Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD I
VTE L
ICIO
TO 0

00 58854

DA ... ICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**

No. de identificacion

Representante Legal (Persona Juridica)

Pais de Domicilio **Alemania**

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad **D-55216 Ingelheim am Rhein**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio **Carrera 4 No 72-35 Piso 4o ,**

Ciudad **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1 Dr Uwe RIES
2 Dr Henning PRIEPKE
3 Dr Armin HECKEL
4 Dr Herbert NAR
5 Dr Wolfgang WIENEN
6 Dr Jean Marie STASSEN

Identificación

Dirección

Ciudad

1 Tannenstraße 31 88400 Biberach Alemania
2- Birkenharder Straße 11 88447 Warthausen Alemania
3- Geschwister-Scholl-Straße 71 88400 Biberach Alemania
4- Ulrika-Nisch.Straße 8 88441 Mittelbiberach Alemania
5- Kirschenweg 27 88400 Biberach Alemania
6- Berggrubenweg 11 88447 Warthausen Alemania

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Titulo de la Invención

AMIDAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	Fecha	No. Solicitud
DE	07 de Agosto de 1999	199 37 494 5
DE	24 de Mayo de 2000	100 25 663 5

Convención de París

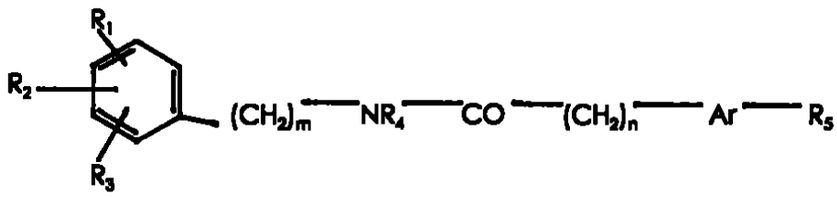
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo 10903-801-049-1
RCB/mrm-252

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 103/000 - AGO 2000
A 61 K 31/165

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general (I)



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_4 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 valiosas propiedades farmacológicas en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representacion Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva por 4 hr de $608.000.-	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud Alemania No 19937 4945	☒
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traduccion simple	☒
Capitulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capitulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios segun formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

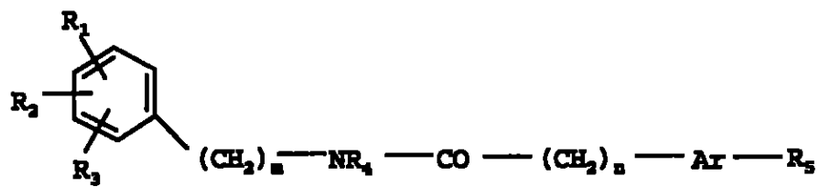
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC 438.019 de Usaquén T P No. 31.929

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

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



(I),

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

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

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 trifluorometilo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, fenil-al-coxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, pudiendo estar sustituido el grupo fenileno con otro átomo de flúor, cloro o bromo o con otro grupo alquilo C_{1-3},

significa un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C_{1-3},

R_1 significa un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilo, naftilo, heteroarilo o cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros,

significa un grupo cicloalquilo C_{3-7}, que en posición 1 está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,

significa un grupo amino, alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{5-7}-amino o fenil-alquil C_{1-3}-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 C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, eventualmente sustituido en la parte de alquilo C_{1-3} con un grupo carboxi,

significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo o cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3},

significa un grupo aminosulfonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},

significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},
significa un grupo alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, heteroariloxi 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,
significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7}, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{5-7} con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH
con un grupo alquilo C_{1-3} que, en posición 2 ó 3, también 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 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_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3},
R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},
R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, y
R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},
pero en particular, cuando m, n, Ar y R_2 a R_5 están definidos como se ha mencionado precedentemente,
R_1 significa un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilo, naftilo o heteroarilo,
significa un grupo cicloalquilo C_{3-7}, que en posición 1 está

sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,

significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros,

significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3},

significa un grupo alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, heteroariloxi 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,

significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7}, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{5-7} con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo arilcarbonilo o arilsulfonilo, con un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo puede estar reemplazado por un grupo imino, y la parte de alcanoílo puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, o con un grupo alquilo C_{1-3} que, en posición 2 ó 3, puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,

en particular

R_1 significa un grupo alquilo C_{1-3}, sustituido con un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros,

significa un grupo amino, alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{5-7}-amino o fenil-alquil C_{1-3}-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 C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, eventualmente sustituido en la parte de alquilo C_{1-3} con un grupo carboxi,

significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros, sustituido con un grupo alquilo C_{1-3},

significa un grupo cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7

miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, significa un grupo aminosulfonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},

significa un grupo aminosulfonilfenilo,
significa un grupo fenilo, sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},
significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7}, estando reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{5-7} con un grupo -NH, estando sustituido el grupo -NH

con un grupo aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que en cada caso el átomo de oxígeno del grupo carbonilo está reemplazado por un grupo imino

Por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, que en la parte heteroaromática contiene

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, y un átomo de oxígeno o azufre,

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno,

un grupo imino, 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 alcanol C_{1-6}, un fenil-alcanol C_{1-3}, un cicloalcanol C_{3-9}, pudiendo estar sustituido un cicloalcanol C_{5-8} adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalcanol C_{5-8}, 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 alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o alcanoílo C_{2-6}, y la parte de cicloalcanol puede estar sustituida adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalquenol C_{4-7}, un alquenol C_{3-5}, un fenil-alquenol C_{3-5}, un al-quinol C_{3-5} o fenil-alquinol C_{3-5}, 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_{3-8}-alcanol C_{1-3}, un bicicloalcanol 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

$$R_a\text{-CO-O-}(R_bCR_c)\text{-OH},$$

en que,

R_a representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{5-7}, fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},

R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} 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, bencilsulfonilaminocarbonilo o perfluoro-alquil C_{1-6}-sulfonilaminocarbonilo,

y, por un radical separable in vivo de un grupo imino o amino, por ejemplo un grupo hidroxi, un grupo acilo tal como un grupo benzoílo, 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 iguales o diferentes, un grupo piridinoílo, o un grupo alcanoílo C_{1-16} tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo 3,3,3-triclo-ropropionilo o aliloxicarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-16}-car-bonilo o alquil C_{1-16}-carboniloxi, en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, total o parcialmente, por átomos de flúor o cloro, tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexoxicarbonilo, octiloxi-carbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxi-carbonilo, dodeciloxicarbonilo, hexadeciloxicarbonilo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, 2,2,2-tricloroetilcarbo-niloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butil-carboniloxi, terc-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, octilcarboniloxi, nonilcarboniloxi,

decilcarboniloxi, undecilcarboniloxi, dodecilcarboniloxi o hexadecilcarboniloxi, un grupo fenil-alcoxi 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_{1-3}-sulfonil-alcoxi C_{2-4}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{2-4}-alcoxi C_{2-4}-carbonilo,
R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO, alquil C_{1-6}-CO-NH-(R_dCR_e)-O-CO o alquil C_{1-6}-CO-O-(R_dCR_e)-(R_dCR_e)-O-CO, en los que R_a a R_c están definidos como se ha mencionado precedentemente,

R_d y R_e, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C_{1-3}

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

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, hidroxi, metoxi o benciloxi, 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 trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},

significa un grupo metilo sustituido con un grupo dimetilamino,

pirrolidino o imidazolilo, pudiendo estar sustituida la parte de imidazolilo con un grupo metilo,

significa un grupo amino, alquil C_{1-5}-amino, ciclopentilamino o bencilamino que en el átomo de nitrógeno de la amina puede estar sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-2}, carboxi-alquil C_{1-2}-carbonilo o alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-2}-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 miembros,

significa un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, pirrolidinosulfonilo o piperidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo,

significa un grupo alcoxi C_{1-3}, en el que la parte de alcoxi, en cada caso en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,

significa un grupo fenil-alcoxi C_{1-3} o piridiniloxi,

significa un grupo cicloalcoxi C_{5-7}, en el que el grupo metileno en posición 3 ó 4 puede estar reemplazado por un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH

con un grupo alquilo C_{1-3} o alcanoílo C_{2-3},

con un grupo alcanoílo C_{2-3} o aminocarbonilo, en el que en cada 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 metilo, hidroxi o metoxi,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, eventualmente sustituido con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo, y

R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o benzoílo,

sus isómeros y sus sales

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, hidroxi, metoxi o benciloxi,

R_1 significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},

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, piperidinocarbonilo o pirrolidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo,

R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, sustituido con un grupo carboxi, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y

R_5 significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o benzoílo,

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,

(b) 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-

etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

(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--[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

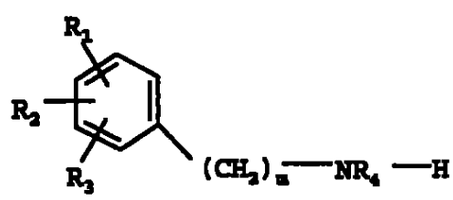
(e) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(piperidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y

(f) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida,

en los que el grupo amidino puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o benzoílo, y sus sales

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

a) Acilación de un compuesto de la fórmula general



(II),

en la que

R_1 a R_4 y m están definidos como se ha mencionado al comienzo, con un ácido carboxílico de la fórmula general

$$HO-CO-(CH_2)_n-Ar-R_5 \qquad (III),$$

en la que

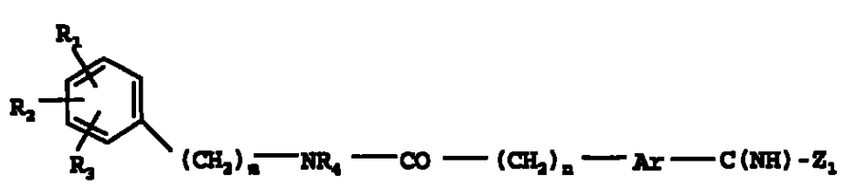
Ar, R_5 y n están definidos como se ha mencionado al comienzo, o con sus derivados reactivos

La acilación se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de 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, cloruro 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

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}

reacción de un compuesto, eventualmente formado en la mezcla de reacción, de la fórmula general



(IV),

en la que

R_1 a R_4, Ar y n están definidos como se ha mencionado al comienzo y

Z_1 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, etiltio, n-propiltio o benciltio, con una amina de la fórmula general

$$H - R_6NR_7 \qquad ,(V)$$

en la que

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}, o con sus sales

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, n-propanol, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente 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 amonio o acetato de amonio

Un compuesto de la fórmula general IV se obtiene, por 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, o por reacción de una correspondiente amida con una sal de trialquiloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio, en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o 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

dimetilformamida, y en presencia de una base tal como trietilamina, y subsiguiente alquilación de la tioamida formada con un correspondiente halogenuro de alquilo o aralquilo

Si se obtiene, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino o imino, entonces éste se puede transformar a continuación, con 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 carboxi esterificado, entonces éste se puede transformar, mediante hidrólisis, en un correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo 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 cloro-fórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro 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 correspondiente alcohol, convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, pero preferiblemente en un exceso del alcohol empleado, eventualmente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, o en presencia de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-carbonildiimidazol o N,N'-tionildiimidazol, trifenilfosfina/tetracloruro de car-bono o trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato 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 de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetona, eventualmente en presencia de un acelerador de la reacción tal como yoduro de sodio o potasio y, preferiblemente, en presencia de una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o en presencia de una base orgánica terciaria tal como N-etil-diisopropilamina o N--metil-morfolina que, al mismo tiempo, pueden servir también como disolventes, o eventualmente en presencia de carbonato de plata u óxido de plata, a temperaturas entre -30 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 80°C

En las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxi, carboxi, amino, alquilamino o imino, son protegidos durante la reacción mediante grupos protectores usuales, que son vueltos a eliminar después de la reacción

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxi entran en consideración el grupo metoxi, benciloxi, trimetilsililo, acetilo, benzoílo, terc-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo,

como radicales protectores para un grupo carboxilo entran en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc--butilo, bencilo o tetrahidropiranilo, y

como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entran en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino entra adicionalmente en consideración 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/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un

ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico 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 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 bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se efectúa, por ejemplo, hidrogenolíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia 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, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferentemente a la 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 cloruro 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

Sin embargo, la eliminación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa preferentemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol

La eliminación de un radical terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se efectúa preferentemente mediante tratamiento 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 tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C

La eliminación de un radical aliloxicarbonilo se efectúa por tratamiento con una cantidad catalítica de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), preferentemente en un disolvente 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 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-diazabiciclo[2 2 2]octano, a temperaturas entre 20 y 70°C

Los compuestos de las fórmulas generales II a V, 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 describe, por ejemplo, por Schröter en Stickstoffverbindungen II, páginas 341-370, Methoden der organischen Chemie (Houben--Weyl), 4ª edición, editorial 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 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 fórmula

general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, por métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus 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 recristalización en un disolvente ópticamente activo, o 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 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 Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o 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 (-)-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 ello 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_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 al comienzo, así como sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales fisiológicamente compatibnles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico que se basa preferentemente en un efecto que influye sobre la trombina o 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 = hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

B = hidrocloruro de 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

C = hidrocloruro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-

-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

D = hidrocloruro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N--(2-carboxi-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)--fenil]-acetamida,

E = hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N--[3-metil-4-(piperidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y

F = hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N--[3-metil-4-(2-aminosuolfonil-fenil)-fenil]-acetamida

se investigaron en cuanto a su efecto sobre la inhibición del factor Xa como sigue

Metodología. medición cinética enzimática con sustrato cromógeno

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 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.

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 ìmol/l 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 ìmol/l

Realización. 10 ìl de una solución de partida, concentrada 23,5 veces, de la sustancia de ensayo o del disolvente (testigo), 175 ìl de tampón tris(hidroximetil)-aminometano y 25 ìl de solución de uso de factor Xa de 1,65 U/ml se incuba durante 10 minutos a 37°C Después de la adición de 25 ìl de solución de uso de Chromozym X (1,88 ìmol/l), la muestra se mide en el fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 150 segundos a 37°C

Evaluación.

1 Determinación del aumento máximo (delta OD/minutos) a lo largo de 3 puntos de medición

2 Determinación del % de inhibición, referido al testigo 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 valor X (concentración de sustancia) de la curva de dosis-efecto a Y = 50% de inhibición

La siguiente Tabla contiene los valores hallados

Sustancia	Inhibición del factor Xa (CI_{50} en ìM)
A	0,030
B	0,680
C	0,120
D	0,850
E	0,085
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 trombóticas 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/polietilenglicol, 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

Ejemplo 1

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

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 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)

b 5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-cloro-nitrobenceno

2,4 g (0,01 mol) de ácido 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico se disuelven en 25 ml de tetrahidrofurano 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

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 etilo = 1 1)

c <u>5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-cloro-anilina</u>

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
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 <u>2-(3-ciano-fenil)-N-[2-cloro-5-(1-(pirrolidin-1-il-carbonil)ciclopropil)-fenil]-acetamida</u>

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
Rendimiento 43% del teórico,
valor R_f 0,21 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1 2)

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 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/amoníaco = 4 1 0,01)

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 425/7 (Cl)

Ejemplo 2

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

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

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 continuación, 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 agua Después de 20 horas a 55°C, la solución de reacción se vierte sobre hielo/agua y se extrae con acetato de etilo 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
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-ciclopropancarboxílico

7,6 g (0,135 mol) de hidróxido de potasio se disuelven 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 acuosa se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico concentrado, el producto precipitado se filtra con succión y se seca
Rendimiento 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)

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopropancarboxílico,pirrolidina, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y N-metil-morfolina en tetrahidrofurano
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

6 g (20,4 mmol) de 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-bromo-benceno se disuelven en 25 ml de dimetilformamida 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-trifenilfosfina-paladio-(0) y 5 g de óxido de aluminio se agita durante 30 horas a 140°C El material insoluble se separa por

filtración y la solución se concentra por evaporación El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1 2)
Rendimiento 1,8 g (36% del teórico),
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)-ciclopropil]-benzonitrilo se hidrogenan durante 3 horas a 70°C con hidrógeno en 50 ml de amoníaco metanólico bajo adición de 300 mg de níquel Raney A continuación, se separa por filtración del catalizador y se concentra por evaporación
Rendimiento 1,8 g (98% del teórico),
valor R_f 0,94 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 4 1 0,01)

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

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
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

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,

valor R_f 0,19 (fase inversa RP 8, solución de cloruro de sodio al 5%/metanol 1 1)

$C_{23}H_{26}N_4O_2$ x HCl (390,48/426,95)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 391

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

Análogamente al Ejemplo 2 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(1-(pirrolidin-1-il--carbonil)-ciclopropil)-bencil]-benzamida

Rendimiento 68% del teórico,

$C_{23}H_{26}N_4O_2$ x HCl (390,48/426,95)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 391

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

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

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

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

$(M-H)^-$ = 379

Ejemplo 3

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

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 dimetil-formamida

Rendimiento 37% del teórico,

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

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-carbonildiimidazol, 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 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)

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

d. **Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-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
Rendimiento 80% del teórico,
valor R_f 0,39 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ ácido acético glacial = 4 1 0,01)
$C_{24}H_{28}N_4O_3$ x HCl (420,51/456,98)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 421
(M+Cl) = 455/7 (Cl)

Análogamente al Ejemplo 3 se prepara el siguiente compuesto

(1) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-metoxi-fenil)-N--[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)

$C_{25}H_{30}N_4O_3$ x HCl (434,55/471,01)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 435

Ejemplo 4

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

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

0,4 g (2 mmol) de 3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil) -anilina se disuelven en 15 ml de tetrahidrofurano 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 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),

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--ciano-2-metoxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

Rendimiento 36% del teórico,

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

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

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

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

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

Rendimiento 19% del teórico,

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

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

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

$(M-H)^-$ = 379

Análogamente al Ejemplo 4 se preparan los siguientes compuestos

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

Rendimiento 12% del teórico,

$C_{21}H_{24}N_4O_2$ x HCl (364,45/400,92)

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

(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,

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

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

(M-H) = 393

(3) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-

-metil-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
Rendimiento 90% del teórico,
$C_{29}H_{32}N_4O_3$ x 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--metil-4-(N-(3-etoxicarbonil-propionil)-N-ciclopentil-amino)--fenil]-acetamida
Rendimiento 74% del teórico,
$C_{27}H_{34}N_4O_5$ x HCl (494,61/531,06)
valor R_f 0,36 (fase inversa RP 8, solución de sal común al 5%/metanol = 4 6)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 495
$(M+Cl)^-$ = 529/31 (Cl)
$(M-H)^-$ = 493

(5) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N--[3-metil-4-(N-(3-etoxicarbonil-propionil)-N-(2-metil-propil)-amino)-fenil]-acetamida
Rendimiento 74% del teórico,
valor R_f 0,21 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 4 1)
$C_{33}H_{40}N_4O_5$ x HCl (572,71/609,18)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 573
$(M-H)^-$ = 571

(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 5%/metanol = 4 6)

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 483

$(M-H)^-$ = 481

$(M+Cl)^-$ = 517/519 (Cl)

(7) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3--metil-4-(N-etoxicarbonilacetil-N-ciclopentil-amino)-fenil]--acetamida

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

Ejemplo 5

Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[2,5--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, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioy trietilamina en dimetilformamida

Rendimiento 63% del teórico,

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

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 g de carbonato de cesio, 100 mg de acetato de paladio-II y 200 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, se agitan 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 secan y se concentran por evaporación El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/etanol (50 1 y 25 1)

Rendimiento 60% del teórico,

valor R_f 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1)

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 paladio sobre carbón activo en metanol

Rendimiento 94% del teórico,

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

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

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 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 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 de petróleo/acetato de etilo (8 2)

Rendimiento 6,7 g (38% del teórico),
valor R_f 0,50 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1 1)

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 dimetil-formamida
Rendimiento 26% del teórico,
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

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
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
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-hidroxi-fenil)-N-[2,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida**

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/etanol/ácido acético glacial = 8 2 0,01)

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

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

$(M-H)^-$ = 393

Análogamente al Ejemplo 5 se preparan los siguientes compuestos

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

Rendimiento 98% del teórico,

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

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

Espectro de masas M^+ = 395

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

$(M-H)^-$ = 393

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

Rendimiento 100% del teórico,

valor R_f 0,7 (fase inversa RP 8, solución de sal común al

5%/metanol = 1 4)

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

Espectro de masas M^+ = 395

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

$(M-H)^-$ = 393

Ejemplo 6

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

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

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-butil-hidroquinona se agitan durante 22 horas a 85°C A continuación, la mezcla de reacción se concentra por 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)

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

0,8 g (2,88 mmol) de N-(2-metoxicarbonil-etil)-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano 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 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)

c **Hidrocloruro de 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)--fenil]-acetamida**

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(2--benciloxi-5-ciano-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

Rendimiento 44% del teórico,

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

$C_{33}H_{38}N_4O_5$ x HCl (570,69/607,16)

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

Ejemplo 7

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

Preparado análogamente al Ejemplo 5h, a partir de hidrocloruro 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)

$C_{26}H_{32}N_4O_5$ x HCl (480,57/517,04)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 481

Ejemplo 8

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

0,3 g (0,58 mmol) de hidrocloruro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-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 por 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)
$C_{24}H_{28}N_4O_5$ x HCl (452,52/488,97)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 453
$(M-H)^-$ = 451

Análogamente al Ejemplo 8 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3--metil-4-(N-(3-carboxipropionil)-N-ciclopentil-amino)-fenil]--acetamida
Rendimiento 83% del teórico,
$C_{25}H_{30}N_4O_5$ x HCl (466,55/503,01)
valor R_f 0,84 (fase inversa RP 8, metanol/solución de sal común al 5% = 6 4)

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

Ejemplo 9

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

a. N-terc-butiloxicarbonil-3-pirrolidinol

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 mezcla agitando con agua y la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación

Rendimiento 12,4 g (100% del teórico),

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

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 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)

Rendimiento 4,5 g (78% del teórico),

valor R_f 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 10 5)

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 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)

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 cloruro 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 ácido 3-cianobenzoico 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),

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

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

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

Rendimiento 100% del teórico,

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

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

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

Análogamente al Ejemplo 9 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(ciclopentiloxi)--bencil]-benzamida
Rendimiento 86% del teórico,
valor R_f 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 8 2)
$C_{20}H_{23}N_3O_2$ x HCl (337,43/373,89)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 338$

(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)
$C_{22}H_{21}N_3O_2$ x HCl (359,43/395,89)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 360$

(3) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-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)
$C_{21}H_{24}N_4O_3$ x HCl (380,45/416,91)
Espectro de masas $(M+H)^+ = 381$

(4) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N'-metil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 29% del teórico,
valor R_f 0,07 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol

= 7 3)

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 353

(5) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N'-(aminometil-carbonil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida

Rendimiento 82% del teórico,

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

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 396

(6) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N'-(2-aminoetil--carbonil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida

Rendimiento 88% del teórico,

punto de fusión a partir de 165°C (descomposición)

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 410

(7) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(3-amino-propiloxi)-bencil]-benzamida

Rendimiento 82% del teórico,

punto de fusión a partir de 122°C (descomposición)

$C_{18}H_{22}N_4O_2$ 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)

$C_{19}H_{24}N_4O_2$ x 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
Rendimiento 66% del teórico,
punto de fusión 115°C (descomposición)
$C_{20}H_{18}N_4O_2$ x HCl (346,39/382,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 347

(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)
$C_{20}H_{24}N_4O_2$ x HCl (352,44/388,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 353

Ejemplo 10

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-butiloxicarbonil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida se disuelven en 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 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)

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 hidrocloruro 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 la temperatura ambiente El disolvente se separa por destilación 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 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)

c. <u>Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(1-(1-imino-etil)--pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida</u>

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

Rendimiento 88% del teórico,

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

$C_{21}H_{25}N_5O_2$ x 2 HCl (379,46/452,46)

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

Análogamente al Ejemplo 10 se prepara el siguiente compuesto

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

Rendimiento 88% del teórico,

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

$C_{20}H_{24}N_6O_2$ x 2 HCl (380,45/453,38)

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

Ejemplo 11

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

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-cianobenzoílo 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

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 benzoílo en 10 ml de cloruro de metileno Después de 8 horas a la temperatura ambiente, el producto separado por cristalización se disuelven en cloruro de metileno y metanol Después de la extracción con agua se secan los extractos orgánicos reunidos y se concentran por evaporación

Rendimiento 1,2 g (84% del teórico),

punto de fusión 210°C

c **Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(benzoilamino)-ben-**

cill-benzamida

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[4-(benzoilamino)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol
Rendimiento 65% del teórico,
punto de fusión 190-215°C
$C_{22}H_{20}N_4O_2$ x HCl (372,43/408,93)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 373

Análogamente al Ejemplo 11 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(fenilsulfonilamino)-bencil]-benzamida
Rendimiento 80% del teórico,
punto de fusión 266°C
$C_{21}H_{20}N_4O_3S$ x HCl (408,48/444,98)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 409

(2) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(bencilamino)-bencil]-benzamida Rendimiento 69% del teórico,
$C_{22}H_{22}N_4O$ x HCl (358,44/394,94)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 359

(3) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N-bencil-N-etoxicarbonilmetilamino)-bencil]-benzamida
Rendimiento 79% del teórico,
punto de fusión a partir de 100°C
$C_{26}H_{28}N_4O_3$ x HCl (444,54/481,04)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 445

(4) 3-carbamimidoil-N-[4-bifenil-metil]-benzamida

Rendimiento 79% del teórico,
punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)
$C_{21}H_{19}N_3O$ x HCl (329,40)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 330

(5) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(ciclopentilamino)--bencil]-benzamida
Rendimiento 80% del teórico,
punto de fusión a partir de 135°C (descomposición)
$C_{20}H_{24}N_4O$ x HCl (336,44/372,94)
Espectro de masas M^+ = 336

Ejemplo 12

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

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

A una solución de 10 g (0,05 mol) de bromuro de 4-cianobencilo 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 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 concentran por evaporación
Rendimiento 8 g (100% del teórico),
valor R_f 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1)

b. 4-dimetilaminometil-bencilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 9c, a partir de 4-ciano-

N,N-dimetil-bencilamina, amoníaco metanólico y níquel Raney/hidrógeno
Rendimiento 94% del teórico,
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-cianobenzoílo y trietilamina en cloruro de metileno
Rendimiento 73% del teórico,
punto de fusión 100°C

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

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)
$C_{18}H_{22}N_4O$ x 2 HCl (310,40/383,40)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 311

Análogamente al Ejemplo 12 se preparan los siguientes compuestos

(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)
$C_{19}H_{19}N_5O$ x HCl (333,39/369,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 334

(2) Dihidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-
-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-metil)-fenil]-acetamida
Rendimiento 60% del teórico,
Valor Rf (fase reversa RP8, solución salina al 5%/metanol = 2 3) 0,7
$C_{21}H_{26}N_4O_2$ x 2HCl (366,47/439,38)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 367
$(M-H)^-$ = 365

(3) Dihidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-
-[3-metil-4-(imidazol-1-il-metil)-fenil]-acetamida
Rendimiento 57% del teórico,
Valor Rf (fase reversa RP8, solución salina al 5%/metanol = 2 3) 0,7
$C_{20}H_{21}N_5O_2$ x 2HCl (363,42/436,33)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 364
(M-H) = 362

(4) Dihidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-
-[3-metil-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-fenil]-acetamida

Ejemplo 13

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

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 reunen y se concentran por evaporación y el residuo se lava con éter de petróleo y se

seca

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

$(2M+Na)^+$ = 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

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)

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 calienta durante otros 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 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

etilo = 1 1)

$C_{16}H_{13}NO_3$ (267,29)

Espectro de masas $(M-H)^-$ = 266

$(M+Na)^+$ = 290

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 en dimetilformamida

Rendimiento 60% del teórico,

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

e **Hidrocloruro 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

Rendimiento 70% del teórico,

valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1 + ácido acético glacial al 1%)

$C_{29}H_{28}N_4O_4S$ x HCl (528,63/565,08)

Espectro de masas $(M-H)^-$ = 527

$(M+H)^+$ = 529

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

Preparado análogamente al Ejemplo 5h, a partir de

hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[3--metil-4-(2-aminosulfonil-fenil)-fenil]-acetamida e hidrógeno/paladio sobre carbón activo

Rendimiento 62% del teórico,

valor R_f 0,45 (fase inversa RP 8, solución de sal común al 5%/metanol = 1 1)

$C_{22}H_{22}N_4O_5$ x HCl (438,52/474,97)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 439

$(M+Cl)^-$ = 473/5 (Cl)

Análogamente al Ejemplo 13 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro 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 1)

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

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

(M-H) = 358

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

Rendimiento 23% del teórico,

Valor Rf (sílice, cloruro de metileno/etanol= 7 3) 0,3

$C_{23}H_{24}N_4O_4S$ x HCl (452,54/488,99)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 453

$(M-H)^-$ = 451

Ejemplo 14

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 hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-benciloxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-car-bonil)-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 reunen, 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)

$C_{35}H_{34}N_4O_4$ (574,69)

Espectro de masas $(M-H)^-$ = 573

$(M+H)^+$ = 575

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

Preparada análogamente al Ejemplo 5h, a partir de 2-[5--(N-benzoil-carbamimidoil)-2-benciloxi-fenil)-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 Ejemplo 14 se preparan los siguientes compuestos

(1) 2-[5-(N-n-hexilcarbonil-carbamimidoil)-2-hidroxi-fenil]-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)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 509

$(M-H)^-$ = 507

(2) 2-[5-(N-benzoil-carbamimidoil)-2-metoxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

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

$(M-H)^-$ = 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,

valor R_f 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 19 1)

$C_{29}H_{38}N_4O_5$ (522,65)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 523$

$(M-H)^- = 521$

$(M+Na)^+ = 545$

(4) 2-[5-(N-etiloxicarbonil-carbamimidoil)-2-metoxi-fenil]-N--[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida

Rendimiento 32% del teórico,

valor R_f 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1)

$C_{25}H_{30}N_4O_5$ (466,54)

Espectro de masas $(M+H)^+ = 467$

$(M-H)^- = 465$

$(M+Na)^+ = 489$

Ejemplo 15

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

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 hidrocloruro 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 cloruro de metileno y cloruro de metileno/etanol (19 1) y más tarde con cloruro de metileno/etanol (9 1 + ácido acético glacial al 1% + 4 1 + ácido acético glacial al 1%) Las fracciones unitarias se

reunen y se concentran

Rendimiento 620 mg (51% del teórico),

valor R_f 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1) 0,3

$C_{28}H_{30}N_4O_4$ (486,58)

Espectro de masas $(M-H)^-$ = 485

$(M+H)^+$ = 487

$(M+Na)^+$ = 509

b. <u>Acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-hidroxi-fenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida</u>

Preparada análogamente al Ejemplo 5h, a partir de acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-benciloxifenil]-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida e 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%)

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 397

$(M-H)^-$ = 395

Análogamente al Ejemplo 15 se prepara el siguiente compuesto

(1) Acetato de 2-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-metoxi-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 = 4 1 + ácido acético glacial al 1%)

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

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 411

$(M-H)^-$ = 409

$(M+Na)^+ = 433$

Ejemplo 16

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición

Principio activo		75,0 mg
Manitol		50,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta	10,0 ml

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

Ejemplo 17

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición

Principio activo		35,0 mg
Manitol		100,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta	2,0 ml

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

Ejemplo 18

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Lactosa	98,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

Preparación

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4) Al granulado secado se añade por mezcladura (5) A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara

Diámetro de los comprimidos 9 mm

Ejemplo 19

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Lactosa	136,0 mg
(3) Almidón de maíz	80,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) Estearato de magnesio	4,0 mg
	600,0 mg

Preparación

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4) Al granulado secado se añade por mezcladura (5) A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara

Diámetro de los comprimidos 12 mm

Ejemplo 20

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg
(4) Estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

Preparación

(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 tamaño 3

Ejemplo 21

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

Preparación

(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 tamaño 0

Ejemplo 22

Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene

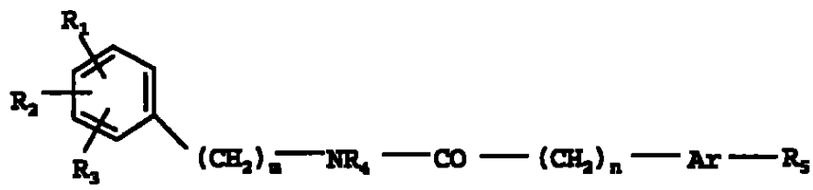
Principio activo	100,0 mg
Polietilenglicol (P M 1500)	600,0 mg
Polietilenglicol (P M 6000)	460,0 mg
Monoestearato de polietilensorbitan	840,0 mg
	2000,0 mg

Preparación

El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitan A 40°C, la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad

REIVINDICACIONES

1 - Amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general



(I),

en la 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 o naftileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, pudiendo estar sustituido el grupo fenileno con otro átomo de flúor, cloro o bromo o con otro grupo alquilo C_{1-3},

significa un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C_{1-3},

R_1 significa un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilo, naftilo, heteroarilo o cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros,

significa un grupo cicloalquilo C_{3-7}, que en posición 1 está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,

significa un grupo amino, alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{5-7}--amino o fenil-alquil C_{1-3}-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 C_{1-3} o alquil

C_{1-3}-carbonilo, eventualmente sustituido en la parte de alquilo C_{1-3} con un grupo carboxi,
significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo o cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3},
significa un grupo aminosulfonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},
significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},
significa un grupo alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, heteroariloxi 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,
significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7}, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{5-7} con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH
con un grupo alquilo C_{1-3} que, en posición 2 ó 3, también 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 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_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3},
R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},
R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, y
R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente

sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},
por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, que en la parte heteroaromática contiene

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, y un átomo de oxígeno o azufre,

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno,

un grupo imino, 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,

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, 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, hidroxi, metoxi o benciloxi, 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 trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},

significa un grupo metilo sustituido con un grupo dimetilamino, pirrolidino o imidazolilo, pudiendo estar sustituida la parte de imidazolilo con un grupo metilo,

significa un grupo amino, alquil C_{1-5}-amino, ciclopentilamino o bencilamino que en el átomo de nitrógeno de la amina puede estar sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-2}, carboxi-alquil C_{1-2}-carbonilo o alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-2}-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 miembros,

significa un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, pirrolidinosulfonilo o piperidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo,

significa un grupo alcoxi C_{1-3}, en el que la parte de alcoxi, en cada caso en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,

significa un grupo fenil-alcoxi C_{1-3} o piridiniloxi,

significa un grupo cicloalcoxi C_{5-7}, en el que el grupo metileno en posición 3 ó 4 puede estar reemplazado por un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH

con un grupo alquilo C_{1-3} o alcanoílo C_{2-3},

con un grupo alcanoílo C_{2-3} o aminocarbonilo, en el que en cada 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 metilo, hidroxi o metoxi,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, eventualmente sustituido con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}--carbonilo, y

R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o benzoílo,

sus isómeros y sus sales

3 - 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 grupo metilo, hidroxi, metoxi o benciloxi,

R_1 significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, 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_{1-3} o alcoxi C_{1-3},

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, piperidinocarbonilo o pirrolidinosulfonilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo,

R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, sustituido con un grupo carboxi, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y

R_5 significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo o benzoílo,

sus isómeros y sus sales

4 - Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1

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

(b) 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil--etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

(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--[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,

en los que el grupo amidino puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alcoxi C_{1-6}-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

6 - Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, en los que R_5 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_5 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

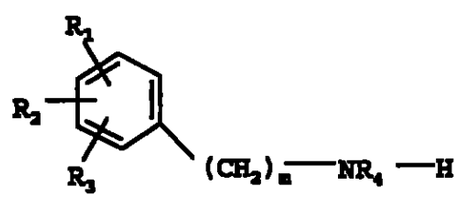
8 - Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, o una

sal según la reivindicación 6 para la preparación de un medicamento con un efecto antitrombótico

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_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, o una sal según la reivindicación 6 se incopora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes

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



(II),

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

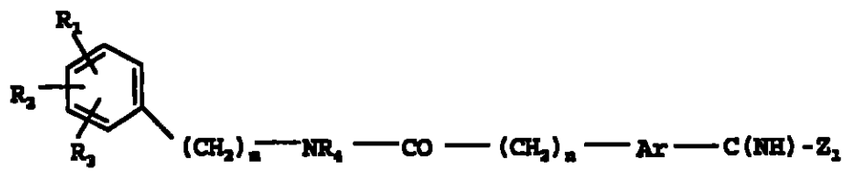
$$HO-CO-(CH_2)_n-Ar-R_5 \qquad (III),$$

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



(IV),

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

$$H - R_6NR_7 \quad , (V)$$

en la que

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}, o con sus sales y

en caso deseado, a continuación, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o imino, se transforma mediante 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, así obtenido, que

contiene un grupo carboxi esterificado, se transforma, 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

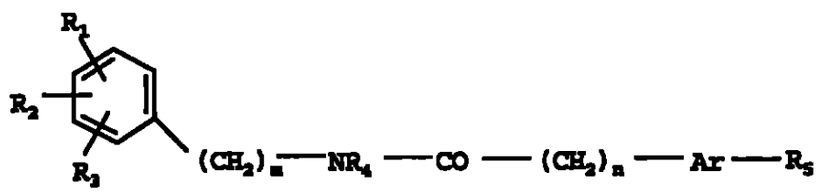
se elimina un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

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 con un ácido o una base inorgánico u orgánico

Resumen

La presente invención se refiere a amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general



(I),

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 valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen	199 37 494 5
Anmeldetag	07 August 1999
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 ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung

München, den 08 Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehner

A 9161 pat
03/00
EDV-L

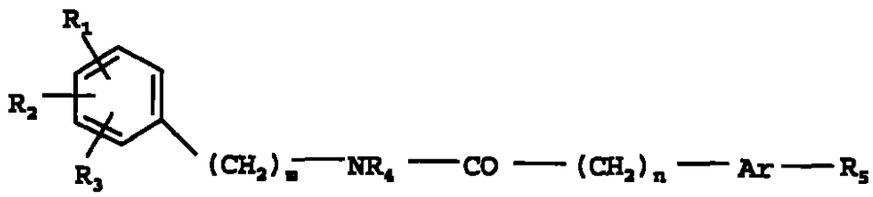
Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 Ingelheim/Rhein

Case 5/1266-FL
Prioritätstext

Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



(I),

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_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 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 Salze, 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 Her-

stellung, 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 Pyridazinylengruppe,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylgruppe,

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

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

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_{5-7}-Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe durch eine Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe, durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppe, in welcher das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt sein und der Alkanoylteil durch eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder 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,

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 Wasserstoffmatom 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

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

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxmethylgruppe, 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_{3-8}-Cycloalkanol, wobei ein C_{5-8}-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{5-8}-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}-alkoxycarbonyl- 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_{3-8}-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

$$R_a\text{-CO-O-}(R_bCR_c)\text{-OH},$$

in dem

R_a eine C_{1-8}-Alkyl-, C_{5-7}-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{5-7}-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

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

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C_{1-6}-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C_{1-6}-Alkylsulfonylaminocarbonyl-,

Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C_{1-6}-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

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}-Alkoxycarbonyl- 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}-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C_{1-6}-Alkyl- oder C_{3-7}-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_c 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 Phenyl-, Dimethylaminomethyl-, Cyclopentylamino-, Benzylamino-, N-(Carboxymethyl)-benzylamino-, N-(C_{1-3}-Alkoxycarbonylmethyl)-benzylamino-, 1-Imidazolylamino-, Benzoylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe,

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

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

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 gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppe, in welcher das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt sein und der Alkylteil durch eine Aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine Methylgruppe 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 Wasserstoffmatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R_5 eine Cyanogruppe oder eine 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 Cyclopropylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

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

R_3 ein Wasserstoffatom,

R_4 ein Wasserstoffmatom oder eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R_5 eine 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-Benzyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid,

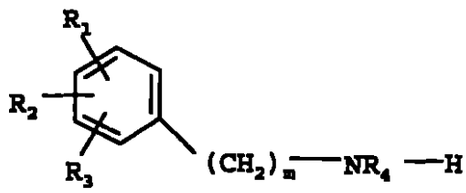
(c) 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid und

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

sowie 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



(II),

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

$$HO-CO-(CH_2)_n-Ar-R_5 \qquad (III),$$

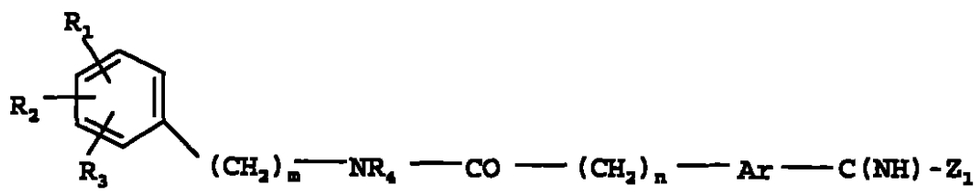
in der
Ar, R_5 und n wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten

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, Trimethylchlorsilan, 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'-Thionyldiimidazol 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 R_5 eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein kann

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

in der
R_1 bis R_4, Ar und n wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 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

$$H - R_6NR_7 \qquad ,(V)$$

in der
R_6 und R_7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-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 Cyanoverbin-

dung 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 Aralkylhalogenid

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 Mit-

tels oder eines wasserentziehenden Mittels, z B in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, 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'-Thionyldiimidazol 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, Chlorbenzol, 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/Tetrachlorkohlen-

stoff 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 Silberkarbonat 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 Tetrahydropyranylgruppe 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(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2 2 2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis 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 mindestes 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z B durch Chromatographie und/-oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können

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

felsäure, 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 R_5 eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_5 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,

B = 2-(2-Benzyloxy-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 und

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

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 Lösungsmittelkontrolle) 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 µMol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0 3, 0 1, 0 03, 0 01, 0 003, 0 001 µMol/l

Durchführung. 10 µl einer 23 5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw Lösungsmittel (Kontrolle), 175 µl Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer und 25 µl Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1 65 U/ml werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert Nach Zugabe von 25 µl Chromozym X-Gebrauchslösung (1 88 µMol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150 Sekunden bei 37°C gemessen

Auswertung.

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

2 Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle

3 Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration)

4 Ermittlung der IC_{50} 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 03
B	0 68
C	0 12
D	0 85

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 2 0 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)
$C_{23}H_{25}ClN_4O_2$ x HCl (424 94/461 4)
Massenspektrum $(M+H)^+$ = 425/7 (Cl)

Beispiel 2

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

a. 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)-cyclopropancarbonsäure

7 6 g (0 135 Mol) Kaliumhydroxid werden in 60 ml Ethylenglykol gelöst, portionsweise mit 10 g (0 045 Mol) 1-(3-Brom-phenyl)-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)-cyclopropancarbonsäure, 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 gerührt 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 Zugabe von 300 mg Raney-Nickel 3 Stunden bei 70°C mit Wasserstoff 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'-tetramethyluroniumtetrafluorborat 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)

$C_{23}H_{26}N_4O_2$ x HCl (390 48/426 95)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 391

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

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung hergestellt

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

Ausbeute 68 % der Theorie,

$C_{23}H_{26}N_4O_2$ x HCl (390 48/426 95)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 391

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

Beispiel 3

2-(5-Carbamimidoyl-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) 3-Cyano-6-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 mit Eis versetzt und anschließend 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)
$C_{24}H_{28}N_4O_3$ 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)
$C_{25}H_{30}N_4O_3$ x HCl (434 55/471 01)
Massenspektrum (M+H)$^+$ = 435

Beispiel 4

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

a 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) 3-Cyano-5-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)

$C_{22}H_{26}N_4O_3$ 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)

$C_{21}H_{24}N_4O_3$ 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,

$C_{21}H_{24}N_4O_2$ x HCl (364 45/400 92)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 365

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

Ausbeute 36 % der Theorie,

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

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

(3) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid
Ausbeute 99 % der Theorie,
$C_{22}H_{26}N_4O_3$ x HCl (394 48/430 94)
Massenspektrum $(M+H)^+$ = 395
$(M-H)^-$ = 393

(4) 2-(5-Carbamimidoyl-2-phenoxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid-hydrochlorid
Ausbeute 90 % der Theorie,
$C_{29}H_{32}N_4O_3$ x HCl (484 60/521 06)
Massenspektrum $(M+H)^+$ = 485
$(M-H+HCl)^-$ = 519/21 (Cl)

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-Benzyloxy-5-brom-phenylessigsäure
12 4 g (0 053 Mol) 2-Hydroxy-5-brom-phenylessigsäure werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 14 g (0 125 Mol) Kalium-tert butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt Anschließend werden 18 5 g (0 108 Mol) Benzylbromid zugesetzt, und die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Lösung 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-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäure
Hergestellt analog Beispiel 2d aus 2-Benzyloxy-5-brom-phenylessigsäure, 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-benzyloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid
Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Benzyloxy-5-cyano-phenylessigsäure, 2,5-Dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Tetrahydrofuran
Ausbeute 44 % der Theorie,
R_f-Wert 0 75 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 9 1)

g 2-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(5-Cyano-2-benzyloxy-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)
$C_{22}H_{26}N_4O_3$ x HCl (394 48/430 94)
Massenspektrum $(M+H)^+$ = 395
(M-H) = 393

Beispiel 6

2-(2-Benzyloxy-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-Benzyloxy-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 mit 0 8 g (2 62 mMol) 2-Benzyloxy-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-Benzyloxy-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-Benzyloxy-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)

$C_{33}H_{38}N_4O_5$ 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-Benzyloxy-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)

$C_{26}H_{32}N_4O_5$ 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)
$C_{24}H_{28}N_4O_5$ x HCl (452 52/488 97)
Massenspektrum $(M+H)^+$ = 453
$(M-H)^-$ = 451

Beispiel 9

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

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 Anschließend wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 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-Cyanobenzoesäurechlorid 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)
$C_{20}H_{23}N_3O_2$ x 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)
$C_{22}H_{21}N_3O_2$ x 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)
$C_{21}H_{24}N_4O_3$ x 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)
$C_{20}H_{24}N_4O_2$ x 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)
$C_{21}H_{25}N_5O_3$ x 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)

$C_{22}H_{27}N_5O_1$ x 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)
$C_{18}H_{22}N_4O_2$ x 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)
$C_{19}H_{24}N_4O_2$ x 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)
$C_{20}H_{18}N_4O_2$ x 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)
$C_{20}H_{24}N_4O_2$ x 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, bei 0°C mit 8 ml Trifluoressigsäure versetzt und anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Wasser versetzt Die vereinigte 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) Acetimidsäureethylester-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

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)
$C_{21}H_{25}N_5O_2$ 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)
$C_{20}H_{24}N_6O_2$ 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 vereinten organischen Extrakte 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

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ x 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

$C_{21}H_{20}N_4O_3S$ x HCl (408 48/444 98)

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

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

Ausbeute 69 % der Theorie,

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

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

(3) 3-Carbamimidoyl-N-[4-(N-benzyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-benzyl]-benzamid-hydrochlorid
Ausbeute 79 % der Theorie,
Schmelzpunkt ab 100°C
$C_{26}H_{28}N_4O_3$ x 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)
$C_{20}H_{24}N_4O$ x 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-dimethyl-benzylamin, 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 analolg Beispiel 9d aus 4-Dimethylaminomethyl-benzylamin, 3-Cyanobenzoylchlorid und Triethylamin in Methylenchlorid

Ausbeute 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt 100°C

d 3-Carbamimidoyl-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)

$C_{18}H_{22}N_4O$ x 2 HCl (310 40/383 40)

Massenspektrum $(M+H)^+$ = 311

Analog Beispiel 12 wird folgende Verbindung hergestellt

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

Ausbeute 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt ab 152°C (Zersetzung)

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

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

Beispiel 13

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 14

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

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

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke

Beispiel 15

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

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

Herstellung
(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe
Durchmesser der Tabletten 9 mm

Beispiel 16

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1)	Wirkstoff	350,0 mg
(2)	Milchzucker	136,0 mg
(3)	Maisstärke	80,0 mg
(4)	Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5)	Magnesiumstearat	4,0 mg
		600,0 mg

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

mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe
Durchmesser der Tabletten 12 mm

Beispiel 17

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1)	Wirkstoff	50,0 mg
(2)	Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3)	Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4)	Magnesiumstearat	2,0 mg
		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 18

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	4,0 mg
		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 19

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält

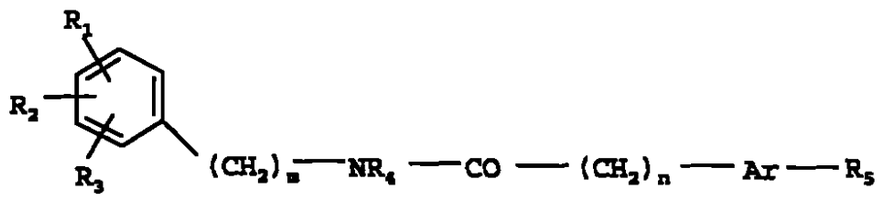
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M G 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M G 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2 000,0 mg

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 abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen

Patentansprüche

1 Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



(I),

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-, 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 Pyridazinylengruppe,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylgruppe,

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

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

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_{5-7}-Cycloalkoxygruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, wobei die -NH-Gruppe durch eine Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe, durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppe, in welcher das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt sein und der Alkanoylteil durch eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder 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,

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 Wasserstoffmatom 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 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 können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze

2 Carbonsäureamide 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,

R_1 eine Phenyl-, Dimethylaminomethyl-, Cyclopentylamino-, Benzylamino-, N-(Carboxymethyl)-benzylamino-, N-(C_{1-3}-Alkoxycarbonylmethyl)-benzylamino-, 1-Imidazolylamino-, Benzoylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe,

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

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

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 gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppe, in welcher das Sauer-

stoffatom der Carbonylgruppe durch eine Iminogruppe ersetzt sein und der Alkylteil durch eine Aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine Methylgruppe 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 Wasserstoffmatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R_5 eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze

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

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

R_3 ein Wasserstoffatom,

R_4 ein Wasserstoffmatom oder eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe und

R_5 eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze

4 Folgende Carbonsäureamide 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-Benzyloxy-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 und

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

sowie deren Salze

5 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Amidinogruppen darstellt

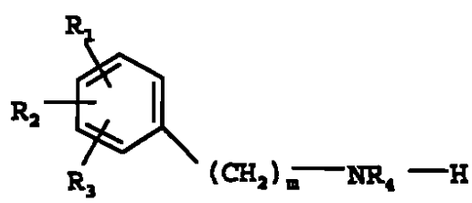
6 Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln

7 Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemaß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung

8 Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_5 eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird

9 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



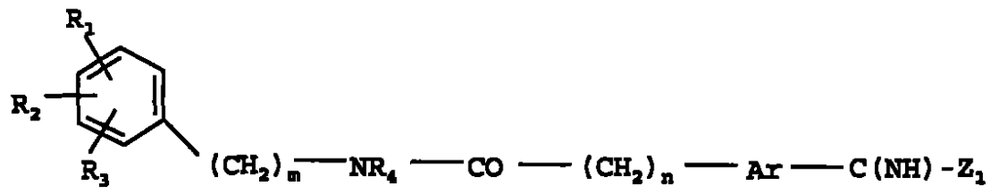
(II),

in der
R_1 bis R_4 und m wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

$$HO—CO—(CH_2)_n—Ar—R_5 \qquad (III),$$

in der
Ar, R_5 und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 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



(IV),

in der
R_1 bis R_4, Ar und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und
Z_1 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H - R_6NR_7 \quad , (V)$$

in der
R_6 und R_7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-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

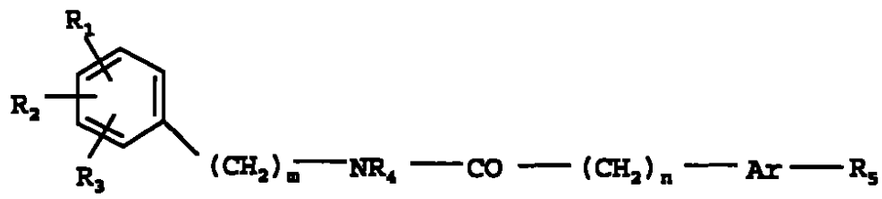
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

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



(I),

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 erwahnten 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 No 199 37 494 5 escrita en Alemán para el invento denominado **AMIDAS DE ACIDOS CARBOXILICOS, SU PREPARACION Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

Expediente No	199 37 494 5
Fecha	10 DE AGOSTO DE 1999
Nombre del Solicitante	**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,** Ingelheim/Alemania
Título del Invento	**HETEROCICLIL-2H-CR MENOS SUBSTITUIDOS**
Clasificación	C07D C07C A 61K

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente

Munich el día 8 de Junio de 2000

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

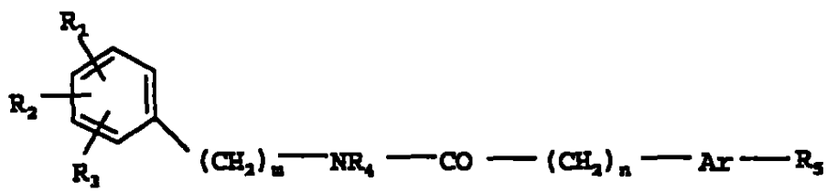
((firma ilegible))

Wehner

Cinta y Sello de
Oblea

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

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



(I),

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 fisi lógicamente 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 cargad 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

antitr mbótico y un efect inhibidor de factor Xa

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

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 trifluorometilo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, pudiendo estar sustituido el grupo fenileno con otro átomo de flúor, cloro o bromo o con otro grupo alquilo C_{1-3},

significa un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C_{1-3},

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilo, naftilo o heteroarilo,

significa un grupo cicloalquilo C_{3-7}, que en posición 1 está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,

significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros,

significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3},

significa un grupo alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, heteroariloxi 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,

significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7}, pudiendo estar reempla-

zado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{5-7}, con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo arilcarbonilo o arilsulfonilo, con un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo puede estar reemplazado por un grupo imino y la parte de alcanoílo puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, o con un grupo alquilo C_{1-3} que, en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3},
R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},
R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, y
R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}

Los grupos carboxi mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar reemplazados, además, 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, además, 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 alcanol C_{1-6}, un fenil-alcanol C_{1-3}, un cicloalcanol C_{3-8}, pudiendo estar sustituido un cicloalcanol C_{5-8} adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalcanol C_{5-8}, 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 alquilo

C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonil o alcanoílo C_{2-6}, y la parte de cicloalcanol puede estar sustituida adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalquenol C_{4-7}, un alquenol C_{3-5}, un fenil-alquenol C_{3-5}, un alquinol C_{3-5} o fenil-alquinol C_{3-5}, 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_{3-8}-alcanol C_{1-3}, un bicicloalcanol 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

$$R_a\text{-CO-O-}(R_bCR_c)\text{-OH},$$

en que,

R_a representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{5-7}, fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},

R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} 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, bencilsulfonilaminocarbonilo o perfluoro-alquil C_{1-6}-sulfonilaminocarbonilo,

y, por un radical separable in vivo de un grupo imino o amino, por ejemplo un grupo hidroxi, un grupo acilo tal como un grupo benzoílo, 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 iguales o diferentes, un grupo piridinoílo, o un grupo alcanoílo C_{1-16} tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo 3,3,3-triclo-

ropropionilo o aliloxicarbonil , un grupo alcoxi C_{1-16}-carbonilo o alquil C_{1-16}-carboniloxi, en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, total o parcialmente, por átomos de flúor o cloro, tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarb nilo, hexoxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo, hexadeciloxicarbonilo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, 2,2,2-tricloroetilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, octilcarboniloxi, nonilcarboniloxi, decilcarboniloxi, undecilcarboniloxi, dodecilcarboniloxi o hexadecilcarboniloxi, 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_{1-3}-sulfonil-alcoxi C_{2-4}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{2-4}-alcoxi C_{2-4}-carbonilo, R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO, alquil C_{1-6}-CO-NH-(R_dCR_e)-O-CO o alquil C_{1-6}-CO-O-(R_dCR_e)-(R_dCR_e)-O-CO, en los que R_a a R_c están definidos como se ha mencionado precedentemente,

R_d y R_e, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C_{1-3}

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 grup isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior 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 átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo, hidroxi, metoxi o benciloxi, que puede estar sustituido con otro grupo metilo,

R_1 significa un grupo fenilo, dimetilaminometilo, ciclopentilamino, bencilamino, N-(carboximetil)-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-3}-carbonilmetil)-bencilamino, 1-imidazolilamino, benzoilamino o fenilsulfonilamino,

significa un grupo ciclopropilo que, en posición 1, está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,

significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros,

significa un grupo alcoxi C_{1-3}, en el que la parte de alcoxi, en cada caso en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo fenil-alcoxi C_{1-3} o piridiniloxi,

significa un grupo cicloalcoxi C_{5-7}, en el que el grupo metileno en posición 3 ó 4 puede estar reemplazado por un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo puede estar reemplazado por un grupo imino, y la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo amino, o puede estar sustituido con un grupo metilo,

R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, hidroxi o metoxi,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, eventualmente sustituido con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}--carbonilo, y

R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino,

sus isómeros y sus sales

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, hidroxi, metoxi o benciloxi,

R_1 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,

R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo,

R_3 significa un átomo de hidrógeno,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, sustituido con un grupo carboxi, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y

R_5 significa un grupo amidino,

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,

(b) 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

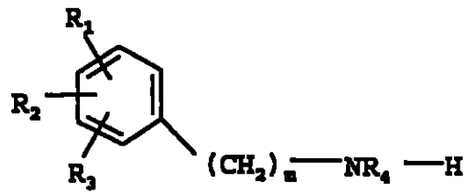
(c) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y

(d) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-carboxi-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

así como sus sales

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

a) Acilación de un compuesto de la fórmula general



(II),

en la que
R_1 a R_4 y m están definidos como se ha mencionado al comienzo, con un ácido carboxílico de la fórmula general

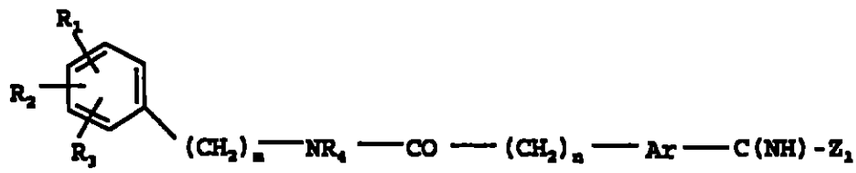
$$HO—CO—(CH_2)_n—Ar—R_5 \qquad (III),$$

en la que
Ar, R_5 y n están definidos como se ha mencionado al comienzo, 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 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, cloruro 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

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}
reacción de un compuesto, eventualmente formado en la mezcla de reacción, de la fórmula general



(IV),

en la que
R_1 a R_4, Ar y n están definidos como se ha mencionado al comienzo y
Z_1 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, etiltio, n-propiltio o benciltio, con una amina de la fórmula general

$$H - R_6NR_7 \quad , (V)$$

en la que
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}, o con sus sales

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, n-propanol, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente 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 amonio o acetato de amonio

Un compuesto de la fórmula general IV se obtiene, por 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, o por reacción de una correspondiente amida con una sal de trialquiloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio, en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a 20°C, o de un correspondiente nitrilo con sulfuro de hidrógeno, convenientemente en un disolvente tal como piridina o dimetilformamida, y en presencia de una base tal como trietilamina, y subsiguiente alquilación de la tioamida formada con un correspondiente halogenuro de alquilo o aralquilo

Si se obtiene, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino o imino, entonces éste se puede transformar a continuación, con 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 carboxi esterificado, entonces éste se puede transformar, mediante hidrólisis, en un correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, y/o
un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo 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 ácid clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro 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 correspondiente alcohol, convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, pero preferiblemente en un exceso del alcohol empleado, eventualmente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, o en presencia de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-carbonildiimidazol o N,N'-tionildiimidazol, trifenilfosfina/tetracloruro de carbono o trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, 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 de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetona, eventualmente en presencia de un acelerador de la reacción tal como yoduro de sodio o potasio y, preferiblemente, en presencia de una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o en presencia de una base orgánica terciaria tal como N-etil-diisopropilamina o N--metil-morfolina que, al mismo tiempo, pueden servir también como disolventes, o eventualmente en presencia de carbonato de plata u óxido de plata, a temperaturas entre -30 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 80°C

En las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxi, carboxi, amino, alquilamino o imino, son protegidos durante la reacción mediante grupos protectores usuales, que son vueltos a eliminar después de la reacción

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxi entran en consideración el grupo metoxi, benciloxi, trimetilsililo, acetilo, benzoílo, terc-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo,

como radicales protectores para un grupo carboxilo entran en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc--butilo, bencilo o tetrahidropiranilo, y

como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entran en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino entra adicionalmente en consideración 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/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de

un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico 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 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 bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se efectúa, por ejemplo, hidrogenolíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia 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, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferentemente a la 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 cloruro 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

Sin embargo, la eliminación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa preferentemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol

La eliminación de un radical terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se efectúa preferentemente mediante tratamiento 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 tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disol-

vente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C

La eliminación de un radical aliloxicarbonilo se efectúa por tratamiento con una cantidad catalítica de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), preferentemente en un disolvente 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 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-diazabiciclo[2 2 2]octano, a temperaturas entre 20 y 70°C

Los compuestos de las fórmulas generales II a V, 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 describe, por ejemplo, por Schröter en Stickstoffverbindungen II, páginas 341-370, Methoden der organischen Chemie (Houben--Weyl), 4ª edición, editorial 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 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 fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, por métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus 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 recristalización en un disolvente ópticamente activo, o 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 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 Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o 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 (-)-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 ello 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_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 al comienzo, así como sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales fisiológicamente compatibnles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico que se basa preferentemente en un efecto que influye sobre la trombina o 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 = 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

B = 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil--etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

C = 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil--etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y

D = 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-carboxi-etil)-N--[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,

se investigaron en cuanto a su efecto sobre la inhibición del factor Xa como sigue

<u>Metodología</u> medición cinética enzimática con sustrato cromógeno

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 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

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 µmol/l 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 µmol/l

Realización 10 µl de una solución de partida, concentrada 23,5 veces, de la sustancia de ensayo o del disolvente (testigo), 175 µl de tampón tris(hidroximetil)-aminometano y 25 µl de solución de uso de factor Xa de 1,65 U/ml se incuba durante 10 minutos a 37°C Después de la adición de 25 µl de solución de uso de Chromozym X (1,88 µmol/l), la muestra se mide en el fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 150 segundos a 37°C

Evaluación.

1 Determinación del aumento máximo (delta OD/minutos) a lo largo de 3 puntos de medición

2 Determinación del % de inhibición, referido al testigo 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 valor X (concentración de sustancia) de la curva de dosis-efecto a Y

= 50% de inhibición

La siguiente Tabla contiene los valores hallados

Sustancia	Inhibición del factor Xa (CI_{50} en μM)
A	0,03
B	0,68
C	0,12
D	0,85

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 trombóticas 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 preferen-

cia 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/polietilenglicol, 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

Ejemplo 1

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

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 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)

b 5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-cloro-nitrobenceno

2,4 g (0,01 mol) de ácido 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico se disuelven en 25 ml de tetrahidrofurano 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 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 etilo = 1 1)

c 5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-2-cloro-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
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

Rendimiento 43% del teórico,
valor R_f 0,21 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1 2)

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]-acetamidase 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 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/amoníaco = 4 1 0,01)
$C_{23}H_{25}ClN_4O_2$ x HCl (424,94/461,4)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 425/7 (Cl)

Ejemplo 2

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

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

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 continuación, 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 agua Después de 20 horas a 55°C, la solución de reacción se vierte sobre hielo/agua y se extrae con acetato de etilo 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
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-ciclopropancarboxílico

7,6 g (0,135 mol) de hidróxido de potasio se disuelven 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 acuosa se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico concentrado, el producto precipitado se filtra con succión y se seca
Rendimiento 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)

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopropancarboxílico, pirrolidina, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y N-metil-morfolina en tetrahidrofurano
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

6 g (20,4 mmol) de 3-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-bromo-benceno se disuelven en 25 ml de dimetilformamida 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-trifenilfosfina-paladio-(0) y 5 g de óxido de aluminio se agita durante 30 horas a 140°C El material insoluble se separa por filtración y la solución se concentra por evaporación El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con

ciclohexano/acetato de etilo (1 2)
Rendimiento 1,8 g (36% del teórico),
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)-ciclopropil]-benzonitrilo se hidrogenan durante 3 horas a 70°C con hidrógeno en 50 ml de amoníaco metanólico bajo adición de 300 mg de níquel Raney A continuación, se separa por filtración del catalizador y se concentra por evaporación
Rendimiento 1,8 g (98% del teórico),
valor R_f 0,94 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 4 1 0,01)

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

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
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

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,
valor R_f 0,19 (fase inversa RP 8, solución de cloruro de sodio al 5%/metanol 1 1)
$C_{23}H_{26}N_4O_2$ x HCl (390,48/426,95)

Espectro de masas (M+H)$^+$ = 391
(M-H+HCl) = 425/7 (Cl)

Análogamente al Ejemplo 2 se prepara el siguiente compuesto

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

Ejemplo 3

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

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
Rendimiento 37% del teórico,
valor R_f 0,26 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial = 1 1 0,01)

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 3-ciano-6-metoxi-fenilacético se disuelven en 10 ml de dimetilformamida y, después de la adición de 0,5 g (3,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol, 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 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)

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 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 con hielo y, a continuación, se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 2 N La fase acuosa se extrae varias veces 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,
valor R_f 0,14 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 49 1)

d Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-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
Rendimiento 80% del teórico,
valor R_f 0,39 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/

ácido acético glacial = 4 1 0,01)

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

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

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

Análogamente al Ejemplo 3 se prepara el siguiente compuesto

(1) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-metoxi-fenil)-N-[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)

$C_{25}H_{30}N_4O_3$ x HCl (434,55/471,01)

Espectro de masas $(M+H)^+$ = 435

Ejemplo 4

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

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

0,4 g (2 mmol) de 3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina se disuelven en 15 ml de tetrahidrofurano y, después de la adición de 0,3 ml (2 mmol) de trietilamina y 0,4 g (2 mmol) de cloruro de ácido 3-ciano-5-metoxi-fenilacético se agita durante 48 horas a la temperatura ambiente Después se 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),

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--ciano-2-metoxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

Rendimiento 36% del teórico,

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

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

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

(M-H+HCl) = 429

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

Rendimiento 19% del teórico,

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

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

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

(M-H) = 379

Análogamente al Ejemplo 4 se preparan los siguientes compuestos

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

Rendimiento 12% del teórico,

$C_{21}H_{24}N_4O_2$ x HCl (364,45/400,92)

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

(2) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-metoxi-fenil)-N-[3-

-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida -
Rendimiento 36% del teórico,
$C_{22}H_{26}N_4O_3$ x HCl (394,48/430,94)
Espectro de masas (M+H) = 395
(M-H+HCl) = 429

(3) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-metil-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
Rendimiento 99% del teórico,
$C_{22}H_{26}N_4O_3$ x HCl (394,48/430,94)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 395
(M-H) = 393

(4) Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-fenoxi-fenil)-N-metil-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida
Rendimiento 90% del teórico,
$C_{29}H_{32}N_4O_3$ x HCl (484,60/521,06)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 485
(M-H+Cl) = 519/21 (Cl)

Ejemplo 5

Hidrocloruro de 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[2,5-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, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y trietilamina en dimetilformamida
Rendimiento 63% del teórico,
valor R_f 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 19 1)

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 g de carbonato de cesio, 100 mg de acetato de paladio-II y 200 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, se agitan 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 secan y se concentran por evaporación El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/etanol (50 1 y 25 1)

Rendimiento 60% del teórico,

valor R_f 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9 1)

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 paladio sobre carbón activo en metanol

Rendimiento 94% del teórico,

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

d Ácido 2-benciloxi-5-bromo-fenilacético

12,4 g (0,053 mol) de ácido 2-hidroxi-5-bromo-fenilacético se disuelven en 125 ml de dimetilformamida y, después de la adición de 14 g (0,125 mol) de terc-butilato de potasio, se agitan durante 15 minutos a la temperatura ambiente A continuación, se añaden 18,5 g (0,108 mol) de bromuro de bencilo, y la solución de reacción se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la solución 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 horas a la temperatura ambiente El disolvente se separa por destila-

ción, 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 de petróleo/acetato de etilo (8 2)

Rendimiento 6,7 g (38% del teórico),

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

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,

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

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

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

Rendimiento 86% del teórico,

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

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

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/etanol/ ácido acético glacial = 8 2 0,01)

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

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

(M-H) = 393

Ejemplo 6

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

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

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-butil-hidroquinona se agitan durante 22 horas a 85°C A continuación, la mezcla de reacción se concentra por 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)

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

0,8 g (2,88 mmol) de N-(2-metoxicarbonil-etil)-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano y, después de la adición de 1,1 ml (7,86 mmol) de trietilamina con 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 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)

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 2-(2-benciloxi-5-ciano-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol

Rendimiento 44% del teórico,

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

$C_{33}H_{38}N_4O_5$ x HCl (570,69/607,16)

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

Ejemplo 7

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

Preparado análogamente al Ejemplo 5h, a partir de hidrocloruro 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)
$C_{26}H_{32}N_4O_5$ x HCl (480,57/517,04)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 481

Ejemplo 8

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

0,3 g (0,58 mmol) de hidrocloruro de 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-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 por 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)
$C_{24}H_{28}N_4O_5$ x HCl (452,52/488,97)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 453
$(M-H)$ = 451

Ejemplo 9

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

a N-terc-butiloxicarbonil-3-pirrolidinol

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 A continuación, se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente y se mezcla agitando con agua La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación
Rendimiento 12,4 g (100% del teórico),
valor R_f 0,75 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9 1)

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

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 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)

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 cloruro 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 ácido 3-cianobenzoico 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),
valor R_f 0,27 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 9 1)

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[4-(N'-terc-butiloxicarbonil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/cloruro de amonio en etanol
Rendimiento 100% del teórico,
punto de fusión a partir de 180°C (descomposición)
$C_{19}H_{22}N_4O_2$ x 2 HCl (338,41/411,41)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 339

Análogamente al Ejemplo 9 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(ciclopentiloxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 86% del teórico,
valor R_f 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 8 2)
$C_{20}H_{23}N_3O_2$ x HCl (337,43/373,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 338

(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)
$C_{22}H_{21}N_3O_2$ x HCl (359,43/395,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 360

(3) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-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)
$C_{21}H_{24}N_4O_3$ x HCl (380,45/416,91)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 381

(4) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N'-metil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 29% del teórico,
valor R_f 0,07 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 7 3)
$C_{20}H_{24}N_4O_2$ x HCl (352,44/388,91)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 353

(5) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N'-(aminometil-carbonil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 82% del teórico,
punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)
$C_{21}H_{25}N_5O_3$ x 2 HCl (395,54/468,46)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 396

(6) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(N'-(2-aminoetil-carbonil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 88% del teórico,
punto de fusión a partir de 165°C (descomposición)
$C_{22}H_{27}N_5O_3$ x 2 HCl (409,48/482,48)

Espectro de masas (M+H) = 410

(7) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(3-amino-propiloxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 82% del teórico,
punto de fusión a partir de 122°C (descomposición)
$C_{18}H_{22}N_4O_2$ 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)
$C_{19}H_{24}N_4O_2$ x 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
Rendimiento 66% del teórico,
punto de fusión 115°C (descomposición)
$C_{20}H_{18}N_4O_2$ x HCl (346,39/382,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 347

(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)
$C_{20}H_{24}N_4O_2$ x HCl (352,44/388,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 353

Ejemplo 10

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-butiloxicarbonil-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida se disuelven en 30 ml de cloruro de metileno, a 0°C se mezclan con 8 ml de ácido trifluoroacético y, a continuación, se agitan durante 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 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)

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 hidrocloruro 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 la temperatura ambiente El disolvente se separa por destilación 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 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)

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[4-(1-(1-imino-etil)-pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol
Rendimiento 88% del teórico,
punto de fusión a partir de 100°C (descomposición)

$C_{21}H_{25}N_5O_2$ x 2 HCl (379,46/452,46)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 380

Análogamente al Ejemplo 10 se prepara el siguiente compuesto

(1) Dihidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(1-carbamimidoil--pirrolidin-3-il-oxi)-bencil]-benzamida
Rendimiento 88% del teórico,
punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)
$C_{20}H_{24}N_6O_2$ x 2 HCl (380,45/453,38)
Espectro de masas $(M+2H)^{++}$ = 191

Ejemplo 11

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

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-cianobenzoílo 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
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

benzoílo en 10 ml de cloruro de metileno Después de 8 horas a la temperatura ambiente, el producto separado por cristalización se disuelven en cloruro de metileno y metanol Después de la extracción con agua se secan los extractos orgánicos reunidos y se concentran por evaporación
Rendimiento 1,2 g (84% del teórico),
punto de fusión 210°C

c Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(benzoilamino)-bencil]-benzamida

Preparado análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 3-ciano-N-[4-(benzoilamino)-bencil]-benzamida y ácido clorhídrico/carbonato de amonio en etanol
Rendimiento 65% del teórico,
punto de fusión 190-215°C
$C_{22}H_{20}N_4O_2$ x HCl (372,43/408,93)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 373

Análogamente al Ejemplo 11 se preparan los siguientes compuestos

(1) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(fenilsulfonilamino)-bencil]-benzamida
Rendimiento 80% del teórico,
punto de fusión 266°C
$C_{21}H_{20}N_4O_3S$ x HCl (408,48/444,98)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 409

(2) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(bencilamino)-bencil]-benzamida
Rendimiento 69% del teórico,
$C_{22}H_{22}N_4O$ x HCl (358,44/394,94)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 359

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

Rendimiento 79% del teórico,
punto de fusión a partir de 100°C
$C_{26}H_{28}N_4O_3$ x HCl (444,54/481,04)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 445

(4) 3-carbamimidoil-N-[4-bifenil-metil]-benzamida
Rendimiento 79% del teórico,
punto de fusión a partir de 160°C (descomposición)
$C_{21}H_{19}N_3O$ x HCl (329,40)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 330

(5) Hidrocloruro de 3-carbamimidoil-N-[4-(ciclopentilamino)--bencil]-benzamida
Rendimiento 80% del teórico,
punto de fusión a partir de 135°C (descomposición)
$C_{20}H_{24}N_4O$ x HCl (336,44/372,94)
Espectro de masas M^+ = 336

Ejemplo 12

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

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

A una solución de 10 g (0,05 mol) de bromuro de 4-cianobencilo 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 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 concentran por evaporación
Rendimiento 8 g (100% del teórico),
valor R_f 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol =

9 1)

b 4-dimetilaminometil-bencilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 9c, a partir de 4-ciano-N,N-dimetil-bencilamina, amoníaco metanólico y níquel Raney/hidrógeno
Rendimiento 94% del teórico,
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-cianobenzoílo y trietilamina en cloruro de metileno
Rendimiento 73% del teórico,
punto de fusión 100°C

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

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)
$C_{18}H_{22}N_4O$ x 2 HCl (310,40/383,40)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 311

Análogamente al Ejemplo 12 se prepara el siguiente compuesto

(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)
$C_{19}H_{19}N_5O$ x HCl (333,39/369,89)
Espectro de masas $(M+H)^+$ = 334

Ejemplo 13

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición

Principio activo		75,0 mg
Manitol		50,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta	10,0 ml

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

Ejemplo 14

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición

Principio activo		35,0 mg
Manitol		100,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta	2,0 ml

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

Ejemplo 15

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Lactosa	98,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

Preparación

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4) Al granulado secado se añade por mezcladura (5) A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara

Diámetro de los comprimidos 9 mm

Ejemplo 16

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Lactosa	136,0 mg
(3) Almidón de maíz	80,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) Estearato de magnesio	4,0 mg
	600,0 mg

Preparación

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4) Al granulado secado se añade por mezcladura (5) A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara

Diámetro de los comprimidos 12 mm

Ejemplo 17

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg
(4) Estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

Preparación

(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 tamaño 3

Ejemplo 18

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

Preparación

(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 tamaño 0

Ejemplo 19

Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene

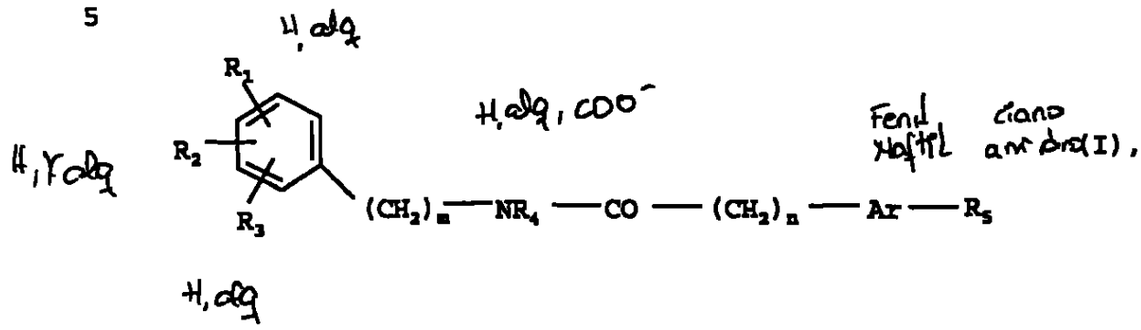
Principio activo	100,0 mg
Polietilenglicol (P M 1500)	600,0 mg
Polietilenglicol (P M 6000)	460,0 mg
Monoestearato de polietilensorbitan	840,0 mg
	2000,0 mg

Preparación

El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitan A 40°C, la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad

REIVINDICACIONES

1 - Amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general



en la 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 o naftileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, pudiendo estar sustituido el grupo fenileno con otro átomo de flúor, cloro o bromo o con otro grupo alquilo C_{1-3},
significa un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C_{1-3},
R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilo, naftilo o heteroarilo,
significa un grupo cicloalquilo C_{3-7}, que en posición 1 está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,
significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros,
significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo,

alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3},
significa un grupo alcoxi C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}, heteroariloxi 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,
significa un grupo cicloalcoxi C_{3-7}, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en posición 3 ó 4 en un grupo cicloalcoxi C_{5-7} con un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo arilcarbonilo o arilsulfonilo, con un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo puede estar reemplazado por un grupo imino, y la parte de alcanoílo puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, o con un grupo alquilo C_{1-3} que, en posición 2 ó 3, puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3},
R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},
R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, y
R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},
en donde 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,
sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales

2 - Amidas de ácidos carboxílicos 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, hidroxi, metoxi o benciloxi, que puede estar sustituido con otro grupo metilo,

R_1 significa un grupo fenilo, dimetilaminometilo, ciclopentilamino, bencilamino, N-(carboximetil)-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-3}-carbonilmetil)-bencilamino, 1-imidazolilamino, benzoilamino o fenilsulfonilamino,

significa un grupo ciclopropilo que, en posición 1, está sustituido con un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 5 a 7 miembros,

significa un grupo cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros,

significa un grupo alcoxi C_{1-3}, en el que la parte de alcoxi, en cada caso en posición 2 ó 3, puede estar sustituida con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo fenil-alcoxi C_{1-3} o piridiniloxi,

significa un grupo cicloalcoxi C_{5-7}, en el que el grupo metileno en posición 3 ó 4 puede estar reemplazado por un grupo -NH, pudiendo estar sustituido el grupo -NH con un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, eventualmente sustituido con un grupo amino, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo puede estar reemplazado por un grupo imino, y la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo amino, o puede estar sustituido con un grupo metilo,

R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, hidroxi o metoxi,

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, eventualmente sustituido con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo, y

R_5 significa un grupo ciano o un grupo amidino,

sus isómeros y sus sales

3 - Amidas de ácidos carboxílicos 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 grupo metilo, hidroxi, metoxi o benciloxi,
R_1 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,
R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo,
R_3 significa un átomo de hidrógeno,
R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, sustituido con un grupo carboxi, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y
R_5 significa un grupo amidino,
sus isómeros y sus sales

4 - Las siguientes amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general I según la reivindicación 1
(a) 2-(5-carbamimidoil-2-hidroxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
(b) 2-(2-benciloxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
(c) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-etoxicarbonil-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida y
(d) 2-(2-hidroxi-5-carbamimidoil-fenil)-N-(2-carboxi-etil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida,
así como sus sales

5 - Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, en los que R_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 4

6 - Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, o una sal según la reivindicación 5 junto a eventual-

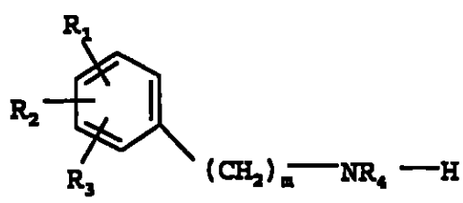
mente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes

7 - Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, o una sal según la reivindicación 5 para la preparación de un medicamento con un efecto antitrombótico

8 - Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_5 representa uno de los grupos amidino mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, o una sal según la reivindicación 5 se incopora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes

9 - Procedimiento para la preparación de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a) se acila un compuesto de la fórmula general



(II),

en la que

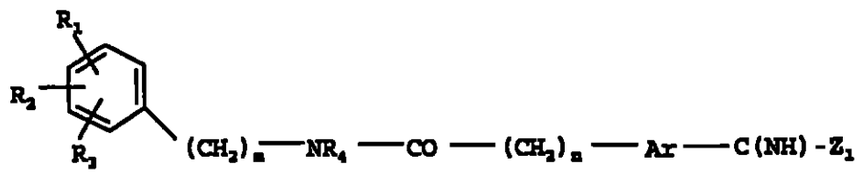
R_1 a R_4 y m están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 5, con un ácido carboxílico de la fórmula general

$$HO-CO-(CH_2)_n-Ar-R_5 \qquad (III),$$

en la que

Ar, R_5 y n están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 4 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



(IV),

en la que

R_1 a R_4, Ar y n están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 4 y

Z_1 representa un grupo alcoxi, aralcoxi, alquiltio o aralquiltio, con una amina de la fórmula general

$$H - R_6NR_7 \quad , (V)$$

en la que

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}, o con sus sales y

en caso deseado, a continuación, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o imino, se transforma mediante un correspondiente derivado de acilo, en un correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I y/o

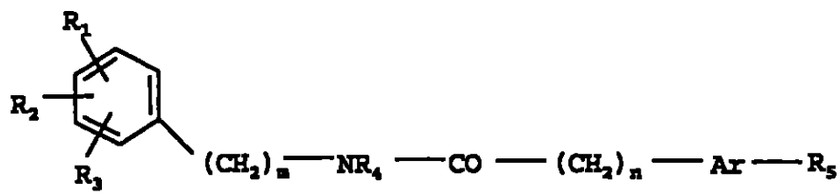
un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi esterificado, se transforma, mediante hidrólisis, en un correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi, se transforma, mediante esterifi-

cación, en un correspondiente éster, y/o
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
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 con un ácido o una base inorgánico u orgánico

Resumen

La presente invención se refiere a amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general



(I),

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 valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa

186 10903
00569

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str 223, 60323 Frankfurt am Main R F.A
Teléfono 49-69-5963050 Fax 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr Hanns Paul Tuttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG, es una sociedad constituída de acuerdo con las leyes de la Republica Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas

Que los señores Dr Dieter Laudien y Dr Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este pais

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
141058

TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos cancelados.	
Impuesto de Timbre	US$ 6.00
Fondo Rotatorio	US$ 100.00

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 MAY 14 AM 11 32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 Minjusticia

CONSI
PRA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 JUL 2000

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

A1/1035 Cc
(187)

CAVELIER
ABOGADOS
BOGOTÁ - COLOMBIA

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos, marcas de fábrica y de servicios, nombres comerciales y enseñas

REPRESENTACION Y PODER

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO, tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiendola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos,

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr 832) GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr 831) EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª Nº 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen. Die [illegible] Stellvertretung gilt als aufgehoben.

TOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten Hier Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und den unlauteren Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allen [illegible] der Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und

Vuelta →

Weiter →

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir conciliar, admitir los hechos del proceso desistir, cancelar recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte, b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der tutela und allgemein fur zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

In/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa	ppa
Unterschrift	Firma
Dr Laudien	Dr Klas

LEGALIZACION

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

BEGLAUBIGUNG

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen

UR Nr 449 /98

Vorstehende, vor mir gefertigte Namensunterschriften von

1 Herrn Dr Dieter L a u d i e n, Dipl Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2 Herrn Dr Heinz Gerd K l a s, Dipl Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str. 16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit

Ingelheim am Rhein, den 25 Februar 1998/h

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2000
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

Alfred Fuchs
Notar in Ingelheim am Rhein

N o t a r

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

188

Landgericht Mainz

Kostenberechnung
Gebühr für Legalisation
(Wert DM 5000.-)
JVKostO v 26 7 1957
BGBl I S 861 20.-
DM

Mainz, den - 6 MRZ 1998

Amtsinspektor

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels werden hierdurch bestätigt Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war

Mainz, den sechsten März neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr Hanns Paul Tuttenberg)

Landgericht Mainz

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BANDERA DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 JUL 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

---

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr Dieter Ludien y Dr Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No 72-35, Bogotá)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA

Protocolo notarial No 891/98

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puesta ante mí por los señores

1 Dr Dieter Laudien, Dipl Químico

domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 Minjusticia

2 Dr Heinz Gerd Kläs, , Dipl Químico

domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,

Ludwig-Jahn-Str 16

a quienes conozco en persona

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jö

Fdo firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor DM 5 000)

JVKostO de 26 7 1967

BGBl I Pag 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo firma ilegible

Inspector

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 JUL 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 599 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo firma ilegible

(Dr Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 de mayo de 1998

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja constancia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 Minjusticia

06 JUL 2000

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA

14 JUL 1998

NO SE ACEPTE RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 15 12 17

JEFE DE LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

161949

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 JUL 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

TELEFONO (57) (1) 347 3611
TELEFAX (57) (1) 217 9211 (57) (1) 310 4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitucion conforme al artículo 66 del Codigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T P A No 832
C C No 2 877 924 de Bogota

CÓMO NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Acepto

EMILIO FERRERO
T P A Nº 31 929
C C No 438 019 de Usaquen

2e-780-2

Nota:
Los folios
193 Tarjeta archivo propietarios
194-197 " " temático,
fueron retirados para archivar

Octubre 12, 2000

Se retiraron los folios 199 y 200
correspondientes al extracto
para publicación

202041
23 abril/02

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Santa Fe de Bogotá D. C. 10 JUN. 1998
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE
[illegible]

2877924
438019

832 — 31929

[illegible] que la(s) firma(s) que [illegible] es(son) la(s) suya(s) y que [illegible]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

193

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	No de unidades	No de Folio 193
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

bservaciones Arte Final

194

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 44,716
FECHA JULIO 17 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2855391	22 435,000 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608 000 00
		TOTAL $	608 000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C Colombia

Boehmiger Engelhardt Phone Ks
COLC 10903 801049-1

202
195

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 2 [ ]
- Reivindicaciones 65 [ ]
- Resumen 2+74 [ ]
- Comprobante de Pago 201 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha [illegible]

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-58854
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI [X]	NO [ ]	NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)
SI [X]	NO [ ]	NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)
SI [x]	NO [ ]	NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
SI [x]	NO [ ]	EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris
SI [X]	NO [X*]	NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional
SI [X]	NO [X*]	NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris, Concepto 5 de enero de 1999 S I C)
SI [ ]	NO [X]	CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia de la solicitud No 10025663 5 del 24 de Mayo del 2000 certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, junto con la respectiva traducción en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI [ ]	NO [X]	Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI [ ]	NO [X]	Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 8 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDIC
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

formato 344

Folio 204

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1330
EXPEDIENTE 00 058.854
IPC A 61 K 31/165

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [X] NO [ ] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Octubre 12, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58854

AUTO 2702

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 2 OCT 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C , notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA