 segundos a 37°C

Evaluación

- 1 Determinación del aumento máximo (delta OD/minutos) a l largo de 3 puntos de medición
- 15 2 Determinación del % de inhibición, referido al testig de disolvente
- 3 Trazado de una curva de dosis-efecto (% de inhibición frente a la concentración de sustancia)
- 4 Determinación de la CI_{50} por interpolación del val r X
20 (concentración de sustancia) de la curva de dosis-efect a Y = 50% de inhibición

La siguiente Tabla contiene los valores hallados

Sustancia		Inhibición del factor Xa (CI_{50} en μM)
25	A	0,030
	B	0,680
	C	0,120
	D	0,850
	E	0,085
30	F	0,260

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son bien compatibles, ya que en el caso de dosis terapéuticas no se pudieron observar efectos secundarios tóxicos

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan para la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboticas venosas y arteriales tales como, por ejemplo, el tratamiento de trombosis profundas de las venas de las piernas, para evitar reoclusiones después de operaciones de puenteo arterial o angioplastia (PT(C)A), así como la oclusión en el caso de enfermedades arteriales periféricas tales como embolia pulmonar, la coagulación intravascular diseminada, la profilaxis de la trombosis coronaria, la profilaxis de la apoplejía y la evitación de la oclusión de anastomosis. Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el apoyo antitrombótico en el caso de un tratamiento trombolítico tal como, por ejemplo, con rt-PA o estreptoquinasa, para evitar la restenosis a largo plazo después de PT(C)A, para evitar la metastasización y el desarrollo de tumores dependientes de la coagulación y de procesos inflamatorios dependientes de fibrina, por ejemplo en el tratamiento de la fibrosis pulmonar.

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente asciende convenientemente en el caso de administración intravenosa a 0,1 hasta 30 mg/kg, de preferencia 0,3 a 10 mg/kg, y en el caso de administración oral, a 0,1 a 50 mg/kg, de preferencia 0,3 a 30 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para ello, los compuestos de la fórmula I, preparados de acuerdo con la invención, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/poli-etilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en

grasas, tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas

Los siguientes ejemplos han de explicar más detalladamente la invención

5 Ejemplo 1

Hidrocloruro de 2-(3-carbamimidoil-fenil)-N-[2-cloro-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida

10 a. Acido 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico

350 ml de ácido nítrico fumante a -25°C hasta -30°C se mezclan, en porciones, con 50,0 g (0,21 mol) de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico Después de finalizada la adición, se agita todavía durante 15 minutos a -25°C y, a 15 continuación, se vierte sobre hielo La sustancia precipitada se filtra con succión, se lava con agua y se seca
Rendimiento 58,5 g (95% del teórico),
valor R_f 0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9,5 0,5)

20

b. 5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-cl ro-ni-trobenzeno

2,4 g (0,01 mol) de ácido 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico se disuelven en 25 ml de tetrahidrofuran y, después de la adición de 3,2 g (0,01 mol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 1,1 ml (0,01 mol) de N-metil-morfolina y 1,0 ml (0,012 mol) de pirrolidina, se agitan durante 16 horas a la temperatura ambiente El disolvente se separa por destilación, el 25 residuo se vierte sobre hielo/agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con acetato de etilo La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación
Rendimiento 2,5 g (85% del teórico),
valor R_f 0,18 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etil
35 = 1 1)

c. 5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-clor-anilina

- 1,8 g (8,14 mmol) de 5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-cloro-nitrobenceno se disuelven en 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de etanol y, después de la adición de 0,8 g de paladio sobre carbón activo (al 10%) se hidrogena con hidrógeno durante 3 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se separa por filtración del catalizador y se concentra por evaporación.
- 10 Rendimiento 2,0 g (92,8% del teórico),
valor R_f 0,24 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/amoníaco = 1:1:0,01)
 $C_{14}H_{17}ClN_2O$ (264,75)
Espectro de masas $M^+ = 264/6$ (Cl)

d. 2-(3-ciano-fenil)-N-[2-cloro-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida

- Preparada análogamente al Ejemplo 1b, a partir de 5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-2-cloro-anilina, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N-metil-morfolina y ácido 3-cianofenilacético en dimetilformamida.
- 20 Rendimiento 43% del teórico,
valor R_f 0,21 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:2)
- 25

e. Hidrocloruro de 2-(3-carbamimidoil-fenil)-N-[2-cloro-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida

- 400 mg (0,1 mmol) de 2-(3-ciano-fenil)-N-[2-cloro-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida se disuelven en 60 ml de ácido clorhídrico etanólico saturado y se agitan durante 17 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación, el residuo se disuelve en 50 ml de etanol absoluto y se mezcla con 1,5 g (15,6 mmol) de carbonato de amonio. Después de 22 horas a la temperatura ambiente, se concentra por evaporación hasta sequedad. El
- 30
- 35

residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con
cloruro de metileno/metanol/ácido acético glacial (9 1 0,01)
Rendimiento 50 mg (11% del teórico),
valor R_f 0,59 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
5 amoníaco = 4 1 0,01)
 $C_{23}H_{25}ClN_4O_2 \times HCl$ (424,94/461,4)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 425/7$ (Cl)

Ejemplo 2

10

Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[3-(1-(pirrolidin-1-il-
-carbonil)-ciclopropil)-bencil]-benzamida

a. 1-(3-bromo-fenil)-1-ciclopropan-nitrilo

15

25 g (0,13 mol) de cianuro de 3-bromo-bencilo se recogen
en 32 ml (0,38 mol) de 1-bromo-2-cloro-etano y se mezclan con
0,6 g (2,6 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio. A conti-
nuación, se añade gota a gota, a 10 hasta 25°C, una solución
de 105,8 g (2,65 mol) de hidróxido de sodio en 106 ml de
20 agua. Después de 20 horas a 55°C, la solución de reacción se
vierte sobre hielo/agua y se extrae con acetato de etil. Los
extractos orgánicos se secan y se concentran por evaporación.
El residuo se mezcla triturando con éter de petróleo, se
filtra con succión y se seca.
25 Rendimiento 19,3 g (68% del teórico),
valor R_f 0,69 (éter de petróleo/acetato de etilo = 4 1)

b. Ácido 1-(3-bromo-fenil)-1-ciclopropan-carboxílico

7,6 g (0,135 mol) de hidróxido de potasio se disuelven
30 en 60 ml de etilenglicol, se mezclan en porciones con 10,0 g
(0,045 mol) de 1-(3-bromo-fenil)-1-ciclopropan-nitrilo y,
después de la adición de 30 ml de agua, se calienta durante
4,5 horas hasta 140°C. Después del enfriamiento, se vierte
sobre 600 ml de hielo/agua y se extrae con éter. La fase
35 acuosa se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico concentrado,
el producto precipitado se filtra con succión y se seca.

Rendimient 10,1 g (93% del teórico),
 valor R_f 0,85 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de
 etilo/ácido acético glacial = 1 1 0,01)

5 c 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-bromo-benceno

Preparado análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido
 1-(3-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico, pirrolidina, te-
 trafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrame-
 tiluronio y N-metil-morfolina en tetrahidrofurano

10 Rendimiento 98% del teórico,
 valor R_f 0,55 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de
 etilo/ácido acético glacial = 1 1 0,01)

d. 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-benzonitrilo

15 6 g (20,4 mmol) de 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-
 ciclopropil]-bromo-benceno se disuelven en 25 ml de dimetil-
 formamida y, después de la adición de 2,7 g (30,6 mmol) de
 cianuro de cobre-I, 0,3 g (0,216 mmol) de tetrakis-trifenil-
 fosfina-paladio-(0) y 5 g de óxido de aluminio se agita
 20 durante 30 horas a 140°C El material insoluble se separa p r
 filtración y la solución se concentra por evaporación El
 residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo c n
 ciclohexano/acetato de etilo (1 2)

Rendimiento 1,8 g (36% del teórico),
 25 valor R_f 0,32 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de
 etilo/ácido acético glacial = 1 1 0,01)

e. 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-bencilamina

1,8 g (7,5 mmol) de 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-
 30 ciclopropil]-benzonitrilo se hidrogenan durante 3 h ras a
 70°C con hidrógeno en 50 ml de amoníaco metanólico baj
 adición de 300 mg de níquel Raney A continuación, se separa
 por filtración del catalizador y se concentra por evap ra-
 ción

35 Rendimiento 1,8 g (98% del teórico),
 valor R_f 0,94 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/a-

moníac = 4 1 0,01)

f. 3-ciano-N-[3-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-bencil]-benzamida

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 1b, a partir de 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-bencilamina, ácido 3-cianobenzoico, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y N-metil-morfolina en tetrahidrofurano
- 10 Rendimiento 96% del teórico,
valor R_f 0,56 (gel de sílice, acetato de etilo/etanol = 9 1)

g. Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[3-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-bencil]-benzamida

- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[3-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol
- Rendimiento 58% del teórico,
- 20 valor R_f 0,19 (fase inversa RP 8, solución de cloruro de sodio al 5%/metanol 1 1)
- $C_{23}H_{26}N_4O_2 \times HCl$ (390,48/426,95)
- Espectro de masas $(M+H)^+ = 391$
 $(M-H+HCl)^+ = 425/7$ (Cl)

25

Análogamente al Ejemplo 2 se preparan los siguientes compuestos

- 30 (1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-bencil]-benzamida
- Rendimiento 68% del teórico,
 $C_{23}H_{26}N_4O_2 \times HCl$ (390,48/426,95)
- Espectro de masas $(M+H)^+ = 391$
 $(M+2H)^{++} = 196$

35

- (2) Hidrocloruro de 5-carbamimidoil-2-hidroxi-N-[3-metil-4-

- 26 -

- (pirrolidin-1-il-carbonil)-bencil]-benzamida

Rendimiento 34% del teórico,

valor R_f 0,1 (fase inversa RP 8, solución de sal común al 5%/metanol 1 1)

5 $C_{21}H_{24}N_4O_2 \cdot x HCl$ (380,46/416,91)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 381$

$(M-H)^- = 379$

Ejemplo 3

10

Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida

15 a. Ácido 5-ciano-2-metoxi-fenilacético

Preparado análogamente al Ejemplo 2d, a partir de ácido 5-bromo-2-metoxi-fenilacético, cianuro de cobre-I, tetrakis-trifenilfosfina-paladio-(0) y óxido de aluminio en dimetilformamida

20 Rendimiento 37% del teórico,

valor R_f 0,26 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial = 1 1 0,01)

25 b. 2-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-N-[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida

0,6 g (3,3 mmol) de ácido 5-ciano-2-metoxi-fenilacético se disuelven en 10 ml de dimetilformamida y, después de la adición de 0,5 g (3,3 mmol) de N,N-carbonildimidaz 1, se agitan durante 10 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se añaden 0,8 g (3,3 mmol) de 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-2-metil-anilina. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 80°C, se enfría hasta la temperatura ambiente, se mezcla con hielo/agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae varias veces con acetato de etilo.

35 Los extractos orgánicos reunidos se secan y se concentran por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice,

eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (7/3)

Rendimiento 73% del teórico,

valor R_f 0,30 (gel de sílice, acetato de etilo)

5 **c. 2-(5-ciano-2-hidroxi-fenil)-N-[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida**

0,7 g (1,67 mmol) de 2-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-N-[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida se disuelven en 35 ml de cloruro de metileno y se
10 mezclan gota a gota, a -35 hasta -25°C, con 10 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en cloruro de metileno (10 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 20°C, se mezcla primeramente con hielo y, a continuación, se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrae varias veces
15 con cloruro de metileno y los extractos orgánicos reunidos se secan y se concentran por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/etanol (100/1)

Rendimiento 81% del teórico,

20 valor R_f 0,14 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 49/1)

25 **d. Hidrocloreto de 2-(5-carbamimidoyl-2-hidroxi-fenil)-N-[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida**

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(5-ciano-2-hidroxi-fenil)-N-[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

30 Rendimiento 80% del teórico,

valor R_f 0,39 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético glacial = 4/1/0,01)

$C_{24}H_{28}N_4O_3 \cdot x HCl$ (420,51/456,98)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 421$

35 $(M+Cl)^+ = 455/7$ (Cl)

Análogamente al Ejempl 3 se prepara el siguiente compuesto

- (1) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-metoxi-fenil)-N-
 5 -[2-metil-5-(1-(pirrolidin-1-carbonil)-ciclopropil)-fenil]-
 -acetamida
 Rendimiento 92% del teórico,
 valor R_f 0,33 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
 ácido acético glacial = 4 : 1 : 0,01)
 10 $C_{25}H_{30}N_4O_3 \cdot x HCl$ (434,55/471,01)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 435$

Ejemplo 4

- 15 Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-me-
 til-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

a. 2-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-
 -carbonil)-fenil]-acetamida

- 20 0,4 g (2 mmol) de 3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-
 -anilina se disuelven en 15 ml de tetrahydrofurano y, después
 de la adición de 0,3 ml (2 mmol) de trietilamina y 0,4 g (2
 mmol) de cloruro de ácido 5-ciano-3-metoxi-fenilacético se
 agita durante 48 horas a la temperatura ambiente. Después se
 25 mezcla con agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con
 acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan
 con ácido clorhídrico 1 N, se secan y se concentran por
 evaporación.
 Rendimiento 0,45 g (59% del teórico),
 30 valor R_f 0,18 (gel de sílice; acetato de etilo)

b. Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-metoxi-fenil)-N-[3-
 -metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

- Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(5-
 35 -ciano-2-metoxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carb-
 -nil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amoni-

en etanol

Rendimiento 36% del teórico,

valor R_f 0,33 (fase inversa RP 8, solución de cloruro de sodio al 5%/metanol = 1 l)

5 $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot x HCl$ (394,48/430,94)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 395$

$(M-H+HCl)^- = 429$

10 **c. Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida**

Preparado análogamente al Ejemplo 3c, a partir de 2-(5-carbamimidoil-2-metoxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y tribromuro de boro en diclorometano

15 Rendimiento 19% del teórico,

valor R_f 0,38 (fase inversa RP 8, solución de cloruro de sodio al 5%/metanol = 1 l)

$C_{21}H_{24}N_4O_3 \cdot x HCl$ (380,45/416,91)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 381$

20 $(M-H)^- = 379$

Análogamente al Ejemplo 4 se preparan los siguientes compuestos

25 (1) Hidrocloruro de 2-(3-carbamimidoil-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Rendimiento 12% del teórico,

$C_{21}H_{24}N_4O_3 \cdot x HCl$ (364,45/400,92)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 365$

30

(2) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-metil-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Rendimiento 99% del teórico,

$C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot x HCl$ (394,48/430,94)

35 Espectro de masas $(M+H)^+ = 395$

$(M-H)^- = 393$

- (3) Hidr cloruro de 2-(5-carbamimid 11-2-bencil xi-fenil)-N-
-metil-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-11-carbonil)-fenil]-aceta-
mida
Rendimiento 90% del teórico,
5 $C_{29}H_{32}N_4O_3 \times HCl$ (484,60/521,06)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 485$
 $(M-H+HCl)^- = 519/21$ (Cl)
- (4) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-
10 -metil-4-(N-(3-etoxicarbonil-propionil)-N-ciclopentil-amino)-
-fenil]-acetamida
Rendimiento 74% del teórico,
 $C_{27}H_{34}N_4O_5 \times HCl$ (494,61/531,06)
valor R_f 0,36 (fase inversa RP 8, solución de sal común al
15 5%/metanol = 4 6)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 495$
 $(M+Cl)^- = 529/31$ (Cl)
 $(M-H)^- = 493$
- 20 (5) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-
-[3-metil-4-(N-(3-etoxicarbonil-propionil)-N-(2-metil-pr
pil)-amino)-fenil]-acetamida
Rendimiento 74% del teórico,
valor R_f 0,21 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
25 4 1)
 $C_{33}H_{40}N_4O_5 \times HCl$ (572,71/609,18)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 573$
 $(M-H) = 571$
- 30 (6) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-
-metil-4-(N-(3-etoxicarbonil-propionil)-N-(2-metil-propil)-
-amino)-fenil]-acetamida
Rendimiento 100% del teórico,
valor R_f 0,33 (fase inversa RP 8, solución de sal común al
35 5%/metanol = 4 6)
 $C_{28}H_{34}N_4O_5 \times HCl$ (482,58/519,05)

Espectr de masas (M+H)⁺ = 483
 (M-H)⁻ = 481
 (M+Cl) = 517/519 (Cl)

- 5 (7) Hidrocloruro de 2- (5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil) -N- [3-
 -metil-4- (N-etoxycarbonilacetil-N-ciclopentil-amino) -fenil] -
 -acetamida
- (8) Hidrocloruro de 2- (5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil) -N- [3-
 10 -metil-4- (pirrolidin-1-il-sulfonil) -fenil] -acetamida

Ejemplo 5

Hidrocloruro de 2- (5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil) -N- [2,5-
 15 -dimetil-4- (pirrolidin-1-il-carbonil) -fenil] -acetamida

a. 2,5-dimetil-4- (pirrolidin-1-il-carbonil) -bromobenceno

Preparado análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido
 4-bromo-3,5-dimetil-benzoico, pirrolidina, tetrafluoroborat
 20 de O- (benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio y tri-
 etilamina en dimetilformamida
 Rendimiento 63% del teórico,
 valor R_f 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 19 1)

25

b. 2,5-dimetil-4- (pirrolidin-1-il-carbonil) -bencilanilina

2,3 g (0,01 mol) de 2,5-dimetil-4- (pirrolidin-1-il-
 -carbonil) -bromobenceno y 1,3 g (0,012 mol) de bencilamina se
 disuelven en 25 ml de tolueno y, después de la adición de 4,6
 30 g de carbonato de cesio, 100 mg de acetato de paladi -II y
 200 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, se agi-
 tan durante 7 horas bajo una atmósfera de argón a 100°C
 Después del enfriamiento se diluye con hielo/agua y se extrae
 con acetato de etilo Los extractos orgánicos reunidos se
 35 secan y se concentran por evaporación El residuo se cromato-
 grafía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/e-

tan 1 (50 l y 25 l)

Rendimiento 60% del teórico,

valor R_f 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 l)

5

c. 2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de 2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-bencilanilina y paladi sobre carbón activo en metanol

10 Rendimiento 94% del teórico,

valor R_f 0,30 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1 l)

d. Ácido 2-benciloxi-5-bromo-fenilacético

15 Una solución de 12,4 g (0,053 mol) de ácido 2-hidroxi-5-bromo-fenilacético en 125 ml de dimetilformamida se mezcla con 14 g (0,125 mol) de terc-butilato de potasio Después de 15 minutos se añaden a la temperatura ambiente 18,5 g (0,108 mol) de bromuro de bencilo La solución de reacción se agita
20 durante 3 horas a la temperatura ambiente, se vierte sobre hielo/agua y se extrae con acetato de etilo Los extractos orgánicos reunidos se secan y se concentran por evaporación El residuo se disuelve en 100 ml de etanol y, después de la adición de 50 ml de lejía de sosa 2 N, se agita durante 3
25 horas a la temperatura ambiente El disolvente se separa por destilación, y el residuo se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico 2 N Después de la extracción con acetato de etilo, las fases orgánicas se secan y se concentran por evaporación El residuo se cromatografía en gel de sílice y se eluye con éter
30 de petróleo/acetato de etilo (8 l)

Rendimiento 6,7 g (38% del teórico),

valor R_f 0,50 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1 l)

35 e. Ácido 2-benciloxi-5-ciano-fenilacético

Preparado análogamente al Ejemplo 2d, a partir de ácido

2-benciloxi-5-bromo-fenilacético, cianuro de cobre-I, tetrakis-trifenilfosfina-paladio-(0) y óxido de aluminio, en dimetilformamida

Rendimiento 26% del teórico,

5 valor R_f 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 19 1)

f. 2-(5-ciano-2-benciloxi-fenil)-N-[2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

10 Preparada análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido 2-benciloxi-5-ciano-fenilacético, 2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y N-metilmorfolina en tetrahidrofurano

15 Rendimiento 44% del teórico,

valor R_f 0,75 (gel de sílice, acetato de etilo/etanol = 9 1)

g. 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(5-ciano-2-benciloxi-fenil)-N-[2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

25 Rendimiento 86% del teórico,

valor R_f 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol/ácido acético glacial = 8 2 0,01)

h. Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifetil)-N-[2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

35 355 mg (0,68 mmol) de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida se disuelven en 40 ml de metanol y, después de la adición de 250 mg de paladio sobre carbón activo, se hidrogenan durante 15 minutos con hidrógeno. A continuación, se separa por filtración del catalizador y se concentra por

evaporación

Rendimiento 145 mg (49% del teórico),

valor R_f 0,10 (gel de sílice, cloruro de metileno/etan 1/
ácido acético glacial = 8 2 0,01)

5 $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot x HCl$ (394,48/430,94)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 395$

$(M-H)^- = 393$

10 Análogamente al Ejemplo 5 se preparan los siguientes
compuestos

(1) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxí-fenil)-N-
-[3-metil-4-(piperidín-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Rendimiento 98% del teórico,

15 valor R_f 0,75 (fase inversa RP 8, solución de sal común al
5%/metanol = 1 4)

$C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot x HCl$ (394,49/430,94)

Espectro de masas $M^+ = 395$

$(M+Cl)^+ = 429/431$ (Cl)

20 $(M-H)^- = 393$

(2) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxí-fenil)-N-
-[3-metil-4-(2-metil-pirrolidín-1-il-carbonil)-fenil]-aceta-
mida

25 Rendimiento 100% del teórico,

valor R_f 0,7 (fase inversa RP 8, solución de sal común al
5%/metanol = 1 4)

$C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot x HCl$ (394,49/430,94)

Espectro de masas $M^+ = 395$

30 $(M+Cl)^+ = 429/431$ (Cl)

$(M-H)^- = 393$

Ejemplo 6

35 Hidrocloruro de 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-N-(2-etoxicar-
bonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidín-1-il-carbonil)-fenil]-

-acetamida

a N-(2-metoxycarbonil-etil)-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina

5 1,5 g (7,3 mmol) de 3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina, 20 ml (220 mmol) de éster metílico de ácido acrílico, 1 ml (2,2 mmol) de Triton B y 60 mg (0,27 mmol) de 2,5-di-terc-butyl-hidroquinona se agitan durante 22 horas a 85°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentra por
10 evaporación, el residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno + etanol al 0 a 5%.
Rendimiento 1,6 g (76% del teórico),
valor R_f 0,70 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9/1)

15

b. 2-(2-benciloxi-5-ciano-fenil)-N-(2-etoxycarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

0,8 g (2,88 mmol) de N-(2-metoxycarbonil-etil)-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina se disuelven en 50 ml
20 de tetrahydrofurano y, después de la adición de 1,1 ml (7,86 mmol) de trietilamina y 0,8 g (2,62 mmol) de cloruro de ácido 2-benciloxi-5-ciano-fenilacético, se agitan durante 8 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos
25 reunidos se secan y se concentran por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno.
Rendimiento 1,0 g (71% del teórico),
valor R_f 0,72 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9/1)
30

c. Hidrocloruro de 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoyl)-N-(2-etoxycarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

35 Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(2-benciloxi-5-ciano-fenil)-N-(2-etoxycarbonil-etil)-N-[3-me-

til-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y ácid
clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

Rendimiento 44% del teórico,

valor R_f 0,17 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
4 1)

$C_{17}H_{22}N_4O_3 \times HCl$ (570,69/607,16)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 571$

Ejemplo 7

Hidrocioruro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-N-(2-etoxicarbo-
nil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-ace-
tamida

Preparado análogamente al Ejemplo 5h, a partir de hi-
drocloruro de 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-
-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-
fenil]-acetamida y paladio sobre carbón activo en metanol
Rendimiento 96% del teórico,

valor R_f 0,45 (fase inversa RP 8, metanol/solución de
cloruro de sodio al 5% = 6 4)

$C_{16}H_{22}N_4O_3 \times HCl$ (480,57/517,04)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 481$

Ejemplo 8

Hidrocioruro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-car-
boxi-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-
-acetamida

0,3 g (0,58 mmol) de hidrocioruro de 2-(2-hidroxi-5-car-
bamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pi-
rrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida se agitan durante 2
horas a la temperatura ambiente en una mezcla de 3,2 ml (3,2
mmol) de solución de hidróxido de litio 1 molar, 6,2 ml de
agua y 7,6 ml de tetrahidrofurano Después de la adición de
74 mg de cloruro de amonio, la solución se concentra p r
evaporación El residuo se cromatografía en fase inversa y se

eluye con agua

Rendimiento 0,2 g (71% del teórico),

valor R_f 0,62 (fase inversa RP 8, metanol/solución de cloruro de sodio al 5% = 6 4)

- 5 $C_{24}H_{28}N_4O_3 \times HCl$ (452,52/488,97)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 453$
 $(M-H)^- = 451$

10 Análogamente al Ejemplo 8 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-N-[3-metil-4-(N-(3-carboxipropionil)-N-ciclopentil-amino)-fenil]-acetamida

- 15 Rendimiento 83% del teórico,
 $C_{25}H_{30}N_4O_3 \times HCl$ (466,55/503,01)
valor R_f 0,84 (fase inversa RP 8, metanol/solución de s a l común al 5% = 6 4)

- 20 (2) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-N-[3-metil-4-(N-carboxiacetil-N-ciclopentil-amino)-fenil]-acetamida

Ejemplo 9

25

Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(pirrolidin-3-il-oxi)-benzyl]-benzamida

a. N-terc-butiloxycarbonil-3-pirrolidinol

- 30 5,8 g (66,5 mmol) de 3-pirrolidinol y 6,7 g (67 mmol) de trietilamina se disuelven en 80 ml de cloruro de metileno y se mezclan gota a gota con una solución de 15,3 g (70 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 40 ml de cloruro de metileno. Después de 16 horas a la temperatura ambiente, se
35 mezcla agitando con agua y la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación

Rendimient 12,4 g (100% del teórico),
 valor R_f 0,75 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol =
 9 1)

5 b. 4-[(N-terc-butiloxicarbonil)-pirrolidin-3-il-oxi]-benzonitrilo

3,8 g (20 mmol) de N-terc-butiloxicarbonil-3-pirrolidinol se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano y, después de la adición de 2,4 g (20 mmol) de 4-hidroxibenzonitrilo, 5,7
 10 g (22 mmol) de trifenilfosfina y 3,9 g (22 mmol) de éster dietílico de ácido dietilazodicarboxílico, se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación y el residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (10 5)

15 Rendimiento 4,5 g (78% del teórico),
 valor R_f 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etil
 = 10 5)

20 c. 4-[(N-terc-butiloxicarbonil)-pirrolidin-3-il-oxi]-bencilamina

4,5 g (15,6 mmol) de 4-[(N-terc-butiloxicarbonil)-pirrolidin-3-il-oxi]-benzonitrilo se disuelven en 100 ml de metanol y 50 ml de amoníaco metanólico y, después de la adición de 1 g de níquel Raney, se hidrogenan durante 2 horas
 25 a 50°C con hidrógeno. A continuación, se separa por filtración del catalizador y se concentra por evaporación.

Rendimiento 4,2 g (92% del teórico),
 valor R_f 0,08 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol =
 4 1)

30

d. 3-ciano-N-[4-(N'-terc-butiloxicarbonil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida

1,1 g (3,8 mmol) de 4-[(N-terc-butiloxicarbonil)-pirrolidin-3-il-oxi]-bencilamina se disuelven en 30 ml de cloro de metileno y, después de la adición de 0,9 g (9 mmol) de trietilamina, se mezclan en porciones con 1,6 g (3,8 mmol) de

cloruro de ácid 3-cianobenz ic Después de 4 horas a la temperatura ambiente, la solución se mezcla con agua y la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación

Rendimiento 1,5 g (94% del teórico),

5 valor R_f 0,27 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetat de etilo = 9 1)

e. Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida

10 Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[4-(N'-terc-butiloxycarbonil-pirrolidin-3-il-xi)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/cloruro de amonio en etanol

Rendimiento 100% del teórico,

15 punto de fusión a partir de 180°C (descomposición)

$C_{19}H_{22}N_4O_2 \times 2 HCl$ (338,41/411,41)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 339$

20 Análogamente al Ejemplo 9 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(ciclopentiloxi)-bencil]-benzamida

Rendimiento 86% del teórico,

25 valor R_f 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 8 2)

$C_{20}H_{23}N_3O_2 \times HCl$ (337,43/373,89)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 338$

30 (2) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(benciloxi)-bencil]-benzamida

Rendimiento 63% del teórico,

valor R_f 0,28 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 17 1)

35 $C_{22}H_{21}N_3O_2 \times HCl$ (359,43/395,89)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 360$

- (3) Hidrocloruro de 3-carbamimidil-N-[4-(N'-acetil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
 Rendimiento 100% del teórico,
 valor R_f 0,08 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1)
 5 $C_{21}H_{24}N_4O_2 \cdot x HCl$ (380,45/416,91)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 381$
- (4) Hidrocloruro de 3-carbamimidol-N-[4-(N'-metil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
 10 Rendimiento 29% del teórico,
 valor R_f 0,07 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 7 3)
 $C_{20}H_{24}N_4O_2 \cdot x HCl$ (352,44/388,91)
 15 Espectro de masas $(M+H)^+ = 353$
- (5) Dihidrocloruro de 3-carbamimidol-N-[4-(N'-(aminometil-carbonil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
 Rendimiento 82% del teórico,
 20 punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)
 $C_{21}H_{25}N_5O_3 \cdot x 2 HCl$ (395,54/468,46)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 396$
- (6) Dihidrocloruro de 3-carbamimidol-N-[4-(N'-(2-amin etil-carbonil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
 25 Rendimiento 88% del teórico,
 punto de fusión a partir de 165°C (descomposición)
 $C_{22}H_{27}N_5O_3 \cdot x 2 HCl$ (409,48/482,48)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 410$
 30
- (7) Dihidrocloruro de 3-carbamimidol-N-[4-(3-amino-propil-xi)-bencil]-benzamida
 Rendimiento 82% del teórico,
 punto de fusión a partir de 122°C (descomposición)
 35 $C_{18}H_{22}N_4O_2 \cdot x 2 HCl$ (326,40/399,4)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 327$

- (8) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(2-dimetilamino-
-etiloxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 85% del teórico,
punto de fusión a partir de 65°C (descomposición)
- 5 $C_{19}H_{24}N_4O_2 \times 2 HCl$ (340,43/413,43)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 341$
- (9) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(piridin-4-il-oxi)-
-bencil]-benzamida
- 10 Rendimiento 66% del teórico,
punto de fusión 115°C (descomposición)
 $C_{20}H_{19}N_4O_2 \times HCl$ (346,39/382,89)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 347$
- 15 (10) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(piperidin-4-il-
-oxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 62% del teórico,
punto de fusión a partir de 170°C (descomposición)
 $C_{19}H_{24}N_4O_2 \times HCl$ (352,44/388,89)
- 20 Espectro de masas $(M+H)^+ = 353$

Ejemplo 10

25 Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(1-(1-imino-etil)-
-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida

a. 3-ciano-N-[4-(pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida

2,4 g (5,7 mmol) de 3-ciano-N-[4-(N-terc-butiloxycarbonyl-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida se disuelven en 30
30 ml de cloruro de metileno y, a 0°C, se mezclan con 8 ml de
ácido trifluoroacético. Después de 1 hora a la temperatura
ambiente, el disolvente se separa por destilación, el residuo
se recoge en cloruro de metileno, se alcaliniza con amoníaco
y se mezcla con agua. Los extractos orgánicos reunidos se
35 secan y se concentran por evaporación.
Rendimiento 1,4 g (76% del teórico),

valor R_f 0,29 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
amoníaco = 7 3 0,2)

5 **b. 3-ciano-N-[4-(1-(1-imino-etil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida**

0,7 g (2,17 mmol) de 3-ciano-N-[4-(pirrolidin-3-il-oxi)-
-bencil]-benzamida, 0,4 g (3,2 mmol) de hidrocloreto de éster
etílico de ácido acetimídico y 1 g (10 mmol) de trietilamina
se disuelven en 70 ml de etanol y se agitan durante 6 días a
10 la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destila-
ción y el residuo se recoge en agua y se alcaliniza con
carbonato de sodio. A continuación, se extrae con cloruro de
metileno, y los extractos orgánicos reunidos se secan y se
concentran por evaporación. El residuo se mezcla triturando
15 con éter y se filtra con succión.

Rendimiento 0,6 g (76% del teórico),

valor R_f 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
amoníaco = 7 3 0,2)

punto de fusión a partir de 80°C (descomposición)

20

**c. Dihidrocloreto de 3-carbamimidatoil-N-[4-(1-(1-imino-etil)-
-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida**

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-cia-
no-N-[4-(1-(1-imino-etil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benza-
25 mida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol.

Rendimiento 88% del teórico,

punto de fusión a partir de 100°C (descomposición)

$C_{21}H_{23}N_5O_2 \times 2 HCl$ (379,46/452,46)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 380$

30

Análogamente al Ejemplo 10 se prepara el siguiente
compuesto

35 **(1) Dihidrocloreto de 3-carbamimidatoil-N-[4-(1-carbamimidatoil-
-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida**

Rendimiento 88% del teórico,

punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)

$C_{20}H_{24}N_4O_2 \times 2 HCl$ (380,45/453,38)

Espectro de masas $(M+2H)^+ = 191$

5 Ejemplo 11

Hidrocloreto de 3-carbamimidatoil-N-[4-(benzoilamino)-bencil]-benzamida

10 a. 3-ciano-N-(4-amino-bencil)-benzamida

- 6 g (0,05 mol) de 4-aminobencilamina y 10 g (0,1 mol) de trietilamina se disuelven en 150 ml de cloruro de metileno y, a la temperatura ambiente, se mezclan gota a gota con una solución de 8,3 g (0,05 mol) de cloruro de 3-cianobenzil en 20 ml de cloruro de metileno. Después de una hora se añaden 150 ml de agua y 20 ml de metanol. Después de la extracción, los extractos orgánicos reunidos se secan y se concentran por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice y se eluye con acetato de etilo.
- 20 Rendimiento 4,4 g (35% del teórico),
valor R_f 0,69 (gel de sílice, acetato de etilo)

b. 3-ciano-N-[4-(benzoilamino)-bencil]-benzamida

- A una solución de 1 g (4 mmol) de 3-ciano-N-(4-amino-bencil)-benzamida y 0,6 g (6 mmol) de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota, a la temperatura ambiente, una solución de 0,6 g (4,2 mmol) de cloruro de benzoilo en 10 ml de cloruro de metileno. Después de 8 horas a la temperatura ambiente, el producto separado por cristalización se disuelve en cloruro de metileno y metanol. Después de la extracción con agua se secan los extractos orgánicos reunidos y se concentran por evaporación.
- 30 Rendimiento 1,2 g (84% del teórico),
punto de fusión 210°C

35

c. Hidrocloreto de 3-carbamimidatoil-N-[4-(benzoilamino)-ben-

cil]-benzamida

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[4-(benzoilamino)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

- 5 Rendimiento 65% del teórico,
punto de fusión 190-215°C
 $C_{22}H_{20}N_4O_2 \times HCl$ (372,43/408,93)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 373$
- 10 Análogamente al Ejemplo 11 se preparan los siguientes compuestos
- (1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(fenilsulfonilamino)-bencil]-benzamida
- 15 Rendimiento 80% del teórico,
punto de fusión 266°C
 $C_{21}H_{20}N_4O_2S \times HCl$ (408,48/444,98)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 409$
- 20 (2) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(bencilamino)-bencil]-benzamida
Rendimiento 69% del teórico,
 $C_{22}H_{22}N_4O \times HCl$ (358,44/394,94)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 359$
- 25 (3) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N-bencil-N-etoxycarbonilmetilamino)-bencil]-benzamida
Rendimiento 79% del teórico,
punto de fusión a partir de 100°C
- 30 $C_{26}H_{28}N_4O_2 \times HCl$ (444,54/481,04)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 445$
- (4) 3-carbamimidoil-N-[4-bifenil-metil]-benzamida
Rendimiento 79% del teórico,
35 punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)
 $C_{21}H_{19}N_3O \times HCl$ (329,40)

Espectr de masas $(M+H)^+ = 330$

(5) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(ciclopentilamino)-
-bencil]-benzamida

- 5 Rendimiento 80% del teórico,
punto de fusión a partir de 135°C (descomposición)
 $C_{20}H_{24}N_4O \times HCl$ (336,44/372,94)
Espectro de masas $M^+ = 336$

10 Ejemplo 12

Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-(4-dimetilaminometil-ben-
cil)-benzamida

15 a. 4-ciano-N,N-dimetil-bencilamina

- A una solución de 10 g (0,05 mol) de bromuro de 4-cia-
nobencilo en 400 ml de éter se añade gota a gota, a -5°C, una
solución de 7,3 g (0,16 mol) de dimetilamina en 100 ml de
éter. A continuación, la mezcla de reacción se agita durante
20 2 horas a -5°C y durante 20 horas a la temperatura ambiente.
Después de la adición de 200 ml de agua y 200 ml de ácido
clorhídrico concentrado, se separa la solución acuosa, se
alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con cloruro de
metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan y se
25 concentran por evaporación.
Rendimiento 8 g (100% del teórico),
valor R_f 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
9 1)

30 b. 4-dimetilaminometil-bencilamina

- Preparada análogamente al Ejemplo 9c, a partir de 4-cia-
no-N,N-dimetil-bencilamina, amoníaco metanólico y níquel
Raney/hidrógeno.
Rendimiento 94% del teórico,
35 valor R_f 0,13 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
9 1)

c. 3-ciano-N-(4-dimetilaminometil-bencil)-benzamida

Preparada análogamente al Ejemplo 9d, a partir de 4-dimetilaminometil-bencilamina, cloruro de 3-cianobenzofilo y trietilamina en cloruro de metileno

- 5 Rendimiento 73% del teórico,
punto de fusión 100°C

d. Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-(4-dimetilaminometil-bencil)-benzamida

- 10 Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-(4-dimetilaminometil-bencil)-benzamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol
Rendimiento 100% del teórico,
punto de fusión a partir de 101°C (descomposición)
- 15 $C_{18}H_{22}N_4O \times 2 HCl$ (310,40/383,40)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 311$

Análogamente al Ejemplo 12 se preparan los siguientes compuestos

- 20 (1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-(4-(imidazol-1-il)-metil-bencil)-benzamida
Rendimiento 86% del teórico,
punto de fusión a partir de 152°C (descomposición)
- 25 $C_{19}H_{19}N_5O \times HCl$ (333,39/369,89)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 334$
- (2) Dihidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-metil)-fenil]-acetamida
- 30 (3) Dihidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-N-[3-metil-4-(imidazol-1-il-metil)-fenil]-acetamida
- (4) Dihidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-N-[3-metil-4-(2-metilimidazol-1-il-metil)-fenil]-acetamida
- 35

Ejemplo 13

**Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidóil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-
-metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida**

5

a 3-alil-4-hidroxi-benzonitrilo

82,3 g (0,52 mol) de 4-aliloxi-benzonitrilo se calientan bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas hasta 200°C. Después del enfriamiento, el producto bruto se purifica en gel de sílice, eluyendo al principio con éter de petróleo y más tarde con éter de petróleo/acetato de etilo (9 1, 8 2, 7 3 y 1 1). Las fracciones unitarias se reúnen y se concentran por evaporación y el residuo se lava con éter de petróleo y se seca.

15 Rendimiento 43 g (52% del teórico),
valor R_f 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1 1)

$C_{10}H_9NO$ (159,19)

Espectro de masas $(M-H)^+ = 158$

20 $(2M+Na)^+ = 341$

b. 3-alil-4-benciloxi-benzonitrilo

Preparado análogamente al Ejemplo 5d, a partir de 3-alil-4-hidroxi-benzonitrilo y bromuro de bencilo/carbonato de potasio en dimetilformamida.

25 Rendimiento 90% del teórico,
punto de fusión 59-60°C
valor R_f 0,55 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 4 1)

30

c. Ácido 2-benciloxi-5-ciano-fenilacético

30 g (0,12 mol) de 3-alil-4-benciloxi-benzonitrilo se disuelven en 450 ml de acetonitrilo y se mezclan, a 40°C, con 0,7 g de tricloruro de rutenio hidrato y una solución de 179,7 g (0,84 mol) de peryodato de sodio en 1 litro de agua. Después de finalizada la adición, la mezcla de reacción se

35

calienta durante tres 30 minutos hasta 40°C y, a continuación, se extrae 3 veces, en cada caso con 1 litro de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con solución de sal común y se secan sobre sulfato de sodio. El producto bruto se
 5 recristaliza, bajo adición de carbón activo, en éter de petróleo/acetato de etilo (7/3).
 Rendimiento 18,4 g (58% del teórico),
 punto de fusión 144-145°C
 valor R_f 0,2 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de
 10 etilo = 1/1)
 $C_{16}H_{11}NO_3$ (267,29)
 Espectro de masas $(M-H)^+ = 266$
 $(M+Na)^+ = 290$

15 d. 2-(5-ciano-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-terc-butilaminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida

Preparada análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido 2-benciloxi-5-ciano-fenilacético y terc-butilamida de ácido 4'-amino-2'-metil-bifenil-2-sulfónico/tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio/trietilamina
 20 en dimetilformamida

Rendimiento 60% del teórico,
 valor R_f 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 25 1/1)

e. Hidrocloreto de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida

Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(5-ciano-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-terc-butilaminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol
 30

Rendimiento 70% del teórico,
 valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 35 9/1 + ácido acético glacial al 1%)
 $C_{25}H_{28}N_4O_4S \times HCl$ (528,63/565,08)

- 49 -

Espectr de masas (M-H) = 527

(M+H)⁺ = 529

f. Hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-
 5 -metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida

Preparado análogamente al Ejemplo 5h, a partir de hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida e hidrógeno/paladio sobre carbón activo

- 10 Rendimiento 62% del teórico,
 valor R_f 0,45 (fase inversa RP 8, solución de sal común al 5%/metanol = 1 l)

$C_{22}H_{22}N_4O_2 \cdot x HCl$ (438,52/474,97)

Espectro de masas (M+H)⁺ = 439

- 15 (M+Cl)⁺ = 473/5 (Cl)

Análogamente al Ejemplo 13 se preparan los siguientes compuestos

- 20 (1) Hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-(3-metil-4-fenil)-fenil]-acetamida

Rendimiento 13% del teórico,

valor R_f 0,15 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 4 l)

- 25 $C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot x HCl$ (359,45/395,9)

Espectro de masas (M+H)⁺ = 360

(M-H)⁺ = 358

- 30 (2) Hidrocloreuro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-aminosulfonil-5-metil-fenil)-fenil]-acetamida

Ejemplo 14

- 35 2-[5-(N-benzoil-carbamimidoil)-2-hidroxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

a. 2-[5-(N-benzoil-carbamimidoil)-2-benciloxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

250 mg (0,69 mmol) de hidrocioruro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida se suspenden en 40 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 1,0 ml de trietilamina y 300 mg (1,3 mmol) de benzoato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de la adición de 100 ml de solución de sal común, la fase acuosa se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto se purifica en gel de sílice, eluyendo al principio con cloruro de metileno y más tarde con cloruro de metileno/etanol (50:1 y 19:1). Las fracciones unitarias se reúnen, se concentran y se mezclan agitando con éter de petróleo/éter (1:1). El sólido formado se filtra con succión y se seca.

Rendimiento 280 mg (71% del teórico),

valor R_f 0,2 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

$C_{29}H_{34}N_4O_4$ (574,69)

Espectro de masas $(M-H)^- = 573$

$(M+H)^+ = 575$

b. 2-[5-(N-benzoil-carbamimidoil)-2-hidroxifenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Preparada análogamente al Ejemplo 5h, a partir de 2-[5-(N-benzoil-carbamimidoil)-2-benciloxifenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida e hidrógeno/paladio sobre carbón activo.

Rendimiento 31% del teórico,

valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 19:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$ (484,56)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 485$

$(M+Na)^+ = 507$

Análogamente al Ejempl 14 se preparan l s siguientes compuestos

- (1) 2-[5-(N-n-hexilcarbonil-carbamimidoil)-2-hidroxi-fenil]-
 5 -N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
 Rendimiento 17% del teórico,
 valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 4 1)
 $C_{28}H_{36}N_4O_5$ (508,62)
 10 Espectro de masas $(M+H)^+ = 509$
 $(M-H)^- = 507$
- (2) 2-[5-(N-benzoil-carbamimidoil)-2-metoxi-fenil]-N-[3-me-
 til-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
 15 Rendimiento 40% del teórico,
 valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 19 1)
 $C_{29}H_{30}N_4O_4$ (498,59)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 499$
 20 $(M-H)^- = 497$
- (3) 2-[5-(N-n-hexilcarbonil-carbamimidoil)-2-metoxi-fenil]-
 -N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
 Rendimiento 35% del teórico,
 25 valor R_f 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 19 1)
 $C_{29}H_{32}N_4O_5$ (522,65)
 Espectro de masas $(M+H)^+ = 523$
 $(M-H)^- = 521$
 30 $(M+Na)^+ = 545$
- (4) 2-[5-(N-etiloxycarbonil-carbamimidoil)-2-metoxi-fenil]-N-
 -[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
 Rendimiento 32% del teórico,
 35 valor R_f 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =
 9 1)

$C_{22}H_{20}N_4O_3$ (466,54)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 467$

$(M-H)^- = 465$

$(M+Na)^+ = 489$

5

Ejemplo 15

Acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-hidroxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

10

a. Acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-benciloxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

1,1 g (2,5 mmol) de 2-(5-ciano-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida se disuelven en 100 ml de metanol y se mezclan con una solución de 300 mg (5 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 2,0 ml de agua. Después de la adición de 800 mg (2,5 mmol) de carbonato de cesio y 300 mg (3,0 mmol) de carbonato de sodio, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. Después del enfriamiento y de la adición de 0,5 l de hielo/agua, el producto bruto formado se filtra con succión y se purifica en gel de sílice, eluyendo al principio con el ruo de metileno y cloruro de metileno/etanol (19 l) y más tarde con cloruro de metileno/etanol (9 l + ácido acético glacial al 1% + 4 l + ácido acético glacial al 1%). Las fracciones unitarias se reúnen y se concentran.

Rendimiento 620 mg (51% del teórico),
valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 l) 0,3

$C_{28}H_{26}N_4O_4$ (486,58)

Espectro de masas $(M-H)^- = 485$

$(M+H)^+ = 487$

$(M+Na)^+ = 509$

35

b. Acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-hidroxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

nil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Preparada análogamente al Ejemplo 5h, a partir de acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-benciloxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida e

5 hidrógeno/paladio sobre carbón activo

Rendimiento 50% del teórico,

valor R_f 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 4 1 + ácido acético glacial al 1%)

$C_{21}H_{24}N_4O_4 \times CH_3COOH$ (396,45/456,5)

10 Espectro de masas $(M+H)^+ = 397$

$(M-H)^- = 395$

Análogamente al Ejemplo 15 se prepara el siguiente compuesto

15

(1) Acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-met xi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Rendimiento 7% del teórico,

valor R_f 0,28 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =

20 4 1 + ácido acético glacial al 1%)

$C_{22}H_{26}N_4O_4 \times CH_3COOH$ (410,48/470,52)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 411$

$(M-H)^- = 409$

$(M+Na)^+ = 433$

25

Ejemplo 16

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

30 Composición

Principio activo 75,0 mg

Manitol 50,0 mg

Agua para fines de inyección hasta 10,0 ml

35

Preparación

El principio activo y el manitol se disuelven en agua
Después de rellenar, se liofiliza La disolución para dar la
solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de
inyección

5

Ejemplo 17

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

10 Composición

Principio activo	35,0 mg
Manitol	100,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta 2,0 ml

15

Preparación

El principio activo y el manitol se disuelven en agua
Después de rellenar, se liofiliza

La disolución para dar la solución lista para el us se
efectúa con agua para fines de inyección

20

Ejemplo 18

Comprimido con 50 mg de principio activo

25

Composición

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Lactosa	98,0 mg
30 (3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

35 Preparación

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución

acu sa de (4) Al granulado secad se añade p r mezcladura
(5) A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, bipla-
nos, faceteados por ambas caras y entalladura de división p r
una cara

5 Diámetro de los comprimidos 9 mm

Ejemplo 19

Comprimido con 350 mg de principio activo

10

Composición

	(1) Principio activo	350,0 mg
	(2) Lactosa	136,0 mg
15	(3) Almidón de maíz	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>4.0 mg</u>
		600,0 mg

20 Preparación

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una s lución
acuosa de (4) Al granulado secado se añade por mezcladura
(5) A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, bipla-
nos, faceteados por ambas caras y entalladura de división p r

25 una cara

Diámetro de los comprimidos 12 mm

Ejemplo 20

30 Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición

	(1) Principio activo	50,0 mg
35	(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg

(4) Estearat de magnesi	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Preparación

- 5 (1) se mezcla triturando con (3) Esta mezcla triturada se añade, bajo intensa mezcladura, a la mezcla a base de (2) y (4)

Esta mezcla de polvo se introduce en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del
10 tamaño 3

Ejemplo 21

Cápsulas con 350 mg de principio activo

15

Composición

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg
20 (3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Preparación

- 25 (1) se mezcla triturando con (3) Esta mezcla triturada se añade, bajo intensa mezcladura, a la mezcla a base de (2) y (4)

Esta mezcla de polvo se introduce en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del
30 tamaño 0

Ejemplo 22

Supositorios con 100 mg de principio activo

35

1 supositorio contiene

	Principi activo	100,0 mg
	Polietylenglicol (P M 1500)	600,0 mg
	Polietylenglicol (P M 6000)	460,0 mg
	Monoestearato de polietylensorbitan	<u>840,0 mg</u>
5		2000,0 mg

Preparación.

El polietylenglicol se funde junto con monoestearat de polietylensorbitan A 40°C, la sustancia activa molida se
10 dispersa homogéneamente en la masa fundida Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad

15

20

25

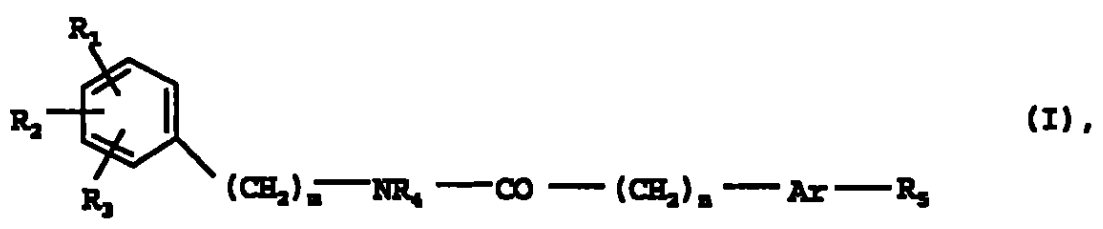
30

35

REIVINDICACIONES

1 - Amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general

5



en la que

- 10 uno de los radicales m ó n significa el número 0 y
el otro de los radicales m ó n significa el número 1,
Ar significa un grupo fenileno o naftileno, eventualmente
sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grup
trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, hidroxil, alcoxi C₁₋₃, fenil-al-
15 coxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amin ,
pudiendo estar sustituido el grupo fenileno con otro át mo de
flúor, cloro o bromo o con otro grupo alquilo C₁₋₃,
significa un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno,
pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente
20 sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquil
C₁₋₃,
R₁ significa un grupo alquilo C₁₋₃, eventualmente sustituid
con un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino,
fenilo, naftilo, heteroarilo o cicloalquilenimino de 4 a 7
25 miembros,
significa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, que en posición 1 está
sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7
miembros,
significa un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, cicloalquil C₃₋₇-
30 -amino o fenil-alquil C₁₋₃-amino que, en cada caso en el átomo

- de nitrógeno de la amina, puede estar sustituido con un grupo benzóilo o fenilsulfonilo o con un grupo alquilo C_1 , o alquil C_{1-3} -carbonilo, eventualmente sustituido en la parte de alquilo C_1 , con un grupo carboxi,
- 5 significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo o cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 ,, significa un grupo aminosulfonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 ,,
- 10 significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometil, aminosulfonilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , que, adicionalmente, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_1 , o alcoxi C_1 ,,
- 15 significa un grupo alcoxi C_{1-3} , fenil-alcoxi C_{1-3} , heteroaril-xi o heteroariloxi-alcoxi C_{1-3} , en el que la parte de alcoxi, en cada caso en posición 2 ó 3, también puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
- 20 significa un grupo cicloalcoxi C_{1-3} ,, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{1-3} , con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo alquilo C_{1-3} , que, en posición 2 ó 3, también
- 25 puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, arilcarbonilo o arilsulfonilo, o con un grupo aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que en cada
- 30 caso el átomo de oxígeno del grupo carbonilo está reemplazado por un grupo imino,
- R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_1 ,, hidroxí o alcoxi C_1 ,,
- R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,,
- 35 R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi, y

- R_2 significa un grupo ciano un grupo amidin , eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 , por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , que en la parte heteroaromática contiene
- un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , y un átomo de oxígeno o azufre,
 - un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno,
 - un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , y dos átomos de nitrógeno, o
 - un átomo de oxígeno o azufre y dos átomos de nitrógeno,
 - o un grupo heteroarileno de 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1 , que en la parte heteroaromática contiene
 - uno o dos átomos de nitrógeno,
- los grupos carboxi mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar reemplazados por un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, y
- los grupos amino e imino mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un radical separable in vivo, sus isómeros y sus sales
- 2 - Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que
- uno de los radicales m ó n significa el número 0 y
 - el otro de los radicales m ó n significa el número 1,
- Ar significa un grupo fenileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo, hidroxilo, metoxilo o benciloxilo, que puede estar sustituido con otro grupo metilo,
- R_1 significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometil ,

- amin sulf nil , alquil C_1 , alcoxi C_1 , que, adicionalmente, puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , o alcoxi C_1 , significa un grupo metilo sustituido con un grupo dimetilamino, 5 pirrolidino o imidazolilo, pudiendo estar sustituida la parte de imidazolilo con un grupo metilo, significa un grupo amino, alquil C_1 , -amino, ciclopentilamin o bencilamino que en el átomo de nitrógeno de la amina puede estar sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , alcoxi 10 C_1 , -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -carbonil alcoxi C_1 , -carbonil-alquil C_1 , -carbonilo, significa un grupo benzoilamino o fenilsulfonilamino, significa un grupo ciclopropilo que, en posición 1, está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 15 miembros, significa un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonil , pirrolidinosulfonilo o piperidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo, significa un grupo alcoxi C_1 , en el que la parte de al xi, 20 en cada caso en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3} , -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, significa un grupo fenil-alcoxi C_{1-3} , o piridiniloxi, significa un grupo cicloalcoxi C_{1-3} , en el que el grupo metileno en posición 3 ó 4 puede estar reemplazado por un 25 grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo alquilo C_1 , o alcanóilo C_{2-3} , con un grupo alcanóilo C_{2-3} , o aminocarbonilo, en el que en cada caso el átomo de oxígeno del grupo carb nilo está reemplazado por un grupo imino,
- 30 R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, hidroxí o metoxí,
 R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etil , eventualmente sustituido con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3} - 35 -carbonilo, y
 R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente

sustituido con un grupo alcoxycarbonil benzóil ,
sus isómeros y sus sales

3 - Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

- 5 uno de los radicales m ó n significa el número 0 y
el otro de los radicales m ó n significa el número 1,
Ar significa un grupo fenileno, eventualmente sustituido con
un grupo metilo, hidroxil, metoxil o benciloxil,
R₁ significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un
10 átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometil ,
aminosulfonilo, alquilo C₁, o alcoxycarbonil, que, adicionalmente,
puede estar sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo,
con un grupo trifluorometilo, alquilo C₁, o alcoxycarbonil,
significa un grupo ciclopropilo que, en posición 1, está
15 sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7
miembros, o un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7
miembros,
significa un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonil
o pirrolidinossulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo
20 metilo,
R₂ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
un grupo metilo,
R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
R₄ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etil ,
25 sustituido con un grupo carboxil, metoxycarbonilo o etoxycar-
bonilo, y
R₅ significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con
un grupo alcoxycarbonil o benzóil,
sus isómeros y sus sales

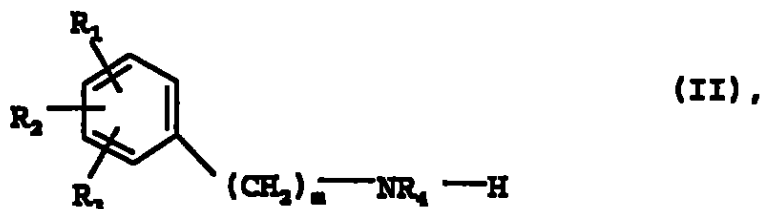
30 4 - Los siguientes compuestos de la fórmula general I
según la reivindicación 1

- (a) 2-(5-carbamimidóil-2-hidroxil-fenil)-N-[3-metil-4-(pirro-
lidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
(b) 2-(2-benciloxil-5-carbamimidóil-fenil)-N-(2-etoxycarbonil-
35 -etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-aceta-
mida,

- (c) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
- (d) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-carboxi-etil)-N-
5 - [3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
- (e) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(piperidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y
- (f) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida,
- 10 en los que el grupo amidino puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonilo o benzoílo, y sus sales
- 5 - 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y sus sales
- 15 6 - Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, en los que R_2 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 5
- 7 - Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, o una sal según la reivindicación 6 junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes
- 20 8 - Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, una sal según la reivindicación 6 para la preparación de un medicamento con un efecto antitrombótico
- 25 9 - Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, o una sal
- 30 según la reivindicación 6 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes
- 35

10 - Procedimiento para la preparación de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque a) se acila un compuesto de la fórmula general

5



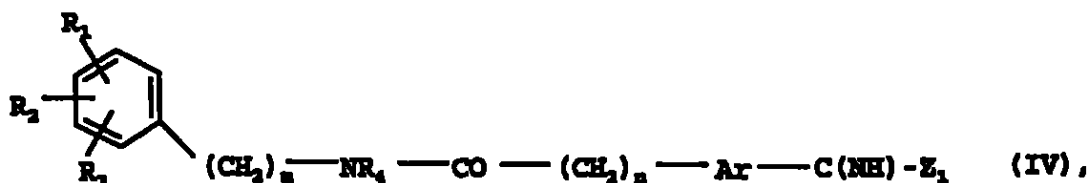
10

en la que R_1 a R_4 y m están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 5, con un ácido carboxílico de la fórmula general



20

en la que Ar , R_5 y n están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 5 con sus derivados reactivos, o b) para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_5 representa un grupo amidino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , se hace reaccionar un compuesto, eventualmente formado en la mezcla de reacción, de la fórmula general



30

en la que

R_1 a R_4 , Ar y n están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 5 y

Z_1 representa un grupo alcoxi, aralcoxi, alquiltio o aralquiltio, con una amina de la fórmula general



en la que

10 R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 ,, c n sus sales y

en caso deseado, a continuación, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o imino,

15 se transforma mediante un correspondiente derivado de acil, en un correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi esterificado, se transforma,

20 mediante hidrólisis, en un correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi, se transforma, mediante esterificación, en un correspondiente éster, y/o

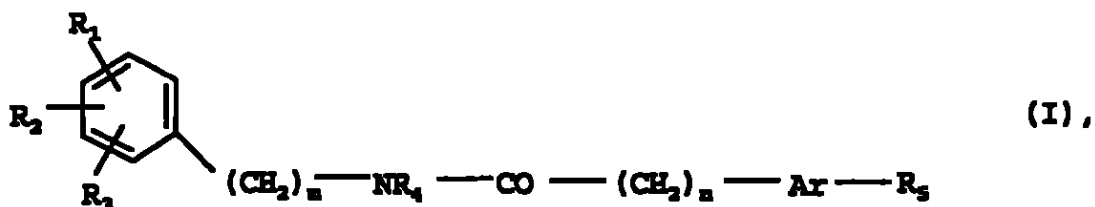
25 se elimina un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

30 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles c n un ácido o una base inorgánico u orgánico

Resumen

La presente invención se refiere a amidas de ácidos
5 carboxílicos de la fórmula general



10 en la que

R_1 a R_4 , Ar, m y n están definidos como en la reivindicación 1, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas, sus profármacos y sus sales, que presentan valiosas propiedades

Los compuestos de la fórmula general I anterior, en los que R_5 representa un grupo ciano, representan valiosos productos intermedios para la preparación de los restantes compuestos de la fórmula general I, y los compuestos de la fórmula general I, en los que R_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en la reivindicación 1, presentan
20 valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa