

**Sulfamoylbenzamide als Arginin-Mimetika:
Hemmung von Trypsin-artigen Serinproteasen und
Mapping des aktiven Zentrums von Matriptase-2**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. nat.

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Stefan Dosa

geboren in Hoyerswerda

Bonn 2010

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Referent: Herr Professor Dr. Michael Gütschow
2. Referent: Frau Professorin Dr. Christa E. Müller

Tag der Promotion: 22.02.2011

Erscheinungsjahr: 2011

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2007 bis Dezember 2010 am Pharmazeutischen Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Leitung von Herrn Professor Dr. Michael Gütschow angefertigt.

Zusammenfassung	1
Einleitung	5
Zielsetzung	15
Ergebnisse und Diskussion	
Inhibitoren für Matriptase-2	17
Synthese eines potentiell nicht-kovalenten Inhibitors für Cathepsin K	55
Synthese von polysubstituierten Fluorbenzen-Derivaten	59
Experimenteller Teil	
Allgemeines	65
Allgemeine Vorschriften	69
Verzeichnis der hergestellten Substanzen	75
Enzymkinetische Assays	345
Daten von Röntgenkristallstrukturanalysen	347
Literaturverzeichnis	349
Abkürzungsverzeichnis	363
Selbständigkeitserklärung	367

Benzamidin-Strukturen werden in der medizinischen Chemie als Argininmimetika in pharmakologisch aktiven Substanzen platziert, wo sie basische Aminosäuren der natürlichen Substrate und Liganden imitieren und mit sauren Aminosäuren der Targetproteine meist durch den Aufbau ionischer Salzbrücken interagieren. Dieses Prinzip wurde intensiv bei der Hemmung von Trypsin-ähnlichen Serinproteasen wie Thrombin und Faktor Xa, deren Substratspezifität durch eine Aspartat-Seitenkette am Boden ihrer S1-Tasche bestimmt wird, aufgegriffen und führte zur Entwicklung von selektiven und hochpotenten Inhibitoren.

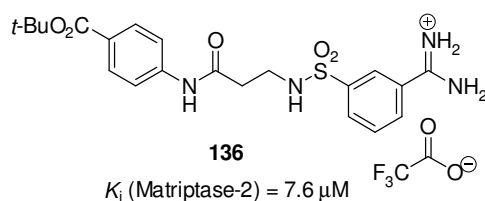
Matriptase-2 gehört zu einer relativ neuen Klasse von Trypsin-ähnlichen Serinproteasen, den Typ II-Transmembran-Serinproteasen. Das Enzym wurde erstmals in humanen Leberzellen identifiziert. Die Transfektion von humanen Brustkrebs- und Prostatakrebszellen mit einem humanen Matriptase-2-Plasmid führte zu einer deutlich erniedrigten Proliferations- und Migrationsneigung. Während die Rolle von Matriptase-2 in der Pathophysiologie von Tumorerkrankungen noch nicht klar ist, gibt es deutliche Befunde im Bezug auf ihre Bedeutung in der Regulation des menschlichen Eisenspiegels und im Zusammenhang mit IRIDA (*iron-refractive iron-deficient anemia*), einer Eisenmangelerkrankung mit stark erhöhtem Spiegel von Heparin. Heparin ist das Schlüsselhormon der Eisenhomöostase, welches bei erhöhten Plasmaeisenkonzentrationen in der Leber produziert wird und die Abgabe von Eisen aus den Mucosazellen des Darms und aus den hepatischen und makrophagealen Eisendepots durch Internalisierung der Eisenexporters Ferroportin bremst. Matriptase-2 hemmt durch die Spaltung von Hemojuvelin eine Signalkaskade und damit die Heparinsynthese. Somit kann Matriptase-2 als ein potentiell Target für die Behandlung von Hämochromatosen angesehen werden. Für eine Aufklärung der Wirkmechanismen von Matriptase-2 in der Leber und in Tumorgewebe sollten synthetische Inhibitoren für dieses Enzym wertvolle pharmakologische Werkzeuge darstellen.

In der vorliegenden Arbeit wird der systematische Aufbau einer Serie von polyfunktionalisierten Benzamidinen präsentiert. Von diesen Substanzen wurde angenommen, dass die Benzamidin-Einheit in der S1-Tasche von Matriptase-2 gebunden wird und andere Substrukturen in der Umgebung der S1-Tasche mit dem Enzym interagieren. Durch die Ermittlung der katalytischen Restaktivität in Anwesenheit der Substanzen sollte deren Hemmpotenzial vergleichend bestimmt und somit das aktive Zentrum von Matriptase-2 genau abgetastet werden. Weiterhin wurden alle Syntheseprodukte an den verwandten Serinproteasen Trypsin und Thrombin untersucht.

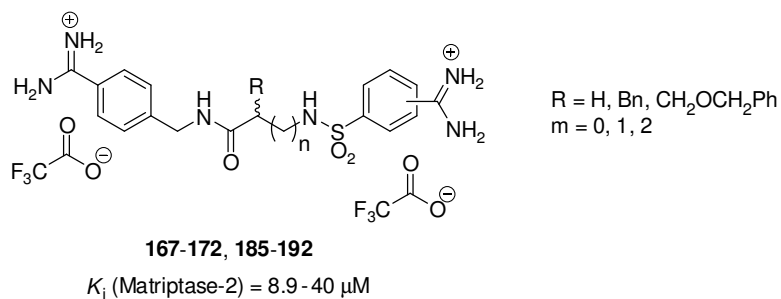
Die im Rahmen der Arbeit synthetisierten Substanzen wurden in mehrstufigen Syntheserouten erhalten, wobei zunächst eine leistungsstarke Methode für die Isolierung und Reinigung von Benzamidin-Produkten entwickelt wurde, die dann im breiten Umfang angewendet werden konnte.

In allen Derivaten wurden als erster Diversitätspunkt eine *meta*- oder *para*-Sulfamoylbenzamidin-Einheit aufgebaut, mit dem die optimale Anordnung für die Anbindung in die S1-Tasche ermittelt wurde. Dieses Gerüst wurde mit Glycin, β -Alanin und γ -Aminobuttersäure als Linker versehen, welcher wiederum mit aromatischen und aliphatischen Aminen verknüpft wurde. Diese Amin-Bausteine wurden eingeführt, um hydrophobe Wechselwirkungen zum Protein zu ermöglichen. Die aromatischen Kerne dieser Bausteine wurden desweiteren mit *tert*-Butylester-Gruppen, Carboxylgruppen oder einer zweiten Amidin-Einheit substituiert. Mit diesen Modifizierungen sollte der Einfluss von Wasserstoffbrücken-Akzeptoren und Salzbrücken bildenden Substrukturen untersucht werden. Alle Benzamide weisen Sulfonamid- und Amideinheiten in Anlehnung an die peptidische Natur der Matriptase-2-Substrate auf.

Benzamide mit Benzoesäuren als zweiter Substruktur besaßen eine geringe Hemmaktivität, wohingegen eine weitere Benzamidin-Einheit bessere inhibitorische Wirkungen ergab. Als eine prägnante Struktur-Wirkungs-Beziehung für Matriptase-2 wurde eine deutliche Präferenz für das Amidin in *meta*-Position relativ zum Sulfonamid-Rest sowie für einen Linker bestehend aus nicht mehr als zwei Methyleneinheiten identifiziert.



Die hohe Affinität von **136** geht auf eben dieses Substitutionsmuster und den *tert*-Butylester in *para*-Position zurück. Abgesehen von **136** waren Bisbenzamide als zweibasische Inhibitoren (**167–172**, R = H) mit Abstand die aktivsten Wirkstoffe an Matriptase-2. Die 3- und 4-Sulfamoylbenzamide wiesen keinen Affinitätsunterschied mehr auf und hemmten Matriptase-2 linkerunabhängig im unteren mikromolaren Bereich. Dies legte die Vermutung nahe, dass nun das von 4-Cyanobenzylamin abgeleitete zweite Benzamidin in die S1-Tasche bindet und dass das erste Benzamidin den partiell negativen Bereich der S3/S4-Region anspricht.

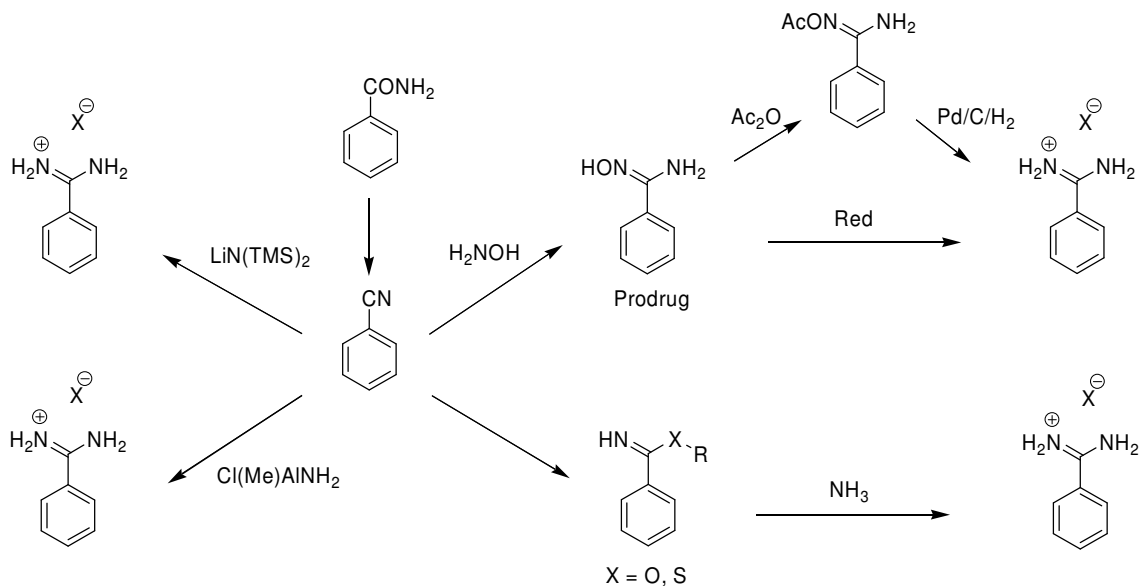


Der Austausch des Glycinlinkers durch die beiden Enantiomere von Phenylalanin und *O*-Benzylserin führte zu den verzweigten Bisbenzaminen **185–192** mit einer hydrophoben Seitenkette. Mit diesen verzweigten Bisbenzaminen konnten jedoch offenbar keine hydrophoben Areale von Matriptase-2 erreicht werden, sie hemmten Matriptase-2 im gleichen Bereich wie die Glycinderivate. Die Substanzen mit der natürlichen (*S*)-Konfiguration gewannen an Aktivität gegenüber Trypsin, mit den (*R*)-konfigurierten *O*-Benzylserin-Bisbenzaminen wurden mit K_i -Werten von 0.53 μM und 0.93 μM zwei Thrombin-Inhibitoren gefunden.

Proteasen beeinflussen und steuern durch Hydrolyse einer definierten Peptidbindung eine Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen. Die Aminosäure Arginin trägt an ihrer Seitenkette einen basischen, unter physiologischen Bedingungen protonierten Guanidinrest. Als Bestandteil zahlreicher natürlicher Peptidsequenzen bindet Arginin an Proteasen, indem es mit sauren Aminosäuren wie Aspartat oder Glutamat seines biologischen Targets ionische Wechselwirkungen eingeht. Sowohl zur pharmakologischen Aufklärung der enzymatischen Aktivität von Proteasen, als auch zu deren Unterdrückung bei pathophysiologischen Zuständen ist es erforderlich das natürliche Substrat aus seiner Bindungstasche zu verdrängen und damit die Hydrolyse zu hemmen. Für eine starke Anbindung des potentiellen Inhibitors an das aktive Zentrum des Enzyms sollte er ebenfalls einen Guanidinrest, oder eine andere stark basische Gruppe, wie das Benzamidin tragen, welches als Argininmimetikum verstanden werden kann.^[1]

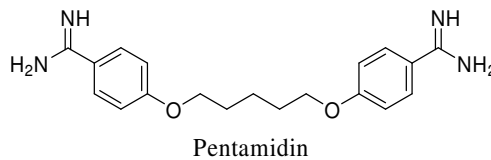
In der medizinischen Chemie sind Benzamide zu einem der wichtigsten argininmimetischen Pharmakophore geworden und wurden bereits erfolgreich bis zur Marktreife gebracht. Am Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Herstellung von Benzamiden erstmals von Adolf Pinner beschrieben und ist heute als die Pinner-Reaktion bekannt.^[2] Dabei werden aromatische Nitrile mit alkoholischer HCl zu Imidaten umgesetzt, welche im Zuge einer Substitutionsreaktion mit Ammoniak Benzamide liefern,^[3, 4] eine Reaktion die später auch für Thioimide beschrieben wurde.^[5-7] Ausgehend von Benzonitrilen konnten Benzamide unter Verwendung von Aluminiumamid^[8, 9] oder Lithiumbistrimethylsilylamid^[10] ebenfalls erfolgreich synthetisiert werden. In Gegenwart von Palladium/Kohle sind Benzamide reaktiv sowohl aus Amidoximen^[11] unter Einsatz von Kaliumformiat^[12] oder Ammoniumformiat^[13] als Wasserstoffquellen, als auch aus *O*-Acetylamidoximen mit elementarem Wasserstoff zugänglich.^[14] An fester Phase wurden Benzamide zudem mit SnCl₂ als Reduktionsmittel aus den entsprechenden Amidoximen erhalten.^[15] Die relativ breite Palette von kommerziell erhältlichen Benzonitrilen kann durch Dehydratation von Amiden erweitert werden und bietet dem Synthetiker zahlreiche Zugänge zu Benzamiden (Schema 1). Aufgrund ihres stark basischen Charakters liegen Benzamide protoniert vor und werden dadurch sehr hydrophil, was zur Folge hat, dass

sie nach oraler Gabe intestinal nicht resorbiert werden können und ausgeschieden werden. Diese Tatsache führte zur Entwicklung verschiedener Prodrug-Konzepte für Benzamidine, von denen nach heutigem Kenntnisstand Amidoxime am viel versprechendsten zu sein scheinen. Sie werden im Körper durch Cytochrom P450 oder durch NADH-abhängige Oxidoreduktasen zu den aktiven Benzamidinen metabolisiert und können dann systemisch ihre Wirkung entfalten.^[16, 17] Desweiteren wurde kürzlich ein vom Cofaktor Molybdän abhängiges Protein identifiziert, welches zusammen mit NADH, Cytochrom b₅ und Cytochrom b₅-Reduktase die Metabolisierung von Benzamidoxim zum aktiven Benzamidin katalysiert.^[18]



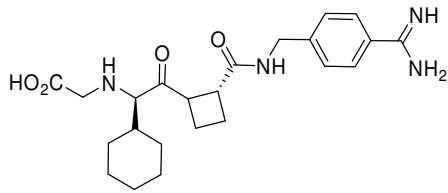
Schema 1: Synthesewege zu Benzamidinen.

Seit dem 1939 Pentamidin zur Behandlung der Schlafkrankheit, auch Afrikanische Trypanosomiasis genannt, auf den Markt kam, sind Bisbenzamidine im besonderen Maße auf ihre antiprotozoale Aktivität hin entwickelt worden.

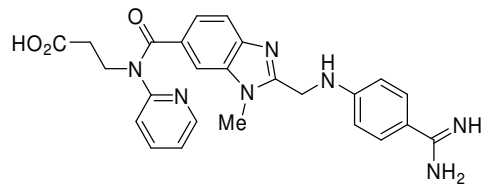


Protozoen sind einzellige eukaryotische Lebewesen, die sich in mindestens einem ihrer Lebensstadien parasitär von einem Wirt ernähren. Die Wirkweise der Bisbenzamidine ist zwar bis heute unklar, sie sind aber außerordentlich effektiv gegen *Plasmodium falciparum*,^[19-26] dem Erreger von Malaria, *Trypanosoma brucei*,^[23-27] dem Verursacher der Afrikanischen Schlafkrankheit und *Leishmania donovani*,^[28] dem Leishmaniose-Erreger. Bisbenzamidine sind ebenfalls potentielle Wirkstoffe zur Behandlung der *Pneumocystis carinii* bedingten Pneumonie von AIDS-Patienten.^[27, 29, 30]

Nach Operationen kommt es häufig zu einer Thrombusbildung an beschädigten Gefäßwänden, was zu einem lebensbedrohlichen Gefäßverschluss führen kann. Blutungen werden primär durch die Adhäsion von Blutplättchen an die Kollagenfasern des Subendothels gestoppt. Die so aktivierten Thrombozyten schütten daraufhin Thrombin aus, was Fibrinogen zu Fibrin abbaut, welches seinerseits nun ein Polymergerüst aufbaut und so den Blutpfropf stabilisiert. Zudem hat Thrombin eine agonistische Wirkung auf die plättchenmembranständigen Glycoproteinrezeptoren IIb/IIIa, die nun in der Lage sind, Fibrinogen zu binden und so die Quervernetzung der Thrombozyten einzuleiten. Thrombin wiederum wird durch den Prothrombinasekomplex, bestehend aus Faktor Xa, Faktor Va, Ca^{2+} und Phospholipiden, aus Prothrombin gebildet. Um die Thromboseneigung nach Operationen zu unterdrücken sind zahlreiche Benzamidin-basierte Substanzen als Inhibitoren für Thrombin,^[31-40] unter anderem Melagatran und sein Prodrug Ximelagatran,^[41-44] und das kürzlich auf den Markt gebrachte Dabigatran^[45, 46] oder als Inhibitoren von Faktor Xa^[39, 40, 47-53], von denen sich Otamixaban (Sanofi-Aventis) momentan in klinischen Studien (Phase II) befindet,^[54] entwickelt worden. Eine Vielzahl von Benzamidinen hemmen zudem die Plättchenaggregation durch ihre antagonistische Aktivität gegenüber den Glycoproteinkomplex GPIIb/IIIa.^[55-60]

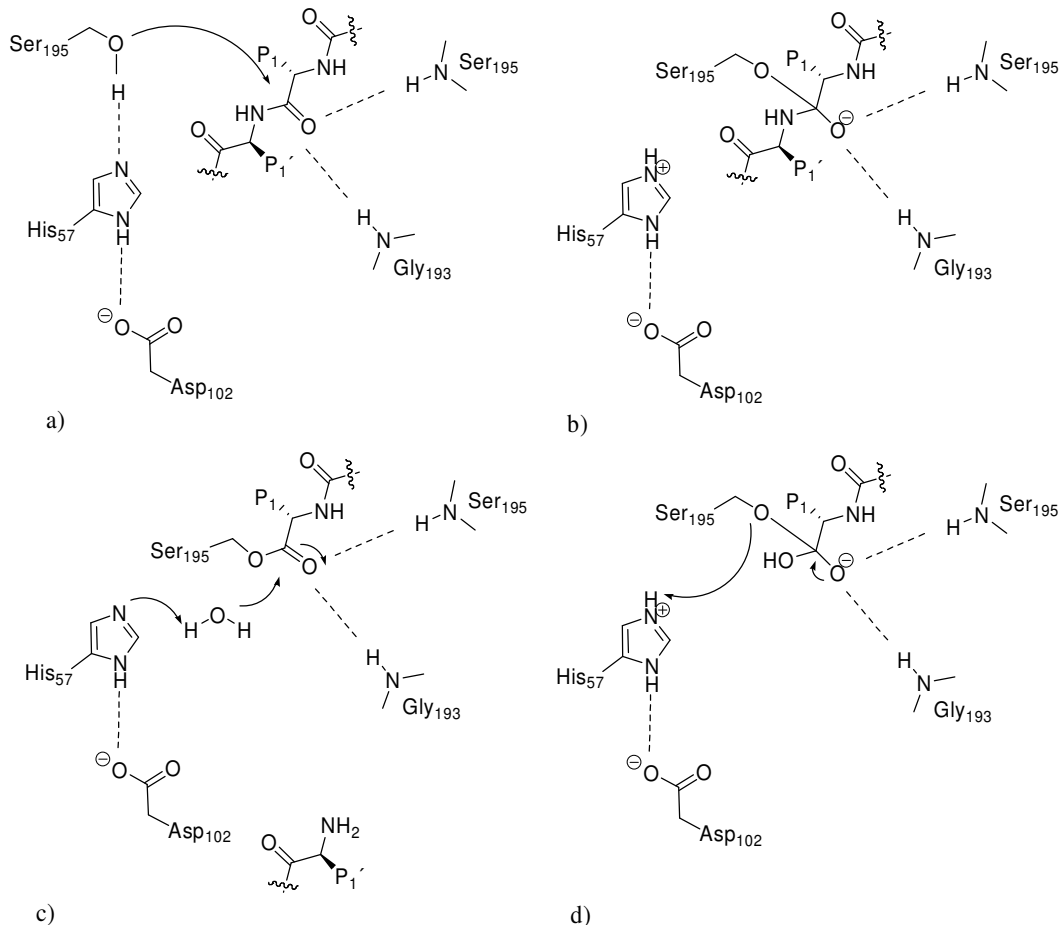


Melagatran



Dabigatran

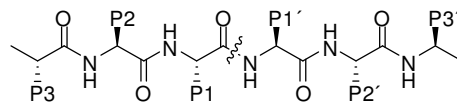
Proteasen werden nach ihrem katalytischen Wirkmechanismus in Serin-, Aspartat-, Cystein- oder Metalloproteasen eingeteilt. Die hydrolytische Aktivität von Serinproteasen wird von ihrer katalytischen Triade, bestehend aus den über Wasserstoffbrücken verbundenen Aminosäuren Ser₁₉₅, His₅₇ und Asp₁₀₂, maßgeblich bestimmt (Schema 2).



Schema 2: Hydrolyse durch Serinproteasen dargestellt durch vier Teilschritte; a) Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Aminosäuren der katalytischen Triade und nukleophiler Angriff des aktiven Serinrestes, b) Protonentransfer unter Ausbildung der ersten tetraedrischen Zwischenstufe, c) Bildung des ersten Produktes und Angriff von Wasser an dem Acyl-Zwischenprodukt, d) zweite tetraedrischen Zwischenstufe, Protonentransfer unter Regenerierung der katalytischen Triade und (nicht dargestellt) Freisetzung des zweiten Produktes.^[39]

Hauptmerkmal ist das aktive Ser₁₉₅, dessen Nukleophilie durch das benachbarte protonenakzeptierende His₅₇ derart erhöht wird, dass die zu spaltende Amidbindung unter Ausbildung einer tetraedrischen oxoanionischen Struktur von Ser₁₉₅ angegriffen werden kann. Die negative Ladung wird durch weitere benachbarte Aminosäuren stabilisiert. Das primär gebildete Addukt zerfällt schließlich in das erste Produkt (Amin) und einen Acylkomplex, welcher dann unter Beteiligung des His₅₇ zu dem zweiten Produkt (Carbonsäure) unter Regeneration des Enzyms hydrolysiert wird. Die Katalyse folgt demnach einem Acylierungs-Deacylierungsmechanismus.

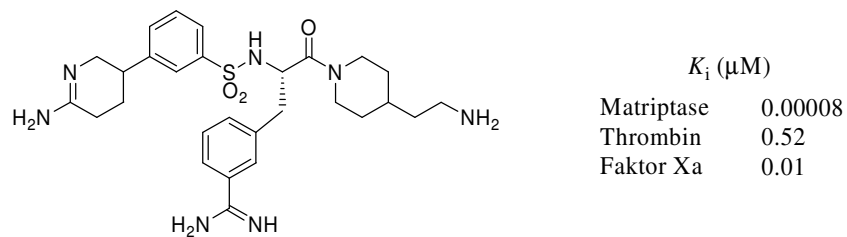
Die Oberflächenbeschaffenheit der Proteasen ist sehr verschieden und bestimmt die unterschiedlichen Substratspezifitäten, zu deren Beschreibung eine allgemeine Nomenklatur von Schechter und Berger eingeführt wurde.^[61] Die Seitenketten des natürlichen Substrats werden in Richtung der freien Carboxylgruppe aufsteigend mit P', und in Richtung der terminalen Aminogruppe mit P bezeichnet. Die P- und P'-Reste binden in ihre komplementären S- oder S'-Taschen der Protease.



Die Substratspezifität von Serinproteasen wird vornehmlich durch ihre S1-Tasche festgelegt. Chymotrypsin-ähnliche Serinproteasen bevorzugen große hydrophobe Seitenketten von Phe, Trp, Tyr in ihrer S1-Tasche und spalten ihre Substrate bevorzugt nach diesen Aminosäuren. Elastase-ähnliche Serinproteasen haben eine kleine hydrophobe S1-Tasche, was zur Folge hat, dass Elastase nach Val und Ala schneidet. Trypsin-ähnliche Serinproteasen verfügen über eine lange S1-Tasche an deren Boden ein negativ geladenes Aspartat entscheidend für die Erkennung langer positiv geladener Seitenketten wie Lys oder Arg ist. Thrombin und Faktor Xa sind die prominentesten Vertreter der Trypsin-ähnlichen Serinproteasen und werden erfolgreich durch argininmimetische Benzamide gehemmt. Neben den Serinproteasen der Blutgerinnungskaskade wurden noch weitere Enzyme aus dieser Familie als Targets für

Therapieansätze untersucht, wie Trypsase,^[39] zur Behandlung von Asthma, und Urokinase (uPA)^[40, 62] oder Matriptase zur Entwicklung von Krebstherapeutika.

Matriptase ist ein Matrix-degradierendes Enzym, welches ursprünglich in humanen Brustkrebszellen identifiziert wurde.^[63, 64] Für Matriptase wurden *in vitro* pro-uPA, pro-Fillagrin, Typ IV-Kollagen und eine Vorstufe des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (HGF) als Substrate identifiziert, welche möglicherweise daraufhin deuten, dass Matriptase die durch diese Substrate vermittelten Funktionen, wie Zell-Zell-Adhäsion, Tumorwachstum und Metastasierung *in vivo* regulieren könnte.^[63,65-69] Die Hemmung von Matriptase scheint demnach ein vielversprechender Ansatzpunkt zur Unterdrückung der Metastasierung von Tumorzellen zu sein. Entsprechend wurden erste Inhibitoren auf ihre Wirkung an Matriptase hin untersucht^[70,71] und führten insbesondere in der Arbeitsgruppe von Steinmetzer zu hochpotenten und selektiven Benzamidin-basierten Substanzen wie dem unten dargestellten Sulfonamid-Derivat.^[72,73]



Matriptase ist ein Mitglied der Typ II-Transmembran-Serinproteasen (TTSPs) und bildet zusammen mit Matriptase-2,^[74] Matriptase-3^[75] und Polyserase-1^[76, 77] die erste der vier Unterfamilien der TTSPs. Sie besitzen einen kurzen intrazellulären N-Terminus, eine Transmembran-Domäne und einen großen extrazellulären Bereich, dessen Stammregion und dessen C-terminale Serinproteasedomäne die vier Unterfamilien klassifiziert. Neben der Matriptase-Unterfamilie bilden die HAT/DESC-Unterfamilie (*human airway trypsin-like protease differentially expressed in squamous cell carcinoma*), die Hepsin/TMPRSS-Unterfamilie und Corin, als Vertreter einer weiteren Unterfamilie, die Familie der Typ II-Transmembran-Serinproteasen.^[78]

Matriptase-2 ist ein weiteres Mitglied der Matriptase-Unterfamilie, das ursprünglich in Leberzellen entdeckt wurde.^[74] Im Bezug auf das Tumorgeschehen scheint Matriptase-2 eine andere Rolle zu spielen. Im Gegensatz zu Matriptase führt die Transfektion von humanen Brustkrebs- und Prostatakrebszellen mit einem humanen Matriptase-2-Plasmid zu einer deutlich erniedrigten Proliferations- und Migrationsneigung *in vitro*.^[79,80] Ein langsames Tumorwachstum konnte in Mäusen, denen, mit einem Matriptase-2-Plasmid transfizierte, Prostata- und Brustkrebszellen gegeben wurden, *in vivo* beobachtet werden. Mäuse, denen Zellen gegeben wurden, die mit einem Plasmid mit einem leeren Vektor transfiziert wurden, entwickelten in der gleichen Zeit größere Tumore.^[79,80]

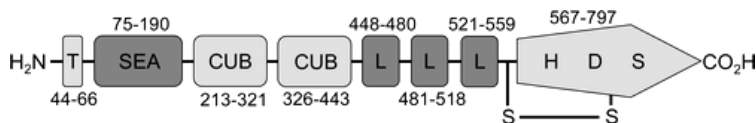


Abbildung 1: Aufbau von Matriptase-2.^[72]

Die Stammregion von Matriptase-2 besteht aus einer SEA-Domäne (*sea urchin sperm protein, enteropeptidase, agrin domain*), zwei CUB-Domänen (*complement factor C1s/C1r, urchin embryonic growth factor, bone morphogenetic protein 1 domain*), drei LDLRA-Domänen (*low density lipoprotein receptor class A*) und der C-terminalen Serinprotease-Domäne. Mutationen in *TMPRSS6*, dem für Matriptase-2 codierenden Gen, führen weiterhin zu IRIDA (*iron-refractory iron-deficient anemia*), einer schweren Eisenunterversorgung aufgrund stark erhöhter Plasmakonzentrationen des Leberhormons Heparin.^[81-89] Während die intestinale Eisenresorption durch den protonengekoppelten luminalen Transporter DMT1^[90,91] und den basolateral gelegenen Eisenexporter Ferroportin^[92] gesteuert wird, wird die Eisenabgabe aus den mucosalen, makrophagealen und hepatischen Depots durch das Hormon Heparin (Gen: *HAMP, hepcidin antimicrobial peptide*) gesteuert. Im Fall der Eisenübersorgung wird dabei Ferroportin zusammen mit Heparin internalisiert und lysosomal degradiert, wodurch keine weitere Eisenabgabe an das Blut stattfinden kann.^[93-95] Als Hauptaktivator der *HAMP*-Transkription wurde Hemojuvelin (HJV) identifiziert,^[96,97] welches als Corezeptor an BMPs^[98] (*bone morphogenetic proteins*) bindet und nach Bindung an BMP-Rezeptoren auf einem SMAD-vermittelten Signalweg^[99] die Transkription verstärkt.

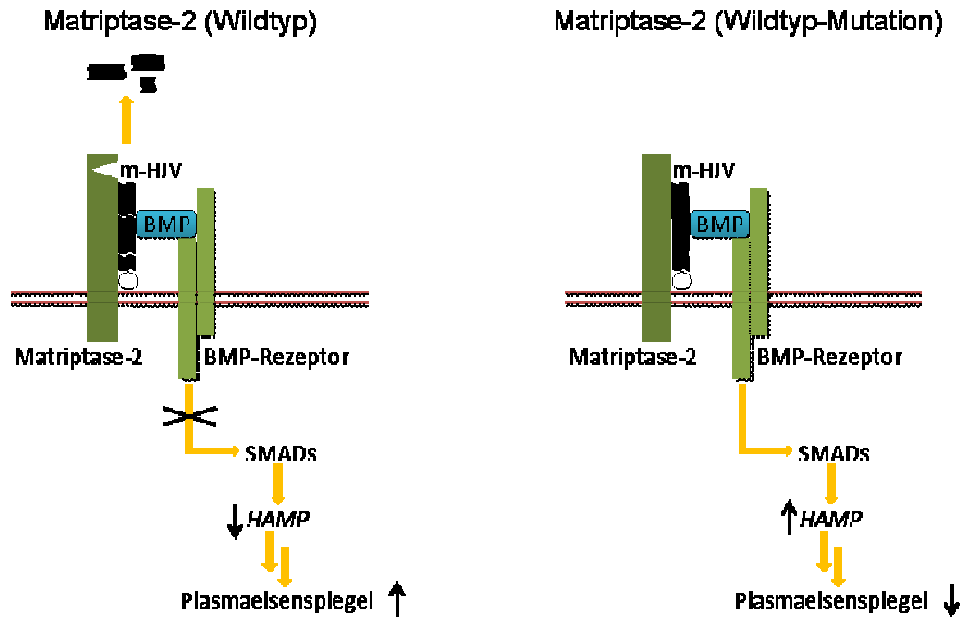
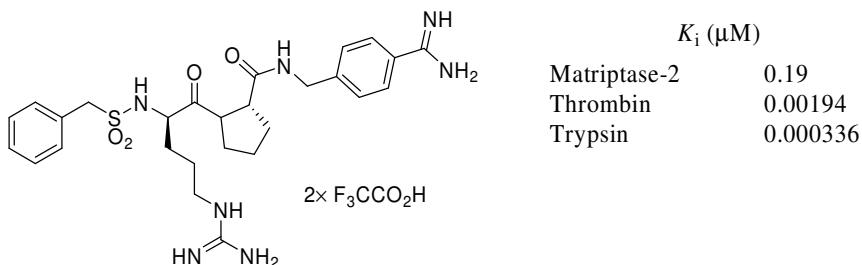


Abbildung 2: Hemmung der *HAMP*-Transkription durch Matriptase-2; SMAD (*son of mothers against decapentaplegic*), modifiziert nach Lit.^[100]

Matriptase-2 erkennt als Schlüsselprotein der Eisenhomöostase einen eisendefizitären Status im Plasma, spaltet daraufhin membrangebundenes Hemojuvelin (m-HJV) und hemmt auf diesem Wege die Transkription des Hepcidin kodierenden Gens *HAMP* (Abbildung 2).^[100–103] Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Matriptase-2 durch HIFs (*hypoxia inducible factors*) und im Falle einer Hypoxie vermehrt exprimiert wird.^[104] So vermittelt Matriptase-2 die Spaltung von m-HJV, und durch die damit verbundene Erniedrigung der *HAMP*-Transkription sinkt die Hepcidin-Expression. Die Plasmaeisenkonzentration steigt an und der Hypoxie wird so entgegengewirkt.

Der Nachweis der katalytischen Domäne von Matriptase-2 im Zellüberstand von Matriptase-2 überexprimierenden HeLa-Zellen deutet auf die Abspaltung der katalytischen Domäne von der Stammregion als Teil einer proteolytischen Prozessierung von Matriptase-2 hin.^[100] Matriptase-2 wurde ebenfalls in HEK-Zellen (*human embryonic kidney cells*) exprimiert.^[105] Dazu wurde in unserem Arbeitskreis Gesamt-mRNA von Matriptase-2 aus HepG2-Zellen, welche endogene Matriptase-2 exprimieren, isoliert, in cDNA transkribiert und mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) spezifisch die *TMPRSS6*-cDNA, die Matriptase-2 kodiert, vervielfältigt. Aus dieser *TMPRSS6*-

cDNA wurde das Plasmid pcDNA4-Matriptase-2-Myc-His A hergestellt, welches das Matriptase-2 Protein mit einem Myc- und einem His-Tag am C-Terminus kodiert. Nach Transfektion von HEK-Zellen mit diesem Plasmid konnte eine signifikante Aktivität im Zellüberstand unter Verwendung des chromogenen Substrats Boc-Gln-Ala-Arg-*para*-Nitroanilid beobachtet werden. Durch Immunoaffinitätschromatographie und anschließender Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) unter reduzierenden Bedingungen konnte ein 30 kDa-Fragment isoliert werden, welches durch LC-MS/MS als die katalytische Domäne von Matriptase-2 identifiziert wurde. Sehr wahrscheinlich ist somit die proteolytische Aktivität im konditionierten Medium transfizierter HEK-Zellen auf Matriptase-2 zurückzuführen. Weder im Zellüberstand von HEK-mock Zellen, welche mit dem Leervektor transfiziert wurden, noch in dem von nicht transfizierten HEK-Zellen konnte Aktivität gemessen werden. Zudem war keine Aktivität im Überstand transfizierter HEK-Zellen, die eine inaktive Variante von Matriptase-2 exprimieren und in den Zellüberstand abgeben, nachweisbar. Nur schwache Aktivität wurde in der Membranfraktion transfizierter HEK-Zellen, die die unmutierte Form von Matriptase-2 exprimieren, gefunden, obwohl der Gehalt von Matriptase-2 im Zellüberstand von dem in der Membran kaum verschieden ist. Dies deutet darauf hin dass membrangebundene Matriptase-2 inaktiv ist und nach der Freisetzung von der Zelloberfläche in die aktive Form übergeht. In Kontrollexperimenten wurde die proteolytische Aktivität im Zellüberstand und die der isolierten katalytischen Domäne von Matriptase-2 unter Verwendung des chromogenen Substrats Boc-Gln-Ala-Arg-*para*-Nitroanilid durch die allgemeinen Serinprotease-Inhibitoren Aprotinin und Leupeptin jeweils nahezu identisch gehemmt.^[105] Den Ergebnissen Rechnung tragend wurde das konditionierte Medium transfizierter HEK-Zellen zur Untersuchung erster Inhibitoren, wie der unten abgebildeten dibasischen Substanz, für Matriptase-2 verwendet.^[106]



Unter den TTSPs gehört Matriptase-2 zu den am wenigsten erforschten Trypsin-ähnlichen Serinproteasen. Synthetische Inhibitoren für dieses Enzym sind kaum bekannt. Matriptase-2 kann als potentielles Target zur Behandlung von Hämochromatosen betrachtet werden. Daraus resultiert die Zielstellung dieser Arbeit, zur Entwicklung von niedermolekularen Hemmstoffen für Matriptase-2 beizutragen. Zudem konnte bis heute die Rolle von Matriptase-2 in Tumorgeweben nicht aufgeklärt werden. Insbesondere die verringerte Proliferations- und Migrationstendenz von Matriptase-2 exprimierenden Brust- und Prostatakrebszellen konnte nicht begründet werden. Um tiefere Einblicke in die Vorgänge beim Wachstum und der Metastasierung von Karzinomen zu erhalten könnte es hilfreich sein, einen affinen und selektiven Matriptase-2-Inhibitor als pharmakologisches Werkzeug einzusetzen.

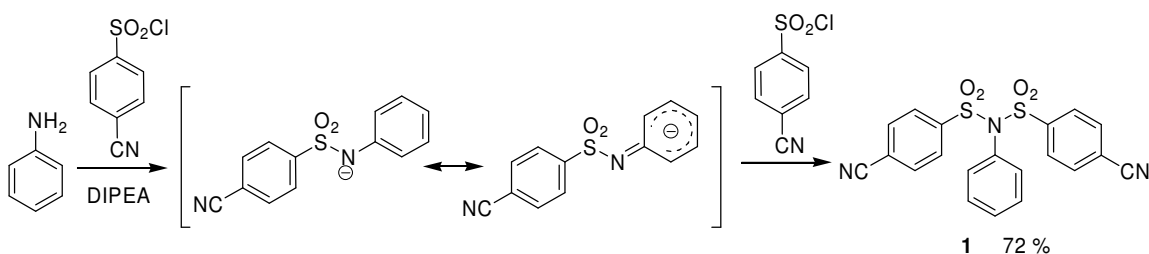
Der klassische Weg zum Auffinden neuer pharmazeutischer Substanzen ist es, sich strukturell am natürlichen Substrat bzw. Liganden zu orientieren. Im Falle von Proteasen gilt es, die für die Anbindung relevanten Aminosäurereste im potentiellen Inhibitor unterzubringen und gegebenenfalls zu modifizieren sowie die zu spaltende Amidbindung durch ein Bioisoster zu ersetzen oder zu eliminieren, um die proteolytische Hydrolyse durch das Enzym zu verhindern.

Matriptase-2 spaltet gemäß ihrer primären Substratspezifität als Trypsin-ähnliche Serinprotease hinter basischen Aminosäuren wie Arginin und Lysin. Potentielle Inhibitoren müssen somit Argininmimetika, wie etwa Benzamidine, beinhalten. Der Strukturentwurf sollte sich an der peptidischen Natur des natürlichen Liganden anlehnen um Wechselwirkungen durch Wasserstoffbrücken mit dem Targetenzym zu ermöglichen. Weiterer Affinitätsgewinn kann durch hydrophobe Reste erreicht werden, indem sie Wasser aus hydrophoben Taschen des Enzyms verdrängen und damit energetisch ungünstige Situationen aufheben. Ionische Wechselwirkungen, sogenannte Salzbrücken, gehören zu einer weiteren Klasse von Bindungen, mit denen die inhibitorische Aktivität gesteigert werden kann. Saure und basische Aminosäuren der Protease werden dabei von basischen oder sauren Gruppen des potentiellen Hemmstoffs adressiert.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die o.g. Strategie für das Design von Protease-Inhibitoren berücksichtigt werden. Mit einer Reihe polyfunktionalisierter Benzamide sollte die Umgebung der S1-Tasche von Matriptase-2 abgetastet werden. Als Schlüsselbausteine zum Aufbau der Substanzen wurden 3- und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid gewählt. Damit wurde bereits ein erster Diversitätspunkt eingeführt, gleichzeitig die zum Aufbau der Benzamidinstruktur notwendige Nitrilfunktion in den Molekülen platziert und zudem auch die Knüpfung einer amidbioisosteren^[107,108] Sulfonamideinheit ermöglicht. Der Sulfamoylbenzamidin-Teil der Substanzen sollte mit Hilfe von Linkern verschiedener Längen mit hydrophoben und mit positiv oder negativ geladenen Gruppen verbunden werden und *in vitro* mit einem Fluoreszenz-basierten Assay an Trypsin aus dem Rinderpankreas, humanem Thrombin und humaner Matriptase-2 evaluiert werden. Am Ende sollten Struktur-Wirkungs-Beziehungen für Matriptase-2 aufgestellt werden.

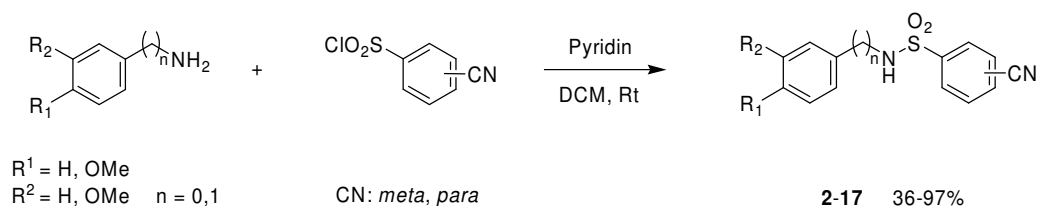
Inhibitoren für Matriptase-2

Als Schlüsselbausteine wurden 3- und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid mit methoxysubstituierten anilinschen Aminen zu eher starren, und mit benzyliischen Aminen zu entsprechend flexibleren Sulfonamiden umgesetzt. Erste Umsetzungen mit Benzylaminen in DCM (Dichlormethan) und mit DIPEA (Diisopropylethylamin) als Base konnten erfolgreich bei Raumtemperatur durchgeführt werden, jedoch kam es beim Wechsel zu den Anilin-Derivaten zu einer überraschenden doppelten Sulfonierung des Anilins und es wurde das Dinitril **1** erhalten. Diese Beobachtung kann auf die erhöhte Acidität des mesomeriestabilisierten Anions des aromatischen Sulfonamid-Intermediates zurückgeführt werden (Schema 3). Die Delokalisierung der Ladung ist bei Benzylamin-abgeleiteten Sulfonamiden nicht möglich.



Schema 3: Doppelte Sulfonierung von Anilin unter stark basischen Bedingungen.

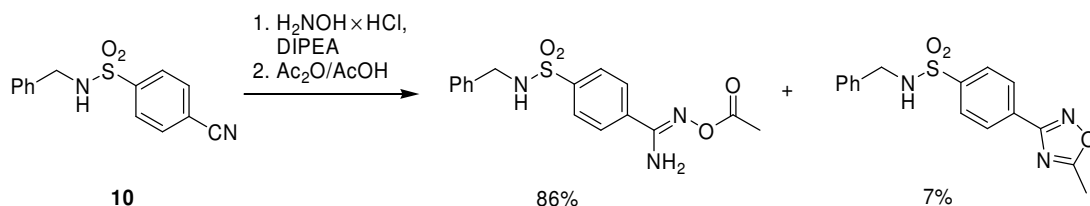
Demnach sollte der Wechsel zu einer schwächeren organischen Base zu den gewünschten einfach sulfonylierten Produkten führen. Unter Verwendung von Pyridin wurden in der Tat die gewünschten Sulfonamide aus den methoxysubstituierten Anilinen erhalten. Mit Pyridin konnten auch Benzylamine mit den Sulfonylchloriden zielführend zur Reaktion gebracht werden (Schema 4).



Schema 4: Monosulfonylierung durch 3- und 4-Cyanobenzenesulfonylchlorid mit Pyridin.

Für die Transformation der Nitrilfunktion standen zahlreiche Möglichkeiten zur Verfügung, die mit Benzonitril auf ihre Durchführbarkeit hin untersucht wurden. Der entscheidende Nachteil der Pinner-Variante, mit einer ethanolischen Salzsäurelösung das Imidat herzustellen und anschließend dieses mit einer ethanolischen Ammoniaklösung zum Benzamidin umzusetzen, ist die Bildung erheblicher Mengen von Ammoniumchlorid. Die Amidine wurden an der präparativen Umkehrphasen-HPLC gereinigt, deren maximale Säulenkapazität von 80 mg mehrere Läufe zur Abtrennung der Benzamide notwendig machte. Das Problem des anfallenden Ammoniumchlorids könnte nur umgangen werden, wenn das Imidat vollständig von HCl befreit würde. Bei wässrigen Extraktionsversuchen wurde die Umsetzung der Imidate zu den entsprechenden Benzamiden beobachtet, säulenchromatographische Verfahren an Kieselgel misslingen ebenfalls. Die direkte Umwandlung von Benzonitrilen mit Cl(Me)AlNH_2 , das aus NH_4Cl und AlMe_3 entsteht, scheiterte bei den Sulfonamid-basierten Nitrilen an Löslichkeitsproblemen. Am aussichtsreichsten stellte sich die Methode von Judkins über Amidoxime,^[11] deren Acetylierung und anschließende Reduktion der *O*-Acetylamidoxime in Gegenwart von Palladium/Kohle und Wasserstoff, heraus.^[14] Diese Route erfordert zwar die meisten Schritte, dafür lassen sich alle Zwischenstufen über gängige Methoden reinigen.

Das Sulfonamid **10** wurde demnach mit Hydroxylamin-hydrochlorid und DIPEA in Ethanol zum entsprechenden Amidoxim umgesetzt, welches anschließend in Essigsäure^[72] mit Acetanhydrid eine Stunde bei Raumtemperatur acetyliert wurde.



Schema 5: Bildung eines 1,2,4-Oxadiazols als Nebenprodukt in Essigsäure.

Wie in Schema 5 abgebildet, kam es unter diesen Bedingungen zur Bildung eines Nebenproduktes, mit deutlich niedrigerer Polarität als die des gewünschten *O*-Acetylamidoxims. Eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigte die aufgrund der NMR-Spektren angestellte Vermutung, es könne sich um ein 1,2,4-Oxadiazol handeln.

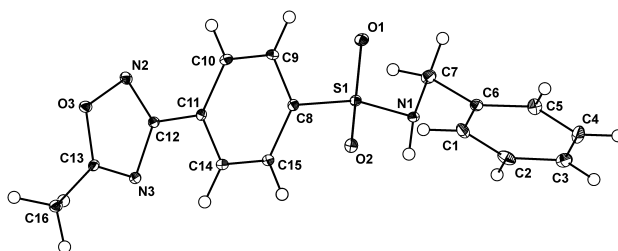
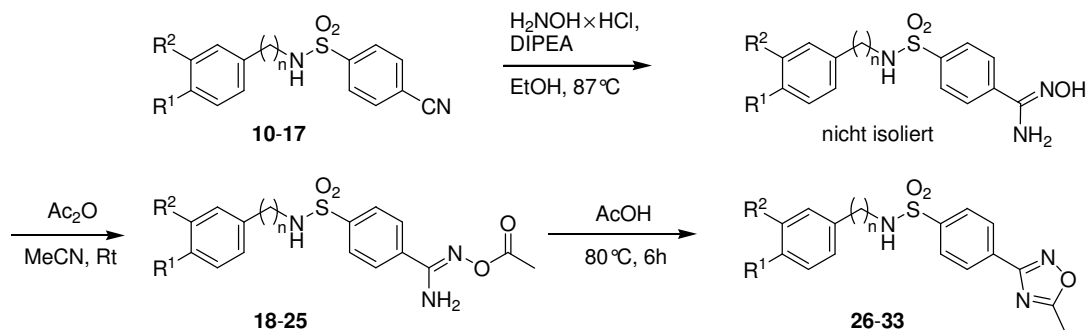


Abbildung 3: Röntgenkristallstruktur des 1,2,4-Oxadiazols.

Der 1,2,4-Oxadiazolring ist Bestandteil einer großen Anzahl von biologisch aktiven Substanzen. So zeigte z.B. ein 5-Alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-benzensulfonamid agonistische Wirkung am β_3 -adrenergen Rezeptor.^[109] Der Heterozyklus wurde weiterhin in selektiven SH2-Inhibitoren der Tyrosinkinase ZAP-70,^[110] in neuartigen 5-HT₃-Antagonisten^[111] und neuen Histamin H₃-Rezeptor Antagonisten^[112] eingebaut. In der Arzneimittelforschung werden 1,2,4-Oxadiazole wegen ihrer hydrolytischen Stabilität sehr oft als Esterbioisostere eingesetzt, wodurch man z.B. zu potenten Agonisten am muscarinischen Rezeptor gelangte.^[113,114] Metabolisch stabile Derivate von Disoxaril^[115]

und von Benzodiazepin-Rezeptor-Liganden^[116-118] konnten ebenfalls durch den Austausch eines Esters durch den 1,2,4-Oxadiazolring entwickelt werden. Der Benzodiazepin-Rezeptor war weiterhin Gegenstand von *in vivo* Untersuchungen, bei denen 1,2,4-Oxadiazole als Amidbioisostere fungierten.^[119] Der Austausch von Amideinheiten durch den 1,2,4-Oxadiazol-Heterozyklus führte darüber hinaus zu A_{2B}-selektiven Adenosinrezeptor-Antagonisten mit einem Xanthin-Grundkörper^[120] und zu einem dem Rimonabant ähnlichen CB1-Cannabinoidrezeptor-Antagonisten.^[121] Werden Amidoxime mit Säurechloriden,^[122] Estern,^[123] oder mit Carbonsäuren^[124, 125] unter Verwendung der Kupplungsreagenzien CDI, DCC, EDC oder BOP-Cl acyliert, können nach thermischer Dehydratation vielseitig funktionalisierte 1,2,4-Oxadiazole synthetisiert werden. 1,2,4-Oxadiazole werden im Allgemeinen oberhalb von 100 °C aus den *O*-Acetylamidoximen in DMF,^[126, 127] Diglyme^[124] oder Pyridin^[128] thermisch zyklisiert. Bei Raumtemperatur können *O*-Acetylamidoxime ausschließlich in Gegenwart einer starken Base, wie TBAF dehydratisiert werden.^[129]

Aus diesem Grunde war die Bildung des heterozyklischen Produkts aus dem Sulfonamid **10** bei Raumtemperatur (Schema 5) nicht zu erwarten. Vor dem Hintergrund eine schnelle und effiziente Methode zur Herstellung von Benzamidinen zu entwickeln, die es möglich macht, ohne Reinigung der Zwischenstufen zu den Amidinen zu gelangen, wurde an Stelle von Essigsäure^[72] Acetonitril für die Acetylierung der Amidoxime gewählt. Dabei wurde keine Dehydratisierung zu den 1,2,4-Oxadiazolen mehr beobachtet. Erst nach Isolierung der *O*-Acetylamidoxime zyklisierten sie in Essigsäure bei 80 °C vollständig unter Dehydratisierung zum entsprechenden 1,2,4-Oxadiazol. Die Produkte **18–25** wurden nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan mit hoher Reinheit und exzellenten Ausbeuten erhalten. Damit wurde ein weiterer Zugang zu 1,2,4-Oxadiazolen als Ester- und Amidbioisostere etabliert (Schema 6, Tabelle 1).



Schema 6: Selektive Reaktionsführung zum Aufbau von *O*-Acetylamidoximen und 1,2,4-Oxadiazolen.

Tabelle 1: Überführung der 4-Cyanobenzenesulfonamide in *O*-Acetylamidoxime und ihre entsprechenden 1,2,4-Oxadiazole

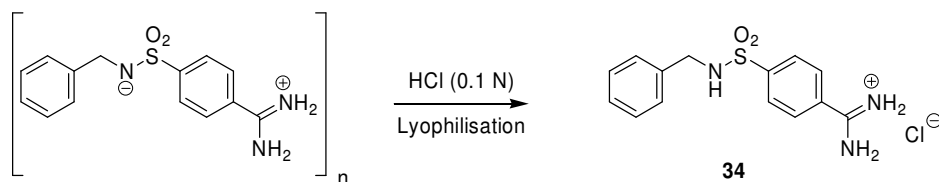
Nitril	R ¹	R ²	n	<i>O</i> -Acetyl- amidoxim	Ausbeute (%) ^{a,b}	1,2,4- Oxadiazol	Ausbeute (%) ^a
10	H	H	1	18	83	26	80
11	OMe	H	1	19	77	27	94
12	H	OMe	1	20	77	28	84
13	OMe	OMe	1	21	91	29	79
14	H	H	0	22	92	30	87
15	OMe	H	0	23	75	31	85
16	H	OMe	0	24	74	32	90
17	OMe	OMe	0	25	95	33	88

^aAusbeute nach Umkristallisation

^bDünnschichtchromatographisch wurde keine Bildung des 1,2,4-Oxadiazols beobachtet.

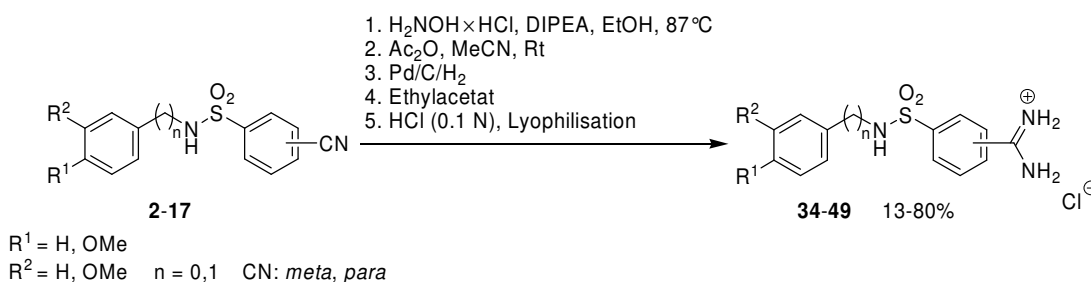
Mit dem Austausch von Essigsäure durch Acetonitril im Acetylierungsschritt stand der Weg zu den Benzamidinen nun offen. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das gesamte Rohprodukt, bestehend aus dem *O*-Acetylamidoxim, Hydroxylamin-hydrochlorid, DIPEA und Acetanhydrid wurde in Essigsäure aufgenommen^[75] und mit elementarem Wasserstoff und Palladium/Kohle reduziert. Der vollständige Umsatz konnte dünnschichtchromatographisch gezeigt werden, woraufhin die Essigsäure im Vakuum verdampft wurde. Der ölige Rückstand wurde nun aus einer ethanolischen HCl-Lösung (7 N) und absolutem Diethylether umkristallisiert.^[72] Diese Vorgehensweise führte für diesen Typ von Substanzen ausschließlich zu öligen Abscheidungen. Es gelang nur in einem Falle ein Benzamidin-hydrochlorid auf diesem Wege zu erhalten, als über drei

Wochen hinweg sukzessive Diethylether bis zur ersten Trübung zugegeben wurde. Die hohe Polarität der Benzamide machte säulenchromatographische Trennversuche, selbst unter Verwendung von Methanol mit höchster Elutionskraft, unmöglich. Umkristallisationsversuche aus Propanol oder Ethanol, zu denen die etablierten unpolaren Lösungsmittel zugegeben wurden, führten wieder zu öligen Substanzen. Die Benzamide schieden sich bei diesen Umkristallisationsmethoden auch ölig ab, wenn die Hilfsbasen auf der Stufe der *O*-Acetylamidoxime chromatographisch abgetrennt wurden. Eine weitere Methode war die Umkristallisation aus Ethylacetat/Essigsäure. Zu dem öligen Rückstand wurde Ethylacetat gegeben und in der Hitze sollte Essigsäure gerade bis zum Erreichen einer Lösung zugesetzt werden. Allerdings fiel nach Zugabe von Ethylacetat zu den meisten Substanzen ein voluminöser weißer Niederschlag aus. Das ^{13}C NMR-Spektrum zeigte die für das Benzamidin **34** erwarteten Resonanzen, aber im ^1H NMR fehlten die Signale für die Amidinwasserstoffe und die des Sulfonamid-Protons. Möglicherweise fielen die Benzamide als Zwitterionen aus, weshalb keine Sulfonamidprotonen detektiert werden konnten. Wahrscheinlich bildeten die Zwitterionen aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen höhere Agglomerate verschiedener räumlicher Anordnung und Größe, was zur Folge hatte, dass die Amidinprotonen keine exakte chemische Verschiebung mehr besaßen und sich deshalb kaum von der Basislinie des NMR-Spektrums abhoben. Das Benzamidin **34** konnte mit allen zu erwartenden Signalen nach Lyophilisation aus wässriger Salzsäure (0.1 N) in reiner Form erhalten werden, was die obige Annahme von Zwitterionen zu stützen schien (Schema 7).



Schema 7: Überführung höherer zwitterionischer Agglomerate in ihre Monomere.

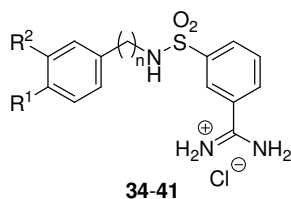
Da einige der Amidine **35–49** nach Zugabe von Ethylacetat ölig ausfielen, wurde die Fällung mit getrocknetem Ethylacetat wiederholt und führte daraufhin zum Erfolg. Möglicherweise störten Wasser oder generell Hydroxylgruppen-haltige Lösungsmittel die Verfestigung. Aus diesem Grunde misslangen offensichtlich auch die zahlreichen Umkristallisationsversuche aus alkoholischen Lösungen. Weitere Experimente bestätigten dennoch die Notwendigkeit die *O*-Acetylamidoxime säulenchromatographisch von den Hilfsbasen abzutrennen. Sie legten weiterhin nahe, zur Fällung das getrocknete Ethylacetat auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu kühlen, da dies, vermutlich durch die damit verbundene verlangsamte Fällung, Benzamidine in höherer Reinheit lieferte.



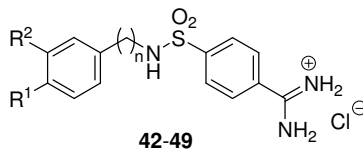
Schema 8: Synthese und Aufarbeitung von Benzamidinen.

Diese Vorgehensweise wurde damit zu einer leistungsstarken Reinigungsmethode für Benzamidine, die für andere Substanzen dieser Arbeit nur leicht modifiziert werden musste. Mit der entwickelten selektiven Reaktionsführung, konnten Benzamidine nun ohne Reinigung und Charakterisierung der Amidoxime und *O*-Acetylamidoxime synthetisiert werden. Die K_i -Werte der Substanzen **34–49** sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Enzymkinetische Daten der Benzamidine 34–49



Nu.	R ¹	R ²	n	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
34	H	H	1	36	100	k.H.
35	OMe	H	1	44	250	k.H.
36	H	OMe	1	55	170	k.H.
37	OMe	OMe	1	34	k.H.	k.H.
38	H	H	0	49	160	k.H.
39	OMe	H	0	44	71	k.H.
40	H	OMe	0	45	170	k.H.
41	OMe	OMe	0	50	120	k.H.



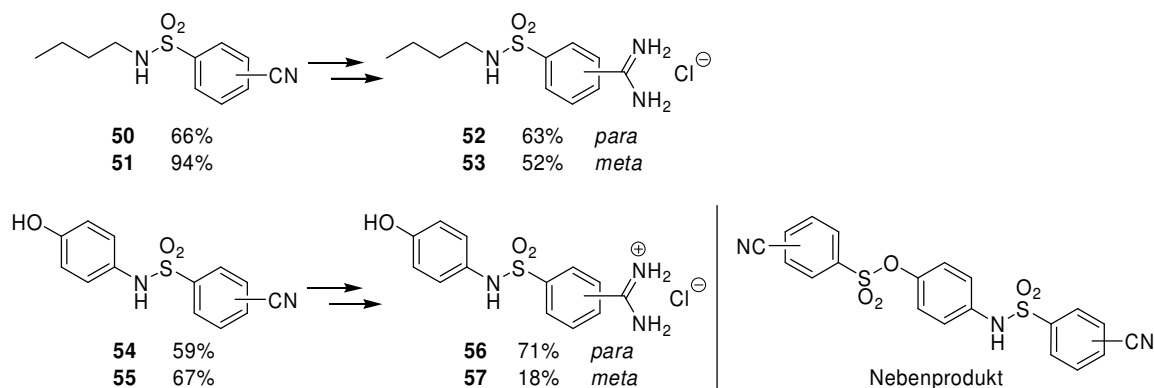
42	H	H	1	22	230	k.H.
43	OMe	H	1	16	k.H.	k.H.
44	H	OMe	1	20	220	k.H.
45	OMe	OMe	1	20	k.H.	k.H.
46	H	H	0	k.H.	k.H.	88
47	OMe	H	0	140	k.H.	k.H.
48	H	OMe	0	k.H.	k.H.	k.H.
49	OMe	OMe	0	150	k.H.	k.H.

^ak.H.: keine Hemmung bei berechneten Werten $\text{IC}_{50} > 500 \mu\text{M}$. Alle Standardfehler waren kleiner 10%. IC_{50} -Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug $40 \mu\text{M}$. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

In unserem Arbeitskreis wurden die Benzamidine **34–49**, und auch die folgenden in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen, mittels eines fluoreszenzbasierten Assays *in vitro* unter Verwendung von AMC-Substraten an Trypsin, Thrombin und Matriptase-2 bei einem pH-Wert von 8.0 getestet. Für die stark basischen Benzamidin-Substrukturen werden pK_s -Werte von 12.4 für das protonierte Benzamidin von Dabigatran^[130] oder ein

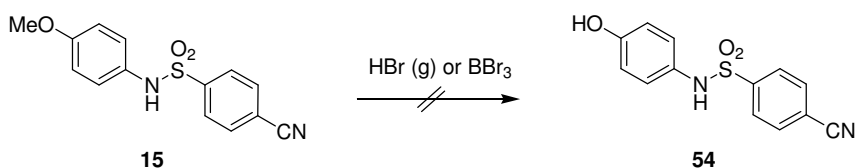
$pK_S = 11.6$ für das Benzamidiniumkation^[131] angegeben. Die Basizität von *para*-substituierten Benzamidiniumionen wird durch elektronenschiebende Gruppen, wie das 4-Hydroxyderivat ($pK_S = 12.7$) zeigt, erhöht.^[132] Dementsprechend fällt der pK_S durch die Substitution des *para*-ständigen Wasserstoffs des Benzamidiniumkations durch eine elektronenziehende Nitrogruppe auf einen Wert von 10.1 ab.^[132] Alle pK_S -Literaturwerte wurden dabei in Wasser bestimmt. Von der mit der Absenkung der Elektronendichte verbundenen Erniedrigung der Basizität sind wegen des mesomeren Effektes die *para*-substituierten Benzamidine stärker als die *meta*-substituierten Vertreter betroffen. Wie die Nitrogruppe erniedrigt der Sulfonamid-Substituent der Benzamide **34–49** aufgrund seiner elektronenziehenden Eigenschaften die Basizität der Benzamide, und dabei in besonderem Maße die der Substanzen mit dem 4-Sulfamoylbenzamidin-Gerüst **42–49**. Da Nitrogruppen, verglichen mit Sulfonamid-Strukturen, die Elektronendichte von Aromaten stärker verringern, kann davon ausgegangen werden, dass die Benzamide **34–49** einen pK_S -Wert von > 10.1 haben. Dies bedeutet, dass alle Benzamide eines Sulfamoylbenzamidin-Gerüsts unter *in vitro* Bedingungen bei einem pH von 8.0 annähernd vollständig protoniert vorliegen.

Alle Substanzen mit Ausnahme von **46–49** zeigten ein vergleichbares Hemmpotential gegenüber Trypsin, viele erlitten gegenüber Thrombin einen etwa 4-5-fachen Affinitätsverlust. Thrombin wurde durch Substanzen mit dem Amidin-Rest in *meta*-Position etwas stärker gehemmt. Für Matriptase-2 wurde das anilinische Sulfonamid-Derivat **46** mit einer schwachen Affinität von $K_i = 88 \mu\text{M}$ gefunden. Die Beurteilung dieses Wertes konnte zunächst nicht vergleichend vollzogen werden. Auf der Suche nach Hemmstoffen für Matriptase-2 wurden mit **52** und **53** weitere Benzamide hergestellt, die kein aromatisches System, sondern einen aliphatischen Rest beinhalten. Zum anderen wurden die Amidine **56** und **57** synthetisiert, welche am Phenylring eine phenolische Hydroxylgruppe tragen.



Schema 9: Benzamidine mit Alkylgruppen und phenolischen Substituenten.

Die *N*-Butylbenzensulfonamide **50** und **51**, sowie die entsprechenden Benzamidine **52** und **53** konnten analog der oben beschriebenen Methode synthetisiert werden. Bei der Darstellung der phenolischen Nitrile **54** und **55** kam es zur Bildung eines Nebenproduktes, welches säulenchromatographisch vom gewünschten Sulfonamid abgetrennt und NMR-spektroskopisch als der in Schema 9 abgebildete Sulfonsäureester identifiziert wurde. Diese Nebenreaktion konnte selbst durch Kühlung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht vollständig zurückgedrängt werden. Um die Bildung des Sulfonsäureesters zu umgehen wurden Experimente unternommen, auf der Stufe des Nitrils **15**, die Methoxygruppe mit HBr(g) oder BBr_3 in wasserfreiem DCM zu spalten. Diese beiden etablierten Methoden zur Spaltung von Methoxygruppen führten bei dem Sulfonamid-basierten Nitril **15** zu erheblichen Zersetzungsreaktionen, woraufhin die Optimierungsversuche eingestellt wurden und der Sulfonsäureester weiterhin säulenchromatographisch abgetrennt wurde (Schema 10).



Schema 10: Versuche zur Etherspaltung des Nitrils **15**.

Für den Aufbau der Benzamide aus den Nitrilen **54** und **55** musste der Acetylierungsschritt modifiziert werden, da die phenolischen Hydroxylfunktionen ebenfalls acetyliert wurden. Zuerst wurden die Hilfsbasen auf der Stufe der Amidoxime säulenchromatographisch mit hoher Elutionskraft für das Amidoxim ($0.7 < R_f < 0.9$) abgetrennt, welche möglicherweise die Reaktivität des Amidoxims durch Deprotonierung erhöhen. Da nun immer noch die unerwünschte Acetylierung stattfand, wurde Acetanhydrid nicht mehr im dreifachen Überschuss, sondern äquimolar zugegeben und führte schließlich zur selektiven Acetylierung des Amidoxims. Die Benzamide **56** und **57** wurden nun nach der eingangs beschriebenen Reinigungsmethode hergestellt. In Tabelle 3 sind die Inhibitionskonstanten gegenüber Trypsin, Thrombin und Matriptase-2 aufgeführt.

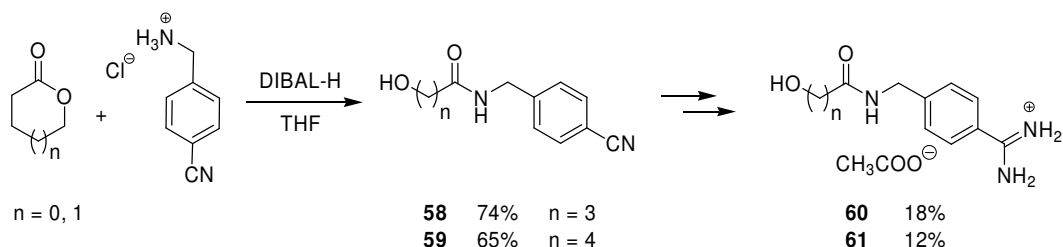
Tabelle 3: Enzymkinetische Daten der Benzamide 52, 53 und 56, 57: Einfluss aliphatischer und phenolischer Gruppen

Nu.	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
52	26	160	k.H.
53	79	290	k.H.
56	160	k.H.	86
57	66	k.H.	220

^ak.H.: keine Hemmung bei berechneten Werten $\text{IC}_{50} > 500 \mu\text{M}$. Alle Standardfehler waren kleiner 10%. IC_{50} -Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug $40 \mu\text{M}$. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

Bezüglich der drei untersuchten Enzyme ähnelten die Daten der Benzamide **52**, **53** und **56**, **57** (Tabelle 3) denen der Benzamide **34–49** (Tabelle 2) Die aliphatischen Derivate **52** und **53** hemmten Thrombin leicht, die phenolischen Vertreter **56** und **57** waren an Thrombin inaktiv. Umgekehrt hemmten die phenolischen Benzamide **56** und **57** Matriptase-2 im oberen mikromolaren Bereich und verhielten sich damit anders, als die an Matriptase-2 wirkungslosen Analoga **39** und **47**. Also schien eine gewisse Präferenz für phenolische Aromaten vorzuliegen. Die Benzamide **52** und **53** mit aliphatischen Ketten wurden von Thrombin gebunden, nicht aber von Matriptase-2.

Im Zuge einer weiteren strukturellen Modifizierung wurde die Anknüpfung des Benzamidin-Bausteins variiert. An Stelle des Sulfamoylbenzamidin-Restes sollte durch Verwendung von 4-Cyanobenzylamin eine flexiblere Amidinobenzylamin-Gruppe in P1-Position eingeführt werden. Die Substanzen wurden mit einer Hydroxyalkylkette versehen, welche zusätzlich als Wasserstoffbrückendonator fungieren kann (Schema 11). Der geringen Reaktivität von Lactonen gegenüber Aminen konnte entgegengewirkt werden, wenn die Amine mit DIBAL-H aktiviert werden.^[133] Diese Bedingungen konnten für 4-Cyanobenzylamin (Schema 11) angewendet werden, wodurch γ -Butyro- und δ -Valerolacton erfolgreich zu den Nitrilen **58** und **59** geöffnet werden konnten. Die korrespondierenden Benzamide wurden analog der für die hydroxysubstituierten Amidine **56** und **57** gefundenen Bedingungen synthetisiert.



Schema 11: Variation der P1-Position.

Allerdings gelang es nicht, **60** und **61** durch Gefriertrocknung in ihre Hydrochloride zu überführen, da sie nicht fest wurden. Es stellte sich aber heraus, dass die Benzamidine **60** und **61** nicht als Zwitterionen, sondern als Acetate ausgefallen waren und demzufolge keine Lyophilisation durchgeführt werden musste. Ihre Affinität zu Trypsin, Thrombin und Matriptase 2 gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Enzymkinetische Daten der Amidinobenzylamin-Derivate 60 und 61

Nu.	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
60	5.4	170	120
61	5.2	110	k.H.

^ak.H.: keine Hemmung bei berechneten Werten $\text{IC}_{50} > 500 \mu\text{M}$. Alle Standardfehler waren kleiner 10%. IC_{50} -Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug $40 \mu\text{M}$. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel 'Enzymkinetische Assays' angegeben.

Benzamidin **60**, mit der kurzen Hydroxyalkylkette war mit einem K_i -Wert von $120 \mu\text{M}$ an Matriptase-2 schwach aktiv, wohingegen **61** wirkungslos blieb. Dieses Ergebnis ließ an dieser Stelle keinen Schluss zu, welche der beiden Benzamidin-Substrukturen geeigneter ist. Auf die Wirkung von Amidin **60** wurde an späterer Stelle bei der Entwicklung von Bisbenzamidinen Bezug genommen und auf 4-Cyanobenzylamin als Synthesebaustein zurückgegriffen.

Es konnte vorerst keine Aussage über das Potential von Sulfamoylbenzamidinen als P1-Substituenten in Bezug auf Matriptase-2 getroffen werden, da zu wenige Daten zugrunde gelegt werden konnten. Die Ergebnisse an Thrombin veranlassten uns aber dazu, mit 3- und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid zum Aufbau von neuen Benzamidinen fortzufahren.

Es wurden Substanzen angestrebt, welche durch eine weitere alternierende Amidfunktion die Affinität zu Matriptase-2 durch zusätzliche Wasserstoffbrücken erhöhen sollten. Am dem Benzamidin gegenüberliegenden Teil der Moleküle sollten starke Ankerpunkte untergebracht werden, die hydrophobe Wechselwirkungen eingehen oder Salzbrücken aufbauen können (Abbildung 4). Mit einer erweiterten Serie von Benzamidinen sollte es dann gelingen, Einblicke in die Bindungsmodi von Matriptase-2 zu erhalten.

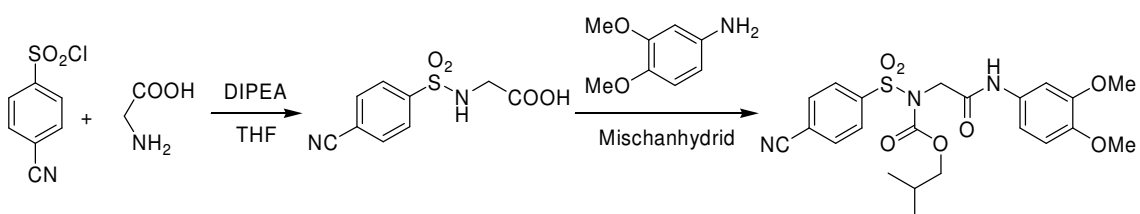


Abbildung 4: Konzeption zur Herstellung linkerverknüpfter Protease-Hemmstoffe.

Zu hydrophoben Wechselwirkung zählen in erster Linie van-der-Waals-Kräfte, Kräfte die unpolare Substanzen zusammenhalten und deren Stärke mit physikalischen Eigenschaften wie Dichte, Siede- und Schmelzpunkt wächst.^[134] Sie sind zwischen Alkylgruppen oder zwischen Alkylgruppen und Arylresten zu finden. Zwischen zwei aromatischen Systemen werden die van der Waals-Kräfte um weitaus stärkere π - π -Wechselwirkungen ergänzt, bei denen die Aromaten entweder parallel oder senkrecht zueinander stehen können.^[135] Sie sind damit orientierungsabhängig, was für einen Inhibitor, der mit einem Aromaten des Enzyms in Kontakt treten soll, eine bestimmte Konformation für die Ausbildung einer starken π - π -Wechselwirkung voraussetzt. Aus diesem Grunde sollte mit einem konstant gehaltenen aromatischen System zuerst nach einem passenden Grundgerüst gesucht werden, woraufhin dann der elektronische Zustand des Aromaten durch die Einführung elektronenziehender oder -schiebender Gruppen variiert werden kann.

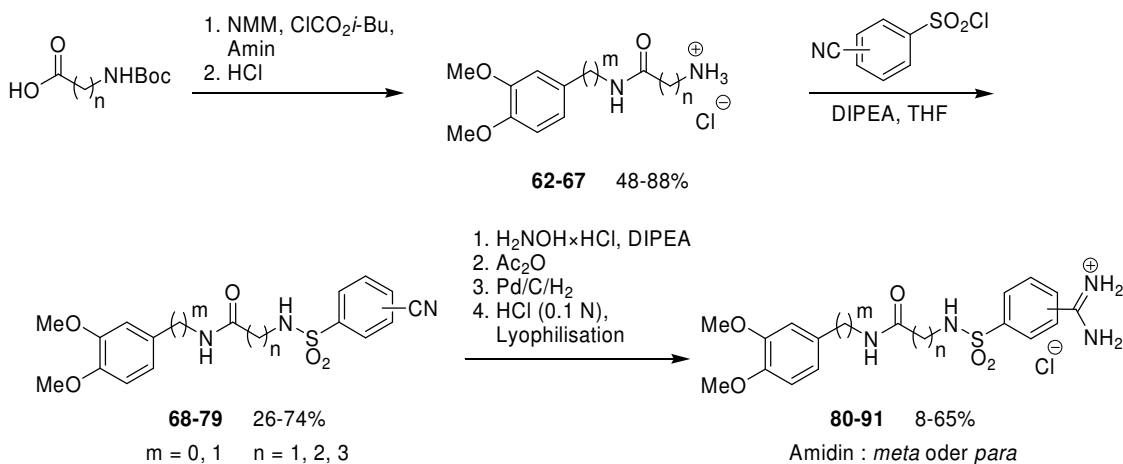
Für dieses Projekt sollten sowohl das rigidere 3,4-Dimethoxyanilin als auch das konformationsvariablere 3,4-Dimethoxybenzylamin als aromatische Systeme mit Glycin, β -Alanin und γ -Aminobuttersäure als Linker verknüpft werden und am anderen Ende schließlich, nach Einführung von 3- und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid, das Benzamidin aufgebaut werden. Ein erstes Experiment, bei dem 4-Cyanobenzensulfonylchlorid und Glycin in Anlehnung an die früheren Sulfonylierungsreaktionen in DCM in Gegenwart

von Pyridin umgesetzt werden sollten, zeigte aufgrund der mangelnden Löslichkeit von Glycin keinen Umsatz. Nachdem der Wechsel des Lösungsmittels zu THF ebenfalls nicht zum Erfolg führte, gelang schließlich durch Verwendung der stärkeren Base DIPEA die Bildung des Sulfonamids (Schema 12). Der Aufbau des Amids aus 3,4-Dimethoxyanilin und der freien Säure nach der Mischanhydrid-Methode unter Verwendung von Chlorameisensäureisobutylester wurde zwar beobachtet, aber das Sulfonamid wurde ebenfalls carbamoyliert und als Hauptprodukt isoliert (Schema 12). Dieses wird nicht im experimentellen Teil aufgeführt.



Schema 12: Bildung und Umsetzung eines Glycin-Sulfonamids.

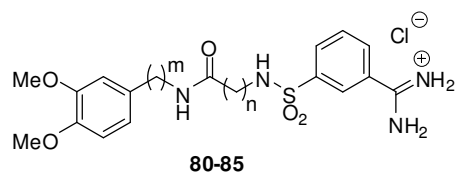
Da das Sulfonamid für die Mischanhydrid-Bedingungen zu reaktiv zu sein schien, wurde die Synthesestrategie in der Weise verändert, dass zunächst das Amid geknüpft und erst danach das Sulfonamid aufgebaut wurde (Schema 13).



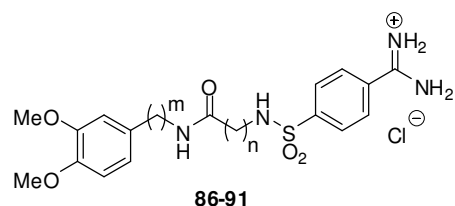
Schema 13: Syntheseroute zu Benzamidinen mit hydrophobem Strukturteil.

Dazu wurden die Boc-geschützten Aminosäuren verwendet, die mit den methoxy-substituierten Aminen verknüpft und ohne Isolierung der Zwischenstufe mit gasförmigem Chlorwasserstoff zu den Amin-hydrochloriden **62–67** gespalten wurden. Die Sulfonylierung wurde weiterhin in THF in Gegenwart von DIPEA durchgeführt, und die resultierenden Sulfonamide **68–79** wurden in analoger Weise wie die ersten Amidine dieses Projektes zu den Benzamidinen **80–91** umgesetzt. Die dort beschriebene Fällung gelang nicht mehr, da die öligen Rückstände nach Zugabe von kaltem getrockneten Ethylacetat ölig blieben. Versuche, sie durch Hitze teilweise anzulösen, um so die Fällung zu initiieren, misslangen. Die Rückstände in wenig Essigsäure zu lösen und dann in getrocknetes, -20 °C kaltes Ethylacetat zu tropfen führte ebenfalls zu öligen Abscheidungen. Schnelles Einspritzen in Ethylacetat hingegen ergab metastabile Lösungen, welche selbst über Nacht unter Rühren stabil blieben. Sie können unter anderem zerstört werden, indem die physikalischen Eigenschaften der Amidin-Salze verändert werden. Ein Anionenaustausch durch die Einleitung gasförmigen Chlorwasserstoffs ergab die gewünschte Fällung. Es wurde dennoch aus HCl (0.1 N) lyophilisiert um feste, nicht lösliche Rückstände, wie Palladium/Kohle, abtrennen zu können. Tabelle 5 zeigt die enzymkinetischen Daten der Benzamidine **80–91**.

Vergleicht man die Werte mit denen der Benzamidine **34–49** erkennt man eine deutliche Affinitätszunahme für alle drei Enzyme. Trypsin und Thrombin wurden durchschnittlich um einen Faktor 5 besser inhibiert. Die für die linkerfreien Benzamidine **42–49** aufgezeigte ungünstige *para*-Stellung für eine Hemmung von Thrombin, konnte durch die Substanzen **86–91** erneut gefunden werden (Tabelle 5). Deren Inhibitionskonstanten wurden weiterhin von denen der *meta*-substituierten Benzamidine **80–85** übertroffen.

Tabelle 5: Enzymkinetische Daten von Benzamidinen 80-91 mit hydrophobem Strukturteil

Nu.	m	n	n+m	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
80	0	1	1	6.4	16	82
81	0	2	2	14	32	130
82	1	1	2	4.8	12	160
83	0	3	3	17	83	k.H.
84	1	2	3	16	28	190
85	1	3	4	33	60	k.H.



86	0	1	1	11	250	120
87	0	2	2	14	190	k.H.
88	1	1	2	52	170	k.H.
89	0	3	3	20	k.H.	k.H.
90	1	2	3	27	180	k.H.
91	1	3	4	30	k.H.	k.H.

^ak.H.: keine Hemmung bei berechneten Werten $\text{IC}_{50} > 500 \mu\text{M}$. Alle Standardfehler waren kleiner 10%. IC_{50} -Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug $40 \mu\text{M}$. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel 'Enzymkinetische Assays' angegeben.

Bis auf einen Vertreter (**86**) waren alle Sulfamoylbenzamidine der *para*-Reihe (**86–91**) an Matriptase-2 wirkungslos, was für Matriptase-2, ähnlich wie für Thrombin, auf eine stärkere Wechselwirkung mit Substanzen mit dem 3-Sulfamoylbenzamidin-Gerüst hindeutete.

Als eine mögliche Ursache für den signifikanten Aktivitätsverlust der *para*-substituierten Benzamide an Matriptase-2 war ein Unterschied der pK_S -Werte der Sulfamoylbenzamide denkbar. Unter Betrachtung der mesomeren Grenzstrukturen ist eine verringerte Elektronendichte in der *para*-, nicht aber in der *meta*-Position zu dem Sulfamoylsubstituenten formulierbar. Sänke der pK_S -Wert auf einen Wert nahe des pH-Wertes des Assays (pH = 8.0) ab, lägen nicht alle 4-Sulfamoylbenzamide protoniert vor, weshalb nicht alle in die S1-Tasche von Matriptase-2 binden könnten und somit geringere Inhibitionskonstanten gemessen würden. Es wurden daher die pK_S -Werte der Benzamide **85** und **91** bestimmt und verglichen. Da die Titration nur in wasserfreiem Pyridin (0.05 M) mit einem ethanolischen NaOEt-Titer (0.1 M) durchgeführt werden konnte, wurde der pK_S -Wert von Benzamidin-hydrochlorid, wovon ein pK_S -Wert in Wasser von 11.6 beschrieben wurde,^[131] unter gleichen Bedingungen bestimmt. Damit konnten die pK_S -Werte der Sulfamoylbenzamide **85** und **91** im wässrigen System des Assays abgeschätzt werden. Die Titrationskurven sind in Abbildung 5 dargestellt.

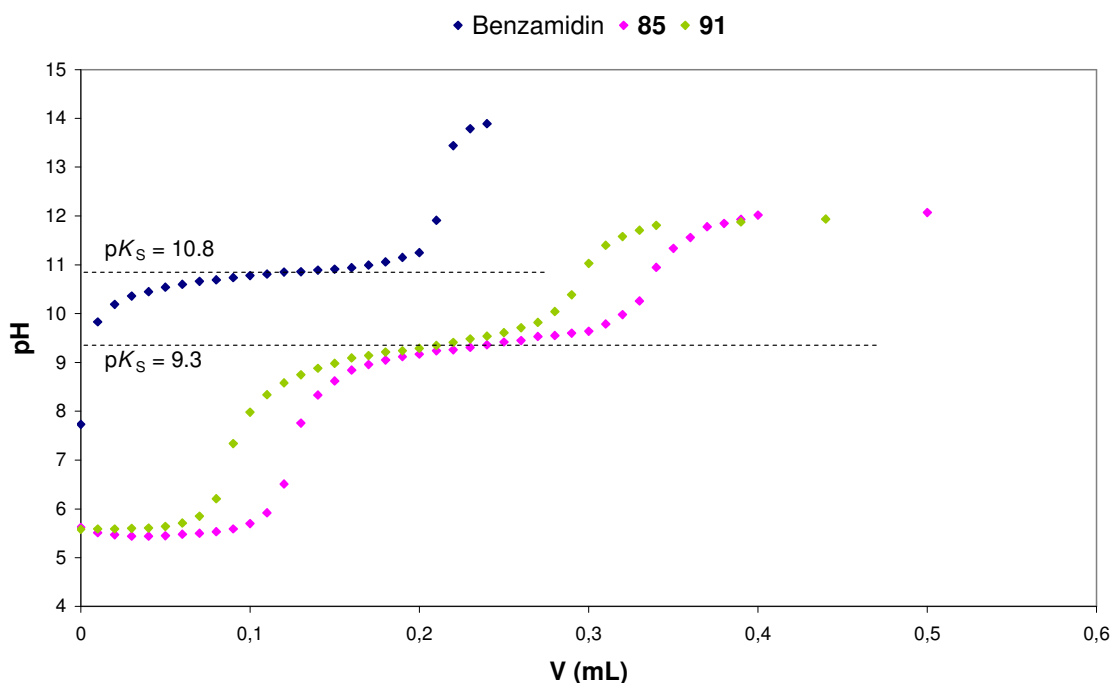
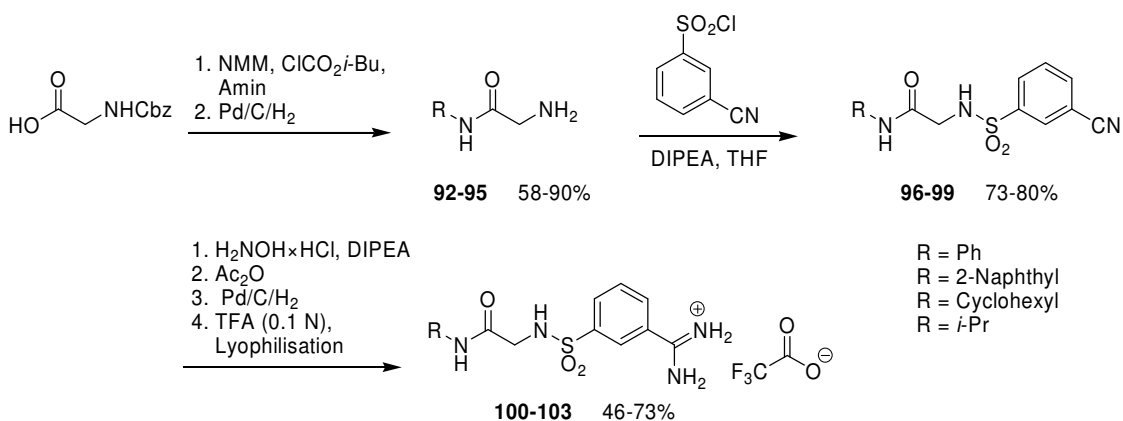


Abbildung 5: Bestimmung der pK_S -Werte von **85**, **91** und Benzamidin in wasserfreiem Pyridin (0.05 M) und einem ethanolischen NaOEt-Titer (0.1 M).

Der pK_S -Wert von Benzamidin-hydrochlorid wurde in Pyridin zu 10.8 (Abbildung 5) bestimmt und lag damit um 0.8 Einheiten unter dem des in Wasser bestimmten pK_S -Wertes. Dem Elektronenzug des Sulfonamids Rechnung tragend ergaben die Titrationskurven der Sulfamoylbenzamide **85** und **91** in Abbildung 5 erwartungsgemäß zwar niedrigere, aber überraschenderweise gleiche pK_S -Werte von 9.3. Nimmt man nun für die Benzamide **85** und **91** auch einen um etwa 0.8 Einheiten höheren pK_S -Wert in Wasser an, erreicht man, wie eingangs postuliert, einen ungefähren pK_S -Wert von 10.1 im wässrigen Milieu. Damit konnte gezeigt werden, dass alle Sulfamoylbenzamide *in vitro* protoniert vorliegen, und dass der Aktivitätsverlust der *para*-substituierten Benzamide nicht auf einen niedrigeren pK_S -Wert zurückzuführen ist.

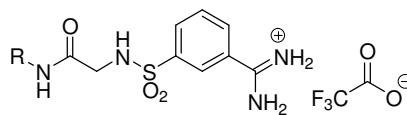
Unter den 3-Sulfamoylbenzaminen waren die Amidine **83** und **85**, welche gegenüber Thrombin in dieser Reihe ebenfalls die geringsten Aktivitäten zeigten, wirkungslos. Die anderen vier Vertreter der *meta*-Reihe hemmten Matriptase-2 im mittleren mikromolaren Bereich. Dies veranlasste uns, die Strategie, die Substanzen zu vergrößern und mit variablen Linkern die P1-Gruppe von einer zweiten Ankergruppe zu distanzieren, beizubehalten. Die Benzamide **80–82** und **84** zeigten etwa gleiche Aktivitäten gegenüber Matriptase-2, jedoch war **84** der einzige Vertreter mit einer Methylengruppenanzahl von $n+m > 2$. Wie **81** trägt **84** aber einen β -Alanin-Linker.

An dieser Stelle konnte nicht beurteilt werden, welches der neuen Strukturelemente für den Aktivitätszuwachs verantwortlich war. Das Amid könnte als potentieller Gegenpart für eine Wasserstoffbrücke dienen und der Aromat könnte einen hydrophoben Bereich adressieren. Würde der hydrophobe Anteil des aktivsten Inhibitors **80** jedoch geeignet modifiziert, könnte man auf bestimmte Bindungsmodi zurückschließen.



Schema 14: Synthese von Benzamidinen mit verändertem hydrophoben Strukturteil.

Um Inhibitor **80** zu derivatisieren wurde Cbz-Glycin nach der Mischanhydrid-Methode mit 2-Naphthylamin, Anilin, Cyclohexylamin und Isopropylamin umgesetzt. Das dabei entstandene Isobutylcarbammat des Amins, welches aus der Reaktion des Amins mit dem Carbonat des gemischten Anhydrids hervorgeht, wurde säulenchromatographisch abgetrennt, und die Amine **92–95** wurden ohne Charakterisierung der Cbz-geschützten Amide nach reduktiver Abspaltung der Schutzgruppe in reiner Form erhalten. Die Amidine **100–103** wurden aus den Nitrilen **96–99** mit Hydroxylamin-hydrochlorid, Acetanhydrid und abschließender Reduktion mit Wasserstoff und Palladium/Kohle synthetisiert. Nach Filtration und Entfernung der Essigsäure konnten die Substanzen wieder gefällt werden, indem getrocknetes und gekühltes Ethylacetat zu dem zurückgebliebenen Öl gegeben wurde. Die Feststoffe wurden jedoch durch Lyophilisation aus Trifluoressigsäure (0.1 N) in die korrespondierenden Trifluoracetate **100–103** überführt, da die Trifluoracetate einen feineren und voluminöseren Feststoff ergaben (Schema 14).

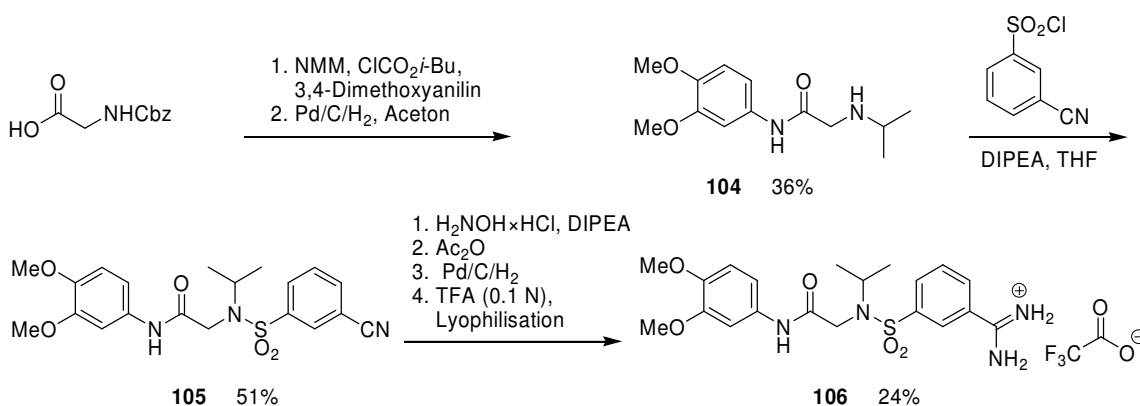
Tabelle 6: Enzymkinetische Daten der Benzamide 80, 100-103 mit verändertem hydrophoben Strukturteil**80, 100-103**

Nu.	R	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
80	3,4-(OMe) ₂ -Ph	6.4	16	82
100	Ph	11	18	65
101	2-Naphthyl	5.6	4.0	50
102	Cyclohexyl	13	7.6	64
103	<i>i</i> -Pr	15	13	150

^aAlle Standardfehler waren kleiner 10%. IC₅₀-Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug 40 μM . Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

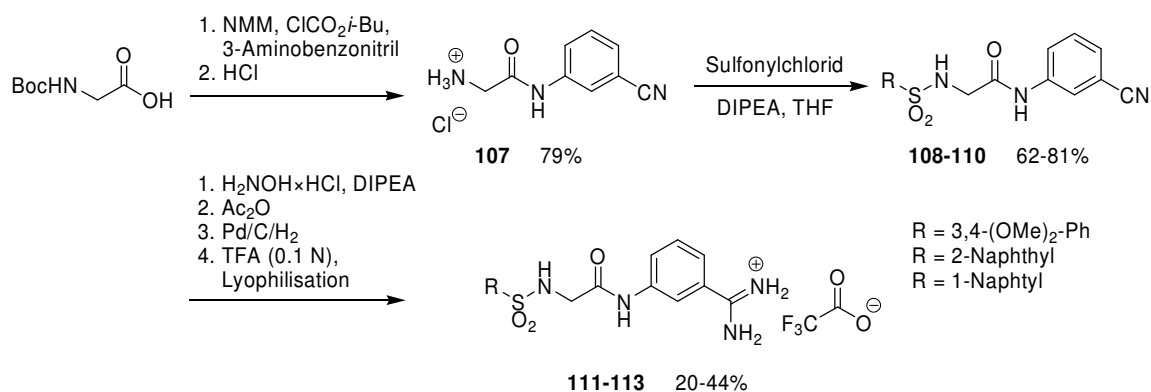
Die in Tabelle 6 aufgestellten K_i -Werte zeigen auf den ersten Blick keine besonderen Veränderungen im Vergleich zu denen von Inhibitor **80**. Sowohl die Verringerung der Elektronendichte im Phenylderivat **100**, als auch die Erweiterung des aromatischen Systems im 2-Naphthylderivat **101** ergab annähernd gleiche Aktivitäten. Sogar nach Austausch des Phenylrings durch einen aliphatischen Cyclohexylring in Benzamidin **102** konnten weder Affinitätszuwächse noch -abnahmen beobachtet werden. Der Aromat in **80** und **100** würde demnach keine π - π -Wechselwirkungen mit Matriptase-2 aufbauen. Inhibitor **103**, mit einem kleinen aliphatischen Isopropylrest, verlor jedoch an Affinität zu Matriptase-2, was auf schwache van der Waals-Wechselwirkungen hinwies. Der Affinitätszuwachs bei **80**, **100-103**, verglichen mit den Benzamidinen **34-49**, schien größtenteils auf die eingeführte CONH-Einheit zurückzugehen.

Im Folgenden werden Benzamide vorgestellt, die mit **80** direkt vergleichbar sind und mit denen Aussagen über die Beschaffenheit der peptidomimetischen Kette der Inhibitoren getroffen werden sollten. Sie unterschieden sich zum einen darin, dass in Substanz **106** die Wasserstoffbrücken-donierenden Eigenschaften des Sulfonamids durch Alkylierung ausgeschaltet wurden. In den Benzamiden **111–113** wurde zum anderen die gesamte Kette invertiert, aber in der Weise, dass sie weiterhin Donoren und Akzeptoren in alternierender Reihenfolge aufweist.



Schema 15: Herstellung eines *N*-alkylierten Sulfonamids.

Der Weg zu dem Amin **104** führte wiederum über das Mischanhydrid-Verfahren und anschließend über die reduktive Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe in Gegenwart von Aceton. In dieser Mehrstufen-Eintopf-Variante einer reduktiven Alkylierung reagierte Aceton mit dem im ersten Schritt gebildeten primären Amin zu dem entsprechenden Imin, welches anschließend zu dem sekundären Amin **104** reduziert wird. Der Aufbau und die Reinigung des Amidins **106** erfolgte aus dem Sulfonamid **105** in analoger Weise wie bei den Amidinen **100–103** (Schema 15).



Schema 16: Herstellung von Benzamidinen mit invertierter peptidomimetischer Kette.

Die invertierten Benzamide **111–113** wurden ausgehend von Boc-Glycin nach der Mischanhydrid-Methode mit 3-Aminobenzonitril verknüpft und anschließend mit gasförmigem Chlorwasserstoff zu dem Amin-hydrochlorid **107** entschützt. Die Umsetzung zu den Sulfonamiden **108–110** erfolgte in Gegenwart von DIPEA als Base mit 3,4-Dimethoxybenzensulfonylchlorid, arbeitskreisintern von Matthias Mertens synthetisiert, sowie 1- und 2-Naphthylsulfonylchlorid. Daraufhin wurden die Produkte **111-113** nach der für die Benzamide **100–103** beschriebenen Vorgehensweise als Trifluoracetate erhalten (Schema 16).

Tabelle 7: Untersuchung der peptidomimetischen Kette (Teil 1)

Nu.	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
80	6.4	16	82
106	1.4	23	40

^aAlle Standardfehler waren kleiner 10%. IC₅₀-Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug 40 μM . Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

Der Verlust der Wasserstoffbrücken-donierenden Fähigkeiten bei Inhibitor **106** schien bei Trypsin sogar fördernd für seine Hemmaktivität zu sein, was möglicherweise in einer hydrophoben Interaktion am Eingang seiner S1-Tasche liegt (Tabelle 7). Bei Thrombin und Matriptase-2 führte die Alkylierung des Sulfonamids nicht zu deutlichen Veränderungen der Aktivität.

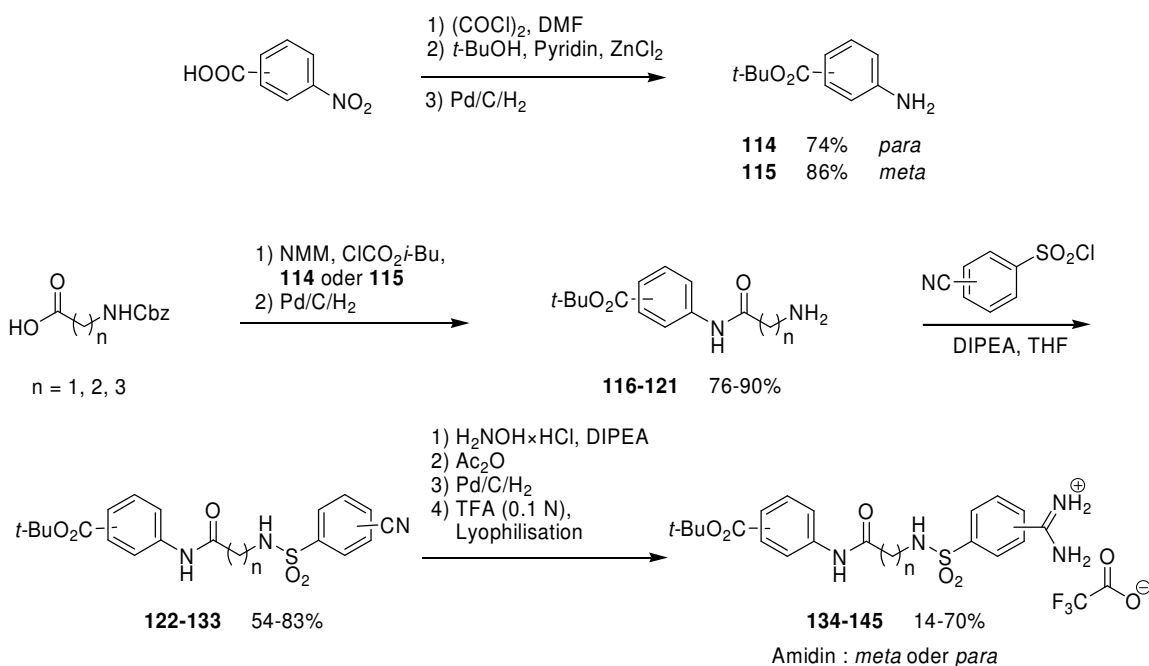
Tabelle 8: Untersuchung der peptidomimetischen Kette (Teil 2)

		80, 101	111-113	
Nu.	R	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
80	3,4-(OMe) ₂ -Ph	6.4	16	82
101	2-Naphthyl	5.6	4.0	50
111	3,4-(OMe) ₂ -Ph	33	11	200
112	2-Naphthyl	30	8.5	160
113	1-Naphthyl	19	5.8	160

^aAlle Standardfehler waren kleiner 10%. IC₅₀-Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug 40 μM . Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

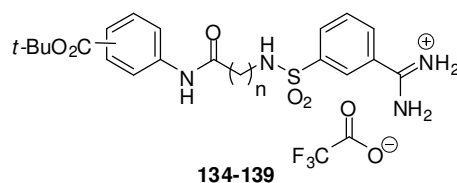
Stellte man die invertierten Benzamide **111** und **112** ihren Analoga **80** und **101** gegenüber, war ein leichter Aktivitätsverlust für Matriptase-2 festzustellen. Im Besonderen wurde Matriptase-2 vom 2-Naphthylderivat **101** um den Faktor 3 besser gehemmt als von dem invertierten 2-naphthylsubstituierten Benzamidin **112**. Offensichtlich schien die nicht-invertierte peptidomimetische Kette einen günstigeren Einfluss auf die Hemmung von Matriptase-2 haben.

Fasst man die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen an Matriptase-2 zusammen, so konnte gezeigt werden, dass die bislang entwickelten Inhibitoren keine für die Affinität wesentlichen π - π -Wechselwirkungen mit Matriptase-2 ausbilden und van der Waals-Kräfte keine tragende Rolle zu spielen scheinen. Die Verwendung von γ -Aminobuttersäure als Linker führte zu vollständigem Aktivitätsverlust, wohingegen β -Alanin- und Glycin-Linker Inhibitoren im mittleren mikromolaren Bereich ergaben. Der Verlust der Wasserstoffbrücken-donierenden Eigenschaften der Sulfonamid-Struktur im Benzamidin **80** führte zu keiner Veränderung der inhibitorischen Aktivität. Nach Invertierung der peptidomimetischen Kette wurde eine Abnahme der Hemmung von Matriptase-2 beobachtet. Somit konnte die Strategie 3- und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid als Primärbausteine für die Entwicklung von Inhibitoren für Matriptase-2 zu verwenden untermauert werden. Alle folgenden Hemmstoffe tragen demnach das 3- und 4-Sulfamoylbenzamidin-Gerüst und Glycin, β -Alanin und γ -Aminobuttersäure als Linker. Als nächstem Diversitätspunkt wurden Wasserstoffbrücken-akzeptierende Esterstrukturen eingeführt und bezüglich ihres Einflusses auf ihre enzymhemmenden Eigenschaften untersucht. Dazu wurden die in Schema 17 dargestellten anilinischen Ester **114** und **115** aus 3- und 4-Nitrobenzoesäure synthetisiert. Die Nitrobenzoesäuren wurden mit Oxalylchlorid in ihre Säurechloride überführt, danach mit *tert*-Butanol verestert und schließlich wurden die Nitrogruppen mit Wasserstoff und Palladium/Kohle zu Aminogruppen reduziert.

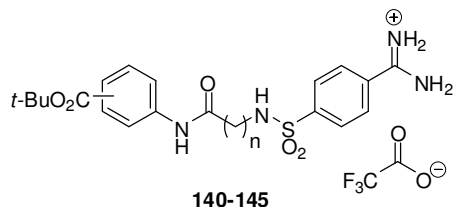


Schema 17: Aufbau von Benzamidinen mit *tert*-Butylestern.

Die Aniline **114** und **115** und Cbz-geschützte Aminosäuren wurden zum Aufbau der Benzamidine **134-145** eingesetzt (Schema 17), damit eine größtmögliche strukturelle Übereinstimmung mit den 3,4-dimethoxysubstituierten Benzamidinen **80-91** erzielt werden konnte. Die Amine **114** und **115** durften nicht mit den Boc-Aminosäuren umgesetzt werden, da die *tert*-Butylester aufgrund ihrer Säurelabilität im Boc-Abspaltungsschritt ebenfalls gespalten worden wären. Die Umsetzung der Amine **116-121** mit 3- und 4-Cyanobenzensulfonylchlorid zu den Sulfonamiden **122-133**, sowie deren Transformation in die entsprechenden Amidine **134-145** erfolgte nach dem oben beschriebenen mehrstufigen Verfahren für die Amidine **34-49** ohne Isolierung der Zwischenprodukte (Schema 17).

Tabelle 9: Enzymkinetische Daten der *tert*-Butylester 134–145.

Nu.	CO ₂ <i>t</i> -Bu	n	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
134	4-	1	7.9	14	140
135	3-	1	11	7.4	48
136	4-	2	17	63	7.6
137	3-	2	12	13	65
138	4-	3	12	15	70
139	3-	3	12	30	k.H.



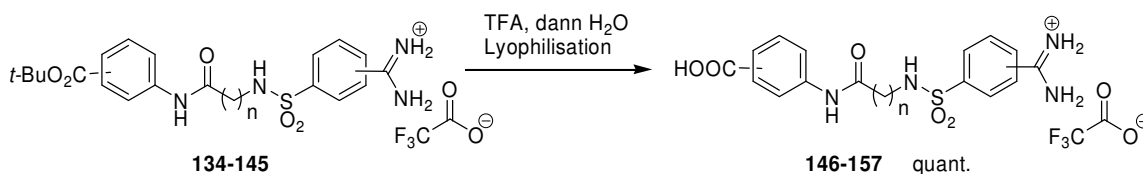
140	4-	1	31	85	42
141	3-	1	56	64	k.H.
142	4-	2	11	170	k.H.
143	3-	2	26	100	k.H.
144	4-	3	7.1	100	27
145	3-	3	17	120	k.H.

^ak.H.: keine Hemmung bei berechneten Werten IC₅₀ > 500 μM. Alle Standardfehler waren kleiner 10%. IC₅₀-Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = IC_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug 40 μM. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

Insgesamt hat die Einführung der *tert*-Butylester als Wasserstoffbrückenakzeptor im Vergleich zu den Dimethoxyanilin-Derivaten in Tabelle 5 zu einer Verbesserung der Inhibition an Thrombin und Matriptase-2 geführt (Tabelle 9). Da dies nicht für Trypsin zutrifft, näherten sich die Inhibitionskonstanten denen von Trypsin ein Stück weit an. Während die Stellung der Amidinfunktion in den Benzamidinen **134–145** wiederum nicht zu einer differenzierten Aktivität an Trypsin führte, war die *meta*-Stellung bei Thrombin und Matriptase-2 erneut die bevorzugte Anordnung. Matriptase-2 wurde von fünf *meta*-

substituierten Benzamidinen gehemmt, welche nur zwei aktiven *para*-substituierten Benzamidinen **140** und **144** gegenüber stehen. Diese beiden Substanzen rangierten mit $K_i = 41 \mu\text{M}$ und $K_i = 27 \mu\text{M}$ aber im mittleren mikromolaren Bereich und waren damit aktiver als **86** (Tabelle 5). Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Zusammenhang mit den *para*-substituierten Benzamidinen konnten mit den drei einzigen aktiven Vertretern zu diesem Zeitpunkt nicht aufgestellt werden. Unter den *meta*-substituierten Benzamidinen **134–139** wurde, mit einer bisher nicht erreichten Affinität von $K_i = 7.6 \mu\text{M}$, der β -Alanin-abgeleitete Inhibitor **136** mit dem *tert*-Butylester in *para*-Position identifiziert. Benzamidin **136** schien eine neue Wechselwirkung bei Matriptase-2, nicht aber bei Thrombin, auszuüben, was zu einer leichten Selektivität für Matriptase-2 über Thrombin, führte. Diese Interaktion könnte entweder hydrophober Natur sein, oder auf die Wasserstoffbrücken-akzeptierenden Eigenschaften des *tert*-Butylesters zurückgehen.

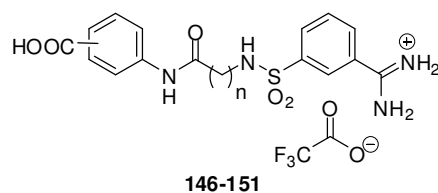
Als eine weitere potentiell effektive Eigenschaft von Ankergruppen wurden nun ionische Wechselwirkungen mit den Enzymen untersucht. Diese können sowohl von sauren als auch von basischen Funktionalitäten in Inhibitoren aufgebaut werden. Ausgehend von den *tert*-Butylestern **134–145** konnten durch Spaltung der Ester die Benzoesäuren **146–157** erhalten werden, welche unter *in vitro* Bedingungen als negativ geladene Benzoate vorliegen und als potentielle Partner zur Ausbildung von Salzbrücken mit den basischen Aminosäuren Arginin, Lysin oder Histidin des Enzyms dienen können. Außerdem behalten Carboxylgruppen die Wasserstoffbrücken-akzeptierenden Eigenschaften ihrer Ester bei.



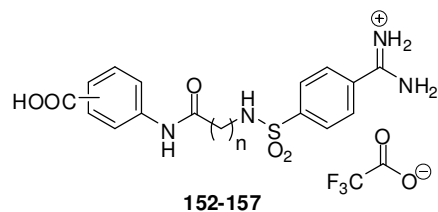
Schema 18: Spaltung der *tert*-Butylester.

Die Spaltung war auf der Stufe der Amidine **134–145** möglich, indem sie in Trifluoressigsäure sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach Wasser bis zur Sättigungsgrenze zugegeben wurde. Die Lösungen der Benzamidine **146–157** wurden danach gefriergetrocknet und die Trifluoracetate **146–157** wurden schließlich quantitativ erhalten (Schema 18).

Tabelle 10: Enzymkinetische Daten der Carbonsäuren 146-151



Nu.	COOH	n	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
146	4-	1	22	52	140
147	3-	1	30	37	210
148	4-	2	26	29	52
149	3-	2	37	88	210
150	4-	3	28	30	220
151	3-	3	35	75	k.H.



152	4-	1	70	k.H.	k.H.
153	3-	1	130	k.H.	k.H.
154	4-	2	100	k.H.	k.H.
155	3-	2	130	k.H.	k.H.
156	4-	3	25	66	k.H.
157	3-	3	50	200	k.H.

^ak.H.: keine Hemmung bei berechneten Werten $\text{IC}_{50} > 500 \mu\text{M}$. Alle Standardfehler waren kleiner 10%. IC_{50} -Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug $40 \mu\text{M}$. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel 'Enzymkinetische Assays' angegeben.

Im Vergleich zu den korrespondierenden *tert*-Butylestern **134–139** (Tabelle 9) verloren die Benzoesäuren mit dem 3-Sulfamoylbenzamidin-Gerüst **146–151** im allgemeinen an Aktivität gegenüber allen drei Enzymen, wobei sie wiederum die geringste Wirkung an Matriptase-2 zeigten (Tabelle 10). Ihre Inhibitionskonstanten erreichten ähnliche Werte wie die der entsprechenden Benzamide **80–85** mit hydrophobem Strukturteil (Tabelle 5). Interessanterweise zeigte der aktivste Inhibitor **148**, mit einem K_i von 52 μM , das gleiche Substitutionsmuster wie der *tert*-Butylester **136** ($K_i = 7.6 \mu\text{M}$). Beide Inhibitoren tragen den β -Alaninlinker, die Carboxyl(ester)gruppe in *para*-Position und das Amidin in *meta*-Stellung.

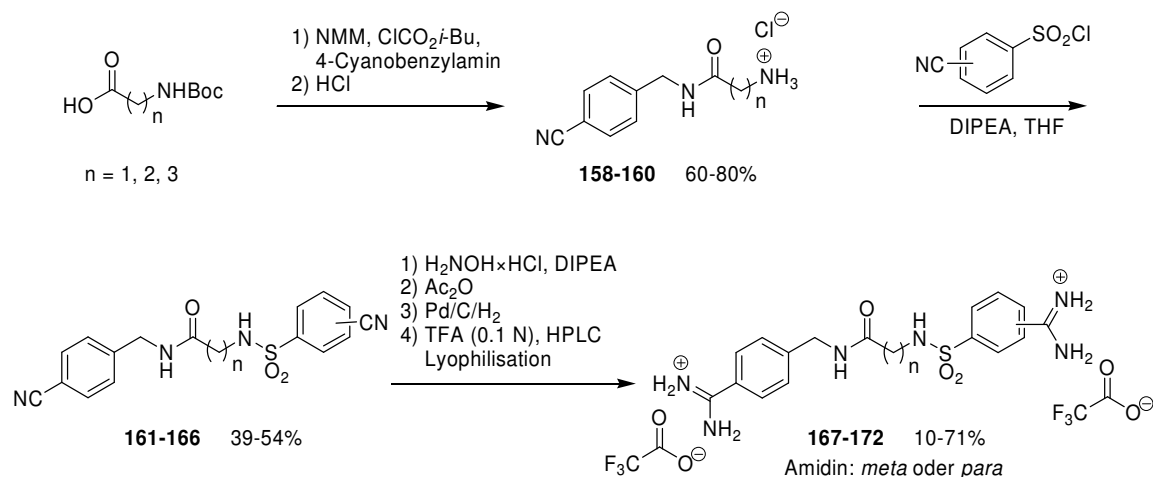
Die *para*-ständigen Benzamide **152–157** hingegen verloren, verglichen mit ihren Analoga **140–145** (Tabelle 9), deutlich an Aktivität gegenüber allen Enzymen. Thrombin, das die *para*-ständigen Benzamide bisher wenigstens schwach akzeptierte (Tabelle 5, Tabelle 10), wurde nun nur noch von den zwei γ -Aminobuttersäurederivaten **156** und **157** schwach gehemmt. Unter den Substanzen mit dem 4-Sulfamoylbenzamidin-Grundkörper (**152–157**) konnte keine Matriptase-2 inhibieren. Sogar die Benzoesäuren **152** und **156** waren wirkungslos, obwohl sie Analoga der beiden relativ aktiven Matriptase-2 Inhibitoren **140** und **144** mit K_i -Werten von 42 μM und 27 μM (Tabelle 9) darstellen.

Da die Benzoesäuren ebenso wie ihre *tert*-Butylester Wasserstoffbrücken-akzeptierende Eigenschaften aufweisen, könnte der Affinitätsverlust der Benzoesäuren **146–157** auf den Verlust des *tert*-Butylrestes und der damit verbundenen hydrophoben Interaktion zurückgehen. Dieser könnte von einer repulsiven Wechselwirkung der Carboxylat-Gruppe mit dem Enzym verstärkt werden.

Sollte der Affinitätsverlust in einer abstoßenden Wirkung zwischen dem negativ geladenen Benzoat und einer negativ geladenen Seitenkette von Matriptase-2 begründet sein, könnte eine positive Ladung zu genau der entgegengesetzten Wirkung führen. Kationische Substrukturen können durch basische Funktionalitäten wie Amine oder Benzamide eingeführt werden und sie wechselwirken gerade mit den für die Benzoesäuren ungünstigen Aminosäuren Asparagin- und Glutaminsäure. Für die

Entwicklung zweibasischer Inhibitoren wurden Bisbenzamidine synthetisiert, bestehend aus dem bisher gut untersuchten Sulfamoylbenzamidin-Gerüst und dem eingangs gefundenen Aminomethylbenzamidin-Grundkörper, welcher bereits in dem lactongeöffneten Benzamidin **60** (Tabelle 4) erste Wirkungen an Matriptase-2 zeigte.

Die Ammoniumsalze **158–160** wurden aus den Boc-geschützten Aminosäuren Glycin, β -Alanin und γ -Aminobuttersäure (Schema 19) nach der Mischanhydrid-Methode und anschließender Entschützung mit gasförmigem Chlorwasserstoff erhalten. Sie wurden in die Dinitrile **161–166** überführt und schließlich zu den Bisbenzamidinen **167–172** umgesetzt.



Schema 19: Synthese der Bisbenzamidine mit variablen Linkern.

Da Hydroxylamin-hydrochlorid und DIPEA im starken Überschuss zugegeben wurden, wurden sie auf der Stufe der Bisamidoxime säulenchromatographisch entfernt. Nach Acetylierung der Bisamidoxime und anschließender Reduktion wurden nach Filtration und der Entfernung des Lösungsmittels die öligen Rückstände in Essigsäure aufgenommen und langsam in kaltes (-20 °C) getrocknetes Ethylacetat getropft. Trotz der vorsichtigen Vorgehensweise bei der Fällung wurden Nebenprodukte aufgrund der hohen Polarität zu einem Anteil von bis zu 15% mitgefällt, was die Reinigung der Bisbenzamidine **167–172** an der präparativen Umkehrphasen-HPLC notwendig machte (Schema 19).

Tabelle 11: Enzymkinetische Daten der zweibasischer Inhibitoren 167–172

167-169

Nu.	n	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
167	1	1.6	17	11
168	2	0.60	8.2	8.9
169	3	0.57	5.1	19

170-172

170	1	3.7	130	22
171	2	0.53	11	19
172	3	0.67	7.4	24

^aAlle Standardfehler waren kleiner 10%. IC_{50} -Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug $40 \mu\text{M}$. Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

Die zweibasischen Inhibitoren **167–172** wurden sehr fest an alle drei Serinproteasen gebunden (Tabelle 11). Die Affinität der Inhibitoren an Trypsin dominierte mit Werten im oberen nanomolaren Bereich zwar weiterhin über die an Thrombin und Matriptase-2, aber die Hemmung von Matriptase-2 war erstmals gleichermaßen ausgeprägt wie die von Thrombin, wobei das Glycinderivat **170** an Matriptase-2 sogar aktiver war. Die Hemmung von Matriptase-2 lag unabhängig von der Linkerlänge für alle Bisbenzamide **167–172** im unteren mikromolaren Bereich, was bedeuten könnte, dass die Inhibitoren nicht mit einer definierten Tasche sondern mit einem weiten, partiell negativ geladenen Areal wechselwirken. Unten diesen Bisbenzamidinen zeigte der β -Alanin-abgeleitete Inhibitor **168** mit einem K_i -Wert von $8.9 \mu\text{M}$ die höchste Affinität an Matriptase-2.

Zusätzlich blieb der erwartete Aktivitätsverlust beim Übergang zu den 4-Sulfamoylbenzamidinen **170–172** in diesem Fall aus. Möglicherweise lag nun, nicht mehr wie bei den einbasischen Substanzen, das Sulfamoylbenzamidin, welches *meta*- oder *para*-substituiert ist, in der S1-Tasche, sondern das nicht-diverse 4-Aminomethylbenzamidin. Es würde jetzt die S1-Tasche von Matriptase-2 besetzen und mit dem Aspartat am Boden der Tasche wechselwirken. In diesem Fall lägen die Inhibitoren **167–172** dann aber mit invertierter peptidomimetischer Kette -wie die Amidine **111–113**- im aktiven Zentrum von Matriptase-2.

Unter Verwendung der 3D-Koordinaten von Matriptase-2^[136] wurden die Bisbenzamide **167–172** arbeitskreisintern von Dr. Mihret Tekeste Sisay und Norbert Furtmann in das aktive Zentrum von Matriptase-2 gedockt. Den Berechnungen des Docking-Programms liegen das Coulomb-Gesetz, experimentell bestimmte Bindungslängen für Wasserstoffbrücken und geometrische Parameter für π - π -Wechselwirkungen, welche die räumliche Anordnung von Aromaten (parallel oder senkrecht zueinander)^[137, 138] berücksichtigen, zugrunde. Bei optimalem Abstand zweier Atome des Inhibitors und des Enzyms und bei optimaler geometrischer Lage zweier Aromaten, werden die attraktiven Energien der einzelnen Parameter maximal, und die Gibbs-Helmholtz-Energie des Systems Inhibitor-Enzym minimal. Unter den Ergebnissen mit den geringsten Gibbs-Helmholtz-Energien waren die mit dem in Abbildung 6 dargestellten Bindungsmodus mit Abstand am häufigsten vertreten, und sind damit am wahrscheinlichsten.^[139]

Wie auch im Falle der anderen Bisbenzamide (Daten nicht gezeigt) bestätigt der postulierte Komplex von Matriptase-2 mit Inhibitor **167** (Abbildung 6) den aufgrund der kinetischen Ergebnisse formulierten Bindungsmodus. Die rote Oberfläche repräsentiert partiell negative Bereiche, blau steht für partiell positiv geladene Areale von Matriptase-2. Das Aminomethylbenzamidin-Gerüst bindet demzufolge tatsächlich in die tiefe S1-Tasche und das Sulfamoylbenzamidin wechselwirkt mit einem weiten negativ geladenen S3/S4-Bereich.

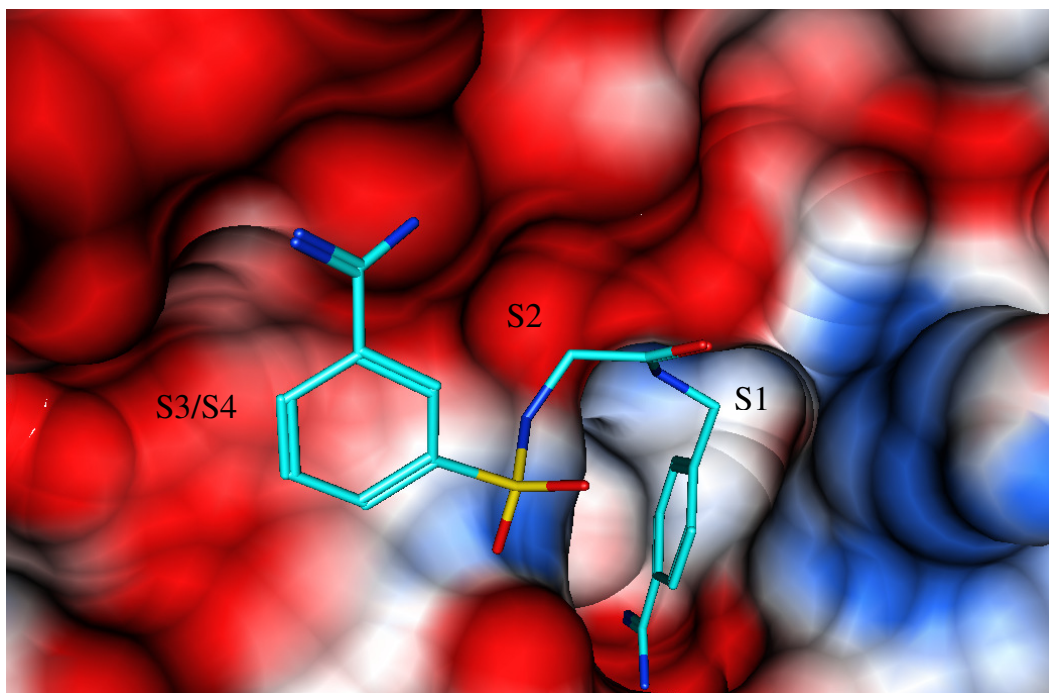
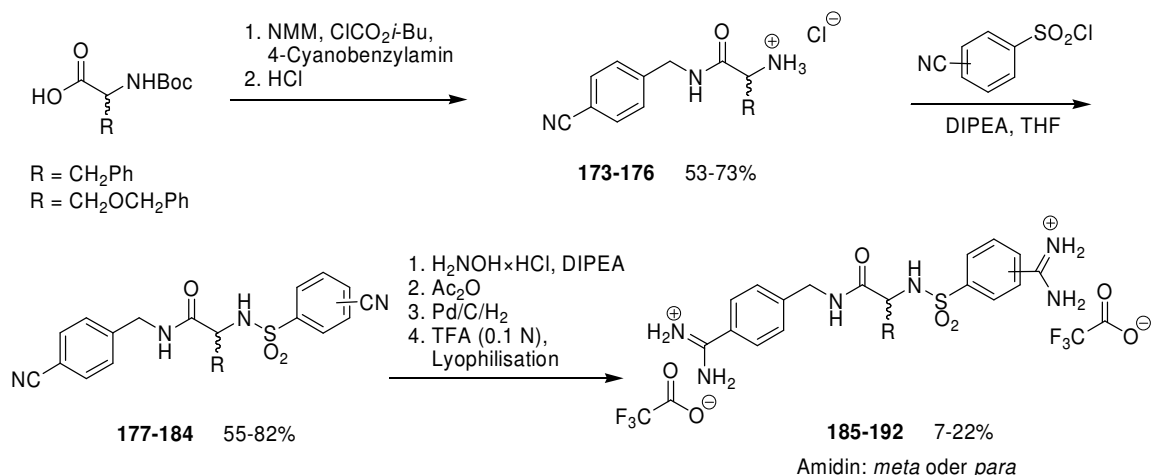


Abbildung 6: Docking von Bisbenzamidin **167** in das aktive Zentrum von Matriptase-2.

Die 3D-Oberfläche von Matriptase-2 (Abbildung 6) offenbart aber auch ein wenig strukturiertes aktives Zentrum. Die einzige wirklich tiefe Tasche ist die S1-Tasche, die S2-Tasche ist sehr klein und die S3- und S4-Tasche mussten aufgrund ihrer flachen Beschaffenheit zu einem partiell negativ geladenen S3/S4-Bereich zusammengefasst werden.

Dieser S3/S4-Bereich liefert eine plausible Begründung für die schwache Wirkung der Benzoessäure-Derivate **146-157** (Tabelle 10) und für das entgegengesetzte-Verhalten der Bisbenzamide **167-172** (Tabelle 11). Es besteht aber auch die zusätzliche Möglichkeit, dass die hohe Affinität der Bisbenzamide auf eine, verglichen mit den Sulfamoylbenzamidinen, günstigere Bindung des längeren und flexibleren 4-Amidinobenzylamin-Restes in der S1-Tasche zurückzuführen ist.

Wegen der festen Anbindung von Bisbenzamidinen an Matriptase-2 sollten diese nun weiter strukturell verändert und mit einer verzweigten Linkerstruktur ausgestattet werden. Für eine im Bezug auf die gewünschte biologische Aktivität aussichtsreiche Modifikation wurden die Aminosäuren Phenylalanin und O-Benzylserin verwendet, wodurch möglicherweise eine hydrophobe Wechselwirkung mit Bindearealen der Matriptase-2 aufgebaut werden könnte.



Schema 20: Synthese der verzweigten Bisbenzamidine.

Die anvisierten Linker-verzweigten Bisbenzamidine wurden wie folgt hergestellt. Die vier enantiomerenreinen Boc-geschützten Aminosäuren (*R*)- und (*S*)-Phe sowie (*R*)- und (*S*)-Ser(OBn) wurden in der zweistufigen Reaktion bestehend aus der Amidkupplung nach der Mischanhydrid-Methode und der darauffolgenden Entschützung mit gasförmigem Chlorwasserstoff zu den Ammoniumsalzen **173–176** umgesetzt (Schema 20). Diese wurden wiederum mit den beiden Sulfonylchloriden in die Sulfonamide **177–184** und analog der Vorgehensweise für Bisbenzamidine in die Inhibitoren **185–192** überführt. Sie mussten ebenfalls mit der präparativen HPLC, jedoch mit doppeltem Methanolanteil, gereinigt werden und wurden schließlich nach Gefriertrocknung erhalten.

Tabelle 12: Enzymkinetische Daten von 167 und 170 sowie der verzweigten Bisbenzamidinen 185-188 und 189-192

167, 185-188

R = H
R = CH₂Ph
R = CH₂OCH₂Ph

Nu.	Linker	R/S	Rindertrypsin K_i (μM) ^a	humanes Thrombin K_i (μM) ^a	humane Matriptase-2 K_i (μM) ^a
167	Gly	-	1.6	17	11
185	Phe	S	0.18	11	16
186	Phe	R	4.0	2.4	27
187	Ser(OBn)	S	0.26	11	24
188	Ser(OBn)	R	1.8	0.53	13

170, 189-192

R = H
R = CH₂Ph
R = CH₂OCH₂Ph

170	Gly	-	3.7	130	22
189	Phe	S	0.42	17	12
190	Phe	R	8.4	6.0	40
191	Ser(OBn)	S	0.54	32	25
192	Ser(OBn)	R	6.5	0.93	40

^aAlle Standardfehler waren kleiner 10%. IC₅₀-Werte wurden in Doppelbestimmung mit fünf unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. K_i -Werte wurden mit der Gleichung $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[S]/K_m)$ berechnet. Die Substratkonzentration betrug 40 μM . Die K_m -Werte für die verschiedenen Substrate sind im Kapitel ‚Enzymkinetische Assays‘ angegeben.

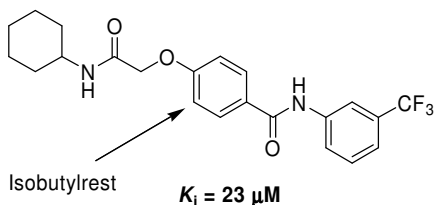
Die verzweigten Bisbenzamidine **185–192** zeigten an Matriptase-2 annähernd gleiche K_i -Werte wie die Glycinderivativen **167** und **170** (Tabelle 12). Demnach konnten sie wohl keine hydrophoben Bereiche der Matriptase-2 adressieren, was zu einer verbesserten Affinität geführt hätte. An Trypsin und Thrombin hingegen konnte eine konfigurationsabhängige Affinitätssteigerung durch die hydrophoben Verzweigungen festgestellt werden. Sowohl die Phenylalanin- als auch die O-Benzylserin-Derivate mit

der natürlichen (*S*)-Konfiguration wiesen unabhängig von der Größe der Seitenkette eine um den Faktor 10 verstärkte inhibitorische Aktivität an Trypsin auf. Umgekehrt erhöhten die Aminosäurederivate mit der unnatürlichen (*R*)-Konfiguration ihre Wirkung gegenüber Thrombin mit einer deutlichen Präferenz für die lange O-Benzylserin-Seitenkette. Es gab keinen Aktivitätsunterschied zwischen den Bisbenzamidinen **188** und **192** mit den 3- und den 4-Sulfamoylbenzamidingerüsten, sie waren beide leicht selektiv für Thrombin gegenüber Trypsin und stellen somit mit ihren Inhibitionskonstanten von $K_i = 0.53 \mu\text{M}$ und $K_i = 0.93 \mu\text{M}$ einen vielversprechenden Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Thrombininhibitoren dar.

Synthese eines potentiell nicht-kovalenten Inhibitors für Cathepsin K

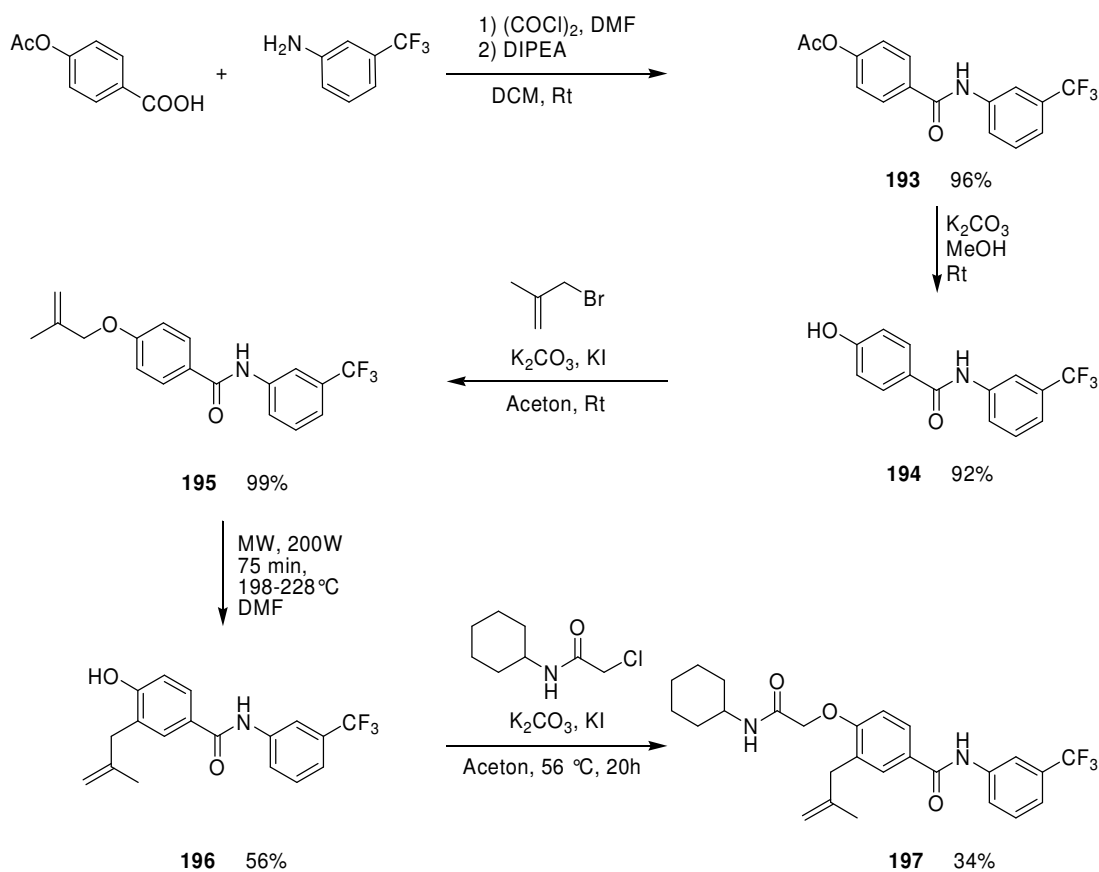
Cathepsine wurden ursprünglich aufgrund ihres Wirkortes als lysosomale Proteasen eingeordnet. Neben jeweils zwei Aspartatproteasen und zwei Serinproteasen repräsentieren die anderen elf, unter ihnen Cathepsin K, die Papain-ähnlichen Cysteinproteasen der Unterfamilie C1A, welche am lysosomalen Abbau von Proteinen beteiligt sind. Die Cysteincathepsine sind lysosomale Enzyme, welche ihre optimale proteolytische Aktivität bei sauren pH-Werten entfalten, im basischen werden Cysteincathepsine irreversibel deaktiviert. Da die Thiolgruppe des aktiven Cysteinrestes leicht oxidiert werden kann, sind ihre degradierenden Eigenschaften auf ein reduzierendes Medium angewiesen.^[140, 141] Einige Cathepsine sind gewebespezifisch, unter ihnen wird Cathepsin K beispielsweise hauptsächlich in Ovarien und Osteoklasten exprimiert,^[142] wo es eine entscheidende Rolle beim proteolytischen Abbau von Typ I-Kollagen, einem wichtigen Bestandteil der Knochenmatrix, hat.^[141, 143] Die äußerst seltene autosomal rezessiv vererbte Krankheit Pycnodysostosis, mit stark erhöhter Knochendichte und damit verbundenen Abnormalitäten des Knochenbaus, wird zum einen von verringerter Cathepsin K Aktivität,^[141, 144-146] und zum anderen von einer Mutation des für Cathepsin K codierenden Gens^[147] verursacht. Folgerichtig kann die Hemmung von Cathepsin K als potentieller Ansatzpunkt für die Behandlung von Osteoporose, einer knochendegradierenden Erkrankung, betrachtet werden.^[148-150] Zur Inhibition von Cysteinproteasen haben sich unter anderem Nitrile als besonders effektiv erwiesen. Sie agieren dabei als elektrophile Kopfgruppen, welche vom Cystein des aktiven Zentrums in einer Pinner-artigen Reaktion unter Bildung eines Thioimidats angegriffen werden. Diese Reaktion ist reversibel, wie mit ¹³C-markierten Nitrilen NMR-spektroskopisch gezeigt werden konnte.^[151] Auch Ester, Alkylhalogenide, Ketone oder Aldehyde haben sich als elektrophile Kopfgruppen bewährt und zu Wirkstoffen geführt, welche fortgeschrittene klinische Prüfungen erreicht haben.^[152] Dennoch sind aus toxikologischer Sicht chemisch reaktive Gruppen, welche im menschlichen Körper auch unspezifische kovalente Bindungen zu Proteinen, Kohlenhydraten oder der DNA ausbilden können, eher zu vermeiden. Es besteht daher ein großer Bedarf an pharmakologisch aktiven nicht-kovalenten Inhibitoren für Cysteinproteasen, was eine große Herausforderung

darstellt.^[153, 154] Kürzlich wurde das unten abgebildete Amid als Bestandteil einer Bibliothek von zehn Kandidaten mittels eines virtuellen Screeningansatzes aus einem Pool von etwa 3.7 Millionen Substanzen als potentieller Inhibitor für Cathepsin K ermittelt, kommerziell erworben und zeigte schließlich einen experimentell ermittelten K_i -Wert von 23 μM für Cathepsin K.^[155]



Dieses Amid wurde daraufhin von Dr. Mihiret Tekeste Sisay in das aktive Zentrum von Cathepsin K gedockt, was ergab, dass der von *para*-Hydroxybenzoesäure abgeleitete Aromat über der S2-Tasche von Cathepsin K zu liegen kommt. Bei der S2-Tasche handelt es sich um eine hydrophobe Tasche, in welche die Isobutyl-Seitenkette von Leucin des natürlichen Substrates bindet. Demnach wurde vermutet, dass ein Isobutylrest an der oben angedeuteten Position zu einer stärkeren Verankerung des Inhibitors führen und damit einen besser wirksamen, nicht-kovalenten Cathepsin K-Hemmstoff ergeben könnte. Aus Gründen des präparativen Zugangs sollte an Stelle des Isobutylrestes ein 2-Methylallyl-Rest eingeführt werden. Das oben abgebildete Amid zeichnet sich durch die beiden Amideinheiten und die Etherstruktur als die drei Sollbruchstellen aus, die angedeutete Stelle ist eine *ortho*-phenolische Position, welche mit der *ortho*-Claisen-Allylierung verbunden werden muss. *Ortho*-Claisen-Umlagerungen liegen ein phenolischer Allylether zugrunde, der in einer 3,3-sigmatropen Umlagerung zu einem γ,δ -ungesättigten Keton umlagert und anschließend zu einem *ortho*-allylierten Phenol rearomatisiert. Die Claisen-Umlagerung findet bei Temperaturen von über 200 °C statt, was ihre Anwendungsbreite, abhängig von der Stabilität der Substanz, stark einschränkt. Weiterhin sind drei Nebenprodukte möglich, zum einen das aus einer *para*-Claisen-Allylierung hervorgegangene Produkt, und zum anderen die beiden aus den allylisch substituierten Substanzen mittels einer 1,2-Wasserstoffverschiebung gebildeten vinylicischen Produkte.^[156, 157]

Die Bildung der Nebenprodukte kann durch eine geeignete Wahl des Lösungsmittels, wie *N,N*-Dimethylanilin und *N,N*-Dimethyltoluidin^[156] oder *ortho*-Dichlorbenzol^[158] zurückgedrängt werden. Unter Verwendung von Acetonitril in der Gegenwart von Bi(OTf)₃ wurden 1-Naphtylether bei 82 °C zu den korrespondierenden Phenolen umgelagert.^[159] Lösungsmittelfreie mikrowellenunterstützte Varianten der Claisen-Umlagerung wurden ebenfalls beschrieben.^[160, 161]



Schema 21: *Ortho*-Claisen-Umlagerung.

Für die Einführung des 2-Methylallyl-Restes (Schema 21) wurde 4-Acetoxybenzoesäure mit Oxalylchlorid in ihr Säurechlorid überführt und dann mit 3-Trifluormethylanilin zu dem Ester **193** umgesetzt, welcher anschließend in Methanol zu dem phenolischen Produkt **194** umgeestert wurde. Nach Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe zu Allylether **195** wurde die *ortho*-Claisen-Umlagerung in der Mikrowelle in DMF durchgeführt. In Vorversuchen wurden in diesem Lösungsmittel, verglichen mit *N,N*-

Dimethylanilin, Nitrobenzol und DMSO, die geringsten Zersetzungsreaktionen beobachtet. Das allylierte Produkt **196** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Als letzter Schritt wurde die nun wieder freie Hydroxylgruppe unter Finkelstein-Bedingungen zum Aufbau des Grundgerüsts des eingangs vorgestellten Amids mit 2-Chlor-*N*-cyclohexylelessigsäureamid alkyliert. Die Substanz **197** wurde von Maxim Frizler unter Verwendung eines literaturbekannten enzymkinetischen Assays^[162] getestet, zeigte aber keine Affinität zu Cathepsin K. Dennoch konnte ein Weg für die Synthese solcher diversen Substanzen entwickelt werden, die weiterhin Gegenstand enzymatischer Untersuchungen und chemischer Modifikationen sein werden.

Synthese von polysubstituierten Fluorbenzen-Derivaten

Fluorhaltige Substanzen spielen in der aktuellen Entwicklung von pharmakologisch aktiven Substanzen und potentiellen Medikamenten zunehmend eine große Rolle. Fluor ist ein kleines Atom mit der höchsten Elektronegativität aller Elemente. Fluor ersetzt meist Wasserstoff in Molekülen, aber ihre Größe und ihr elektronischer Einfluss unterscheiden sich sehr stark. Mit einem van der Waals Radius von 1.42 Å sind kovalent gebundene Fluoratome kleiner als Methyl-, Amino- und Hydroxylgruppen, aber größer als Wasserstoffatome (1.2 Å).^[163] Durch die hohe Elektronegativität und den damit verbundenen Elektronenzug von Fluoratomen kann sowohl die Basizität als auch die Acidität, und damit die Lipophilie der Substanzen, welche ausschlaggebend für die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen ist, moduliert werden.^[164] Als weiterem wichtigen Parameter für der Beurteilung des Potentials neuer Medikamente gilt ihre metabolische Stabilität, deren physikalische Messgröße ihre Plasmahalbwertszeit ist. Die wichtigsten metabolisierenden Prozesse finden in der Leber durch Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen statt, welche Aromaten *para*-hydroxylieren und benzyliche Positionen zu den entsprechenden Benzylalkoholen oxidieren können. Desweiteren zählen Demethylierungsreaktionen an Methoxyphenylgruppen zu den primären Metabolisierungsreaktionen. Alle Abbaureaktionen zielen auf die Erhöhung der Hydrophilie ab und sollen so die renale Ausscheidung ermöglichen. So führte z.B. die Blockierung einer dieser metabolisch labilen Positionen zur Entwicklung von Ezetimib, einem Hemmstoff der intestinalen Cholesterolsorption.^[165] Ein weiteres Beispiel ist Celecoxib, ein COX-2-Inhibitor, der bis zur Marktreife gebracht werden konnte, indem der abbaublockierende Einfluss eines Fluoratoms und die damit verbundene inakzeptable Halbwertszeit von 220 Stunden ohne Aktivitätsverlust auf 3.5 Stunden reduziert werden konnte, indem das Fluoratom durch eine Methylgruppe ersetzt wurde.^[166] Weiterhin konnte die metabolische Stabilität der Fluorderivate des Plättchenaggregationsinhibitors Thromboxan A₂^[167] und von Prostacyclin,^[168] einem natürlichen Hemmstoff der Plättchenaggregation, erheblich gesteigert werden. In der Literatur wurden bis heute aber auch zahlreiche Beispiele beschrieben, wo der Einbau von Fluoratomen zu einer deutlich verbesserten Aktivität gegenüber Thrombin,^[164, 169] DPP-4,^[170, 171] Carboanhydrase-2^{[172-}

^{174]} oder Cathepsin K^[175] führte. Darüber hinaus zeigten fluoriierte Substanzen antagonistische Aktivitäten gegenüber dem NK1-Rezeptor,^[176, 177] und invers agonistische Wirkung am Cannabinoid-1-Rezeptor zur Behandlung von Übergewicht.^[178, 179] Über die Einführung der ¹⁸FCH₂CH₂-Kette in einen solchen Cannabinoid-1-Rezeptor-Liganden und dessen Einsatz als PET-Tracer wurde ebenfalls berichtet.^[180, 181] Zur Behandlung von Krebs konnten fluorhaltige Thalidomidanaloga als effiziente Angiogenese-Inhibitoren identifiziert werden.^[182]

Die Suche nach Reagenzien zum Einbau von Fluoratomen in organische Substanzen ohne Verwendung des hoch reaktiven und hoch toxischen elementaren Fluors führte aufgrund der äußerst geringen Reaktivität von Fluoridionen zur Entwicklung von ‚maskierten‘ Fluoridendonatoren, wie DAST (Diethylaminoschwefeltrifluorid),^[183] Morph-DAST^[184] oder Deoxofluor,^[185] welche sowohl Alkohole in die korrespondierenden Organofluorderivate, als auch Aldehyde in die geminalen Difluororganoverbindungen überführen können. Die Palette der Fluorierungsreaktionen konnte später mit den Stickstoff-Fluor-Verbindungen *N*-Fluorpyridiniumtriflat,^[186] NFSI (*N*-Fluorbenzen-sulfonimid)^[187, 188] und Selectfluor^[189] erweitert werden. Sie stellen aufgrund ihres stark positivierten Stickstoffatoms Fluoroniumionen bereit, welche unter anderem elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen eingehen und Enole oder Imine α -fluorieren können. Aldehyde und Ketone können von intermediär gebildeten Trifluormethylcarbanionen, welche *in situ* aus dem Ruppert-Prakash-Reagenz^[190] oder dem abgebildeten Trifluoracetamid-Derivat^[191] generiert werden, nukleophil angegriffen und in die entsprechenden Alkohole überführt werden.

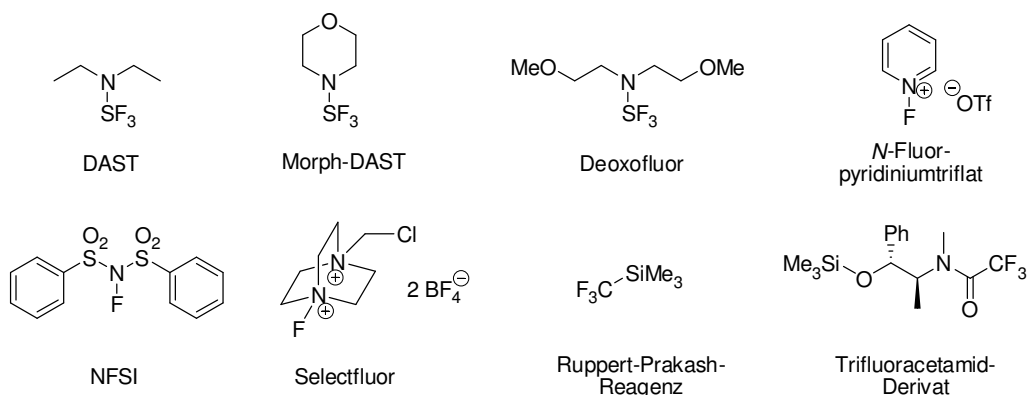


Abbildung 7: Fluorierungs- und Trifluormethylierungsreagenzien.

Als vielfältig modifizierbarer Grundbaustein ist das kommerzielle erhältliche Tetrafluorpthalsäureanhydrid in das Blickfeld der medizinischen Forschung gelangt. So liefert Tetrafluorpthalsäureanhydrid mit primären Aminen Tetrafluorpthalimide. Unter diesen haben verschiedene Substanzen eine ausgeprägte Hemmung der Synthese von TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α) gezeigt.^[192-194] Tetrafluorpthalimide sind weiterhin als Angiogenesehemmer aktiv, wobei die Substanzen CPS49 und CPS45 besondere Beachtung gefunden haben. Solche Tetrafluorpthalimide erwiesen sich in Angiogenese-Assays und Xenograft-Tiermodellen als hochaktiv. Für CPS49 wurde auch gezeigt, dass die Substanz den nicht-apoptotischen Zelltod in Krebszellen induziert und die MAP-Kinase (*mitogen-activated protein kinase*) p38 aktiviert.^[195-197] Sowohl Barbitursäure-abgeleitete Tetrafluorpthalimide, wie CPS45, als auch die strukturverwandten Tetrafluorbenzamide (Abbildung 8) hemmten die Angiogenese. Letztgenannter Strukturtyp wurde in unserem Arbeitskreis im Rahmen der Untersuchungen von Dr. Agnieska Ambrozak erschlossen.^[198]

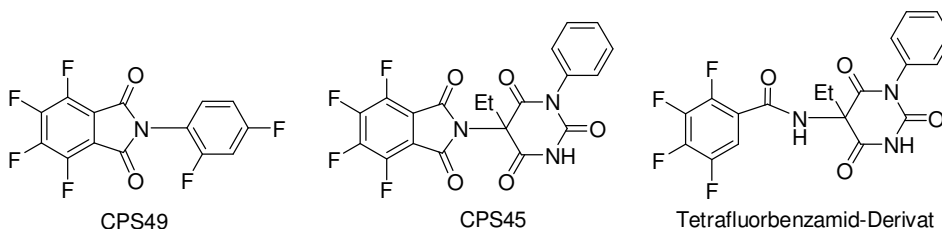
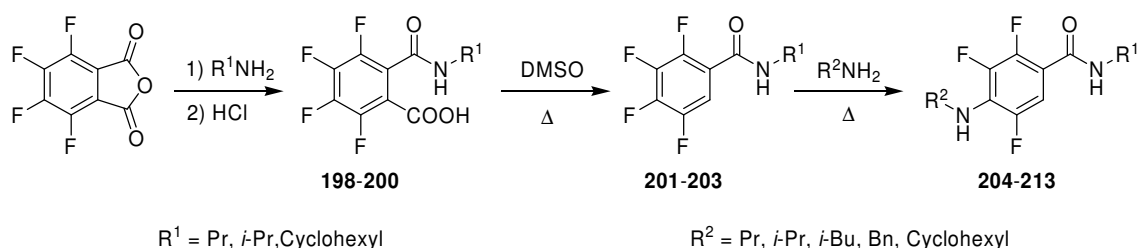


Abbildung 8: Ausgewählte von Tetrafluorpthalsäureanhydrid abgeleitete Angiogenese-Hemmstoffe.

Tetrafluorpthalsäureanhydrid kann als starkes Elektrophil zahlreichen Nucleophilen für ringöffnende Reaktionen angeboten werden, woraufhin eine aromatische Carboxylatfunktion resultiert, welche weiteren Transformationen zur Verfügung steht, aber auch sehr leicht in der Hitze decarboxyliert. So konnten beispielsweise die Barbitursäure-abgeleiteten Tetrafluorbenzamide (Abbildung 8) erhalten werden. Überdies können Fluoratome an Aromaten im Gegensatz zu ihren aliphatischen Verbindungen leicht durch Nucleophile substituiert werden, wobei die Reaktionsfreude mit der Elektronendefizienz der Aromaten ansteigt. Im Rahmen des Wahlpflichtfachpraktikums wurden von Marianne Freundlieb, Maxi Heincke und Vaishali Engel unter meiner

Anleitung optimale Reaktionsbedingungen für die Funktionalisierung und Derivatisierung von Tetrafluorphthalsäureanhydrid entwickelt (Schema 22). Vorarbeiten zur Gewinnung erster Produkte dieses Syntheseweges wurden bereits in unserem Arbeitskreis durchgeführt.^[199]



Schema 22: Polyfunktionalisierte Benzen-Derivate ausgehend von Tetrafluorphthalsäureanhydrid.

Im ersten Reaktionsschritt fallen die ringgeöffneten Produkte als Ammoniumcarboxylate der entsprechenden Amine bereits in der Hitze aus Toluol aus. Diese werden in so wenig wie möglich Wasser gelöst und fallen nach Ansäuerung als die Säuren **198–200** aus. Die Decarboxylierung findet unter recht drastischen Bedingungen in DMSO bei 153°C statt, was die Reinigung der Produkte **201–203** mittels Flüssigkeitschromatographie oder durch Umkristallisation für das Gelingen des nächsten Schrittes zwingend erforderlich machte. Der gesamte Aromat ist durch den Elektronenzug der Fluoratome und des Amid-Substituenten nun sehr stark für einen nukleophilen Angriff aktiviert, wobei das Amid den neuen Substituenten in die *para*-Position dirigiert. Die Reaktion findet in den entsprechenden Aminen als Lösungsmittel bei deren Siedetemperatur, aber maximal 130 °C statt. Für diese Derivatisierung konnten eine Reihe von aliphatischen Aminen erfolgreich eingesetzt werden. Die Ausbeuten der Produkte **198–213** lagen in einem akzeptablen Bereich von 26-62%, mit zwei Ausnahmen für die Substanzen **203** und **208** (Tabelle 14). Die Produkte **208** und **210** wurden nach säulenchromatographischer Reinigung mit annähernd gleichen Ausbeuten erhalten wie nach Umkristallisation, was darauf hindeutet, dass die Substanzen nahezu quantitativ ausfallen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausbeuten fluorierter Benzamide.

Nummer	R ¹	R ²	Ausbeute (%)
198	Pr	-	38 ^a
199	<i>i</i> -Pr	-	45 ^a
200	Cyclohexyl	-	62 ^a
201	Pr	-	45 ^b
202	<i>i</i> -Pr	-	60 ^b
203	Cyclohexyl	-	96 ^c
204	Pr	Pr	39 ^a
205	<i>i</i> -Pr	Pr	36 ^c
206	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	33 ^c
207	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	26 ^b
208	<i>i</i> -Pr	Cyclohexyl	17 ^c
209	Cyclohexyl	Pr	37 ^c
210	Cyclohexyl	<i>i</i> -Pr	30 ^b
211	Cyclohexyl	<i>i</i> -Bu	36 ^c
212	Cyclohexyl	Cyclohexyl	47 ^c
213	Cyclohexyl	Bn	45 ^c

^anach Fällung aus Wasser durch Neutralisation, ^bnach säulenchromatographischer Reinigung

^cnach Umkristallisation

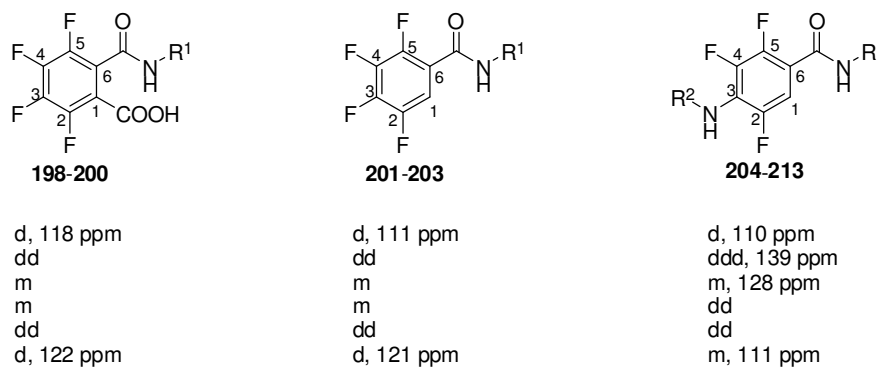


Abbildung 9: Signifikante ^{13}C NMR Daten und ihre Multiplizitäten.

Abbildung 9 gibt die Multiplizitäten und ausgewählte chemische Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffatome an, deren Nummerierung der Priorität der Substituenten des linken Strukturtyps entspricht und welche der Übersichtlichkeit halber beibehalten wurde. Die Zuordnungen können nur anhand von Inkrementen und der Betrachtung der Aufspaltungsmuster durchgeführt werden, da für 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen Protonen fehlen. In den Substanzen **198–203** konnten zwar die Kohlenstoffpaare 2+5 und 3+4 aufgrund ihrer Multiplizitäten erkannt werden, aber eine Zuordnung eines jeden einzelnen zu einer definierten chemischen Verschiebung war nicht möglich. Die beiden anderen Dubletts konnten den Kohlenstoffatomen 1 und 6 zugeordnet werden. Bei den höher substituierten Aromaten **204–213** waren die Kohlenstoffatome 4+5 aufgrund ihrer Aufspaltung nur als Paar zu erkennen. Für diese Substanzen gelang nun die exakte Zuordnung der Signale für die anderen vier aromatischen C-Atome unter Zuhilfenahme der Inkremente und unter Berücksichtigung ihrer Multiplizitäten.

Werden Aminosäuren oder andere funktionalisierte Amine zur Öffnung des Anhydrids oder für die *ipso*-Substitution eingesetzt, könnte sich ein synthetisch wertvoller Weg für einen kombinatorischen Ansatz eröffnen.

Allgemeines

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit Aluminiumfolien der Firma Merck, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ durchgeführt und die Substanzen wurden nach Entwicklung der Chromatogramme mit EE (Ethylacetat)/PE (Petrolether), EE/DCM und EE/EtOH als Laufmittel mittels UV-Detektion (254 nm) visualisiert. Für die säulenchromatographische Reinigung der Synthesestufen wurde Kieselgel der Fima Acros (0.06-0.20 mm, 60 Å) verwendet.

NMR-spektroskopische Messungen erfolgten von S. Terhart-Krabbe, A. Reiner und M. Schneider an einem Bruker Advance DRX-500 Spektrometer bei 303 K in DMSO-*d*₆, welches zudem als interner Standard (¹H 2.49 ppm, ¹³C 39.70 ppm) diene. ¹H NMR-Spektren wurden bei 500 MHz und ¹³C oder ¹³C-APT-Spektren wurden bei 125 MHz aufgenommen. Die Signale wurden in ppm (*parts per million*) angegeben und mittels Inkrementtabellen und zweidimensionalen HMBC/HMQC Experimenten zugeordnet. Die Kopplungskonstanten *J* der ¹H-Signale wurden in Hz, ihre Spinmultiplizitäten wurden als Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), dublettiertes Dublett (dd), dublettiertes Triplett (dt), triplettiertes Triplett (tt), Septett (sept) und Multiplett (m) angegeben.

Elementaranalysen (C, H, N) wurden von H. Passgang an einem VarioEL-System der Firma Analysensysteme GmbH durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden an einem Büchi B510-Apparat bestimmt und wurden unkorrigiert angegeben.

Röntgenkristallstrukturen wurden an einem Nonius KappaCCD Diffraktometer des Anorganischen Instituts der Universität Bonn von Dr. J. Daniels und Dr. G. Schnakenburg bei 123 K und einer Wellenlänge von 0.71073 Å (Molybdän-K(alpha)-Strahlung) aufgenommen. Die Strukturen wurden mit direkten Methoden unter Verwendung des Programms SHELXS98 gelöst; die Verfeinerung erfolgte SHELXL98 (beide Programme sind Bestandteil von SHELX98, G. M. Sheldrick, Georg-August-Universität Göttingen, Deutschland, 1998). Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, Wasserstoffatome mit einem Reitermodell. Eine Ausnahme bildeten an Stickstoff gebundene Wasserstoffatome, welche frei verfeinert wurden. Die Abbildungen wurden mit den Programmen Ortep-3 für Windows v.1.076 (L. J. Farrugia, University of Glasgow, Großbritannien, 1997) generiert.

Enzymkinetische Untersuchungen wurden in 96-well plates mit flachem Boden und Deckel der Fima Sarstedt (Newton, USA) an einem FLUOstar OPTIMA Fluorimeter der Firma BMG LABTECH (Offenburg) von S. Hautmann vorgenommen. Das Gerät enthält einen integrierten Rüttler und eine Xenonlampe als Lichtquelle. Die Datensätze wurden mit Grafit 5 (Erithacus Software) mathematisch analysiert. Die Substrate Boc-Gln-Ala-Arg-AMC (Matriptase-2, Trypsin) und Cbz-Gly-Gly-Arg-AMC (Thrombin) wurden bei Bachem (Bubendorf, Schweiz), Rindertrypsin wurde bei Sigma (Steinheim) und humanes Thrombin bei Calbiochem gekauft. Matriptase-2 wurde in HEK-Zellen exprimiert, und für die enzymatischen Assays wurde der Zellüberstand als Quelle für die Matriptase-2-Aktivität verwendet.^[100, 105, 106]

Reinheit und Identität aller Endprodukte wurden mit einem API 2000 Massenspektrometer (Elektronensprayionisation, ABSCIEX, Darmstadt) gekoppelten HPLC-System (Agilent 1100) bestimmt. Es wurden 0.5 mg der zu prüfenden Substanz in einem Milliliter Lösungsmittel gelöst. Davon wurden 10 µL in das HPLC-System injiziert und über eine Phenomenex Luna C-18-Säule (Korngröße 3 µm, Abmessungen 50 x 2,00 mm innerer Durchmesser) chromatographiert. Die Flussrate betrug 250 µL/min. Die Reinheit der Amidine wurde mit einem Dioden-Array-Detektor über einen variablen Wellenlängenbereich aufgenommen.

^aLösungsmittel für die Probe: Wasser; A: Wasser, 2 mM Ammoniumacetat; B: MeOH; Gradient: 10% B in 20 min auf 100% B, 10 min halten.

^bLösungsmittel für die Probe: MeOH; A: Wasser, 10 mM Ammoniumformiat, 0.1% Ameisensäure; B: MeOH, 0.1% Ameisensäure; Gradient: 10% B in 20 min auf 100% B, 10 min halten.

^cLösungsmittel für die Probe: MeOH; A: Wasser, 10 mM Ammoniumformiat, 0.1% Ameisensäure; B: MeOH, 0.1% Ameisensäure; Gradient: 40% B in 20 min auf 100% B, 10 min halten.

^dLösungsmittel für die Probe: Wasser; A: Wasser, 10 mM Ammoniumformiat, 0.1% Ameisensäure; B: MeOH, 0.1% Ameisensäure; Gradient: 10% B in 20 min auf 100% B, 10 min halten.

Die eingesetzten Aminosäuren wurden von Bachem (Bubendorf, Schweiz), 4-Cyanobenzensulfonylchlorid von Alfa Aesar (Karlsruhe), 3-Cyanobenzensulfonylchlorid von Fluorochem (Derbyshire, Großbritannien) und 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid von Sigma-Aldrich bezogen. Getrocknetes THF wurde bei Sigma-Aldrich bestellt. Toluol wurde mit Natrium, EtOH und MeOH wurden mit Natrium/Phthalsäurediethylester getrocknet. Aceton und DCM wurden mit P₄O₁₀ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden destilliert und über Molsieb aufbewahrt.

Allgemeine Vorschriften

Allgemeine Vorschrift 1: Synthese von Sulfonamiden in DCM (AV1)

In absolutem DCM (10 mL) wurden 3- oder 4-Cyanobenzensulfonylchlorid (605 mg, 3 mmol, 1 eq) vorgelegt. Nach Zugabe des Amins (3.3 mmol, 1.1 eq) und von Pyridin (736 mg, 9.3 mmol, 3.1 eq) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (DCM) und anschließender Umkristallisation erhalten.

Allgemeine Vorschrift 2: Synthese der *N*-Acetoxybenzimidamide (AV2)

Eine Mischung aus dem cyanosubstituierten Benzensulfonamid (1 eq), Hydroxylaminhydrochlorid (2 eq) und DIPEA (2 eq) in absolutem EtOH (10 mL/1 mmol) wurde eine Stunde bei 87 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (10 mL/1 mmol) aufgenommen, mit Acetanhydrid (3 eq) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt nach Umkristallisation aus EE/Hexan erhalten.

Allgemeine Vorschrift 3: Synthese der 1,2,4-Oxadiazole (AV3)

In Eisessig (15 mL/mmol) wurden die *N*-Acetoxybenzimidamide 6 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt nach Umkristallisation aus EE/Hexan erhalten.

Allgemeine Vorschrift 4: Überführung von Nitrilen in die korrespondierenden Benzamidine (AV 4)

Eine Mischung aus dem cyanosubstituierten Benzensulfonamid (1 eq), Hydroxylaminhydrochlorid (2 eq) und DIPEA (2 eq) in absolutem EtOH (10 mL/1 mmol) wurde eine Stunde bei 87 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (10 mL/1 mmol) aufgenommen, falls nötig durch Zugabe von Essigsäure komplett gelöst, mit Acetanhydrid (3 eq) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und nach Zugabe von Essigsäure (1 mL) säulenchromatographisch (EE/EtOH = 10:1) gereinigt. Das Rohprodukt wurde eine Stunde mit einer Spatelspitze Pd/C und einem Wasserstoffdruck von drei atm in Eisessig (20 mL) bei Raumtemperatur reduziert. Die Mischung wurde anschließend filtriert, mit Wasser (10 mL) gewaschen und eingeeengt.

Aufarbeitung a)

Zu dem öligen Rückstand wurden getrocknetes EE (-20 °C, 50 mL) gegeben und eine Stunde gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde in Salzsäure (50 mL, 0.1 N) gelöst, die Lösung wurde durch einen Sterilfilter filtriert und das Amidinium-hydrochlorid wurde nach Gefriertrocknung als amorphes Material erhalten.

Aufarbeitung b)

Der ölige Rückstand wurde in Essigsäure (2 mL) aufgenommen und in getrocknetes EE (-20 °C, 200 mL) gespritzt. In die Lösung wurde HCl (g) eingeleitet, das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und in Wasser (50 mL) gelöst. Nach Filtration durch einen Sterilfilter wurde das Produkt nach Gefriertrocknung in reiner Form erhalten.

Aufarbeitung c)

Zu dem öligen Rückstand wurden getrocknetes EE (-20 °C, 50 mL) gegeben und eine Stunde gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde in Trifluoressigsäure (5 mL, 0.1 N) und 5 mL MeOH gelöst. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (0.1 N) bis zur Sättigungsgrenze zugegeben (maximal 30 mL). Nach Filtration durch einen Sterilfilter wurde das Benzamidinium-trifluoracetat durch Gefriertrocknung als weißes watteartiges Material erhalten.

Allgemeine Vorschrift 5: Umsetzung Boc-geschützter Aminosäuren mit Aminen sowie deren Entschützung (AV5)

Die Boc-geschützte Aminosäure und *N*-Methylmorpholin wurden in absolutem THF (2 mL/mmol) vorgelegt und auf -30 °C abgekühlt. Nach Zugabe von Chlorameisensäureisobutylester wurde 15 Minuten bei -30 °C gerührt und anschließend das Amin zugegeben. Das Isopropanol/Trockeneisbad wurde daraufhin entfernt und die Reaktionsmischung wurde nach zwei Stunden mit Wasser (5 mL) gequenchet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in EE (200 mL) aufgenommen und nacheinander mit KHSO₄ (1×50 mL), NaHCO₃ (1×50 mL) und NaCl (1×50 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde in die Lösung HCl (g) eingeleitet, 4 Stunden gerührt und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Allgemeine Vorschrift 6: Umsetzung der cyanosubstituierten Sulfonylchloride mit Ammoniumchloriden (AV6)

In trockenem THF (30 mL) wurden 3- oder 4-Cyanobenzensulfonylchlorid (605 mg, 3 mmol, 1 eq) vorgelegt. Nach Zugabe des Ammoniumchlorids (3 mmol, 1 eq) und DIPEA (776 mg, 6 mmol, 2 eq) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in EE aufgenommen und nacheinander mit KHSO_4 (1×50 mL) und NaCl (1×50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum verdampft. Das Produkt wurde nach Umkristallisation in reiner Form erhalten.

Allgemeine Vorschrift 7: Umsetzung Cbz-geschützter Aminosäuren mit Aminen sowie deren Entschützung (AV7)

Die Cbz-geschützte Aminosäure (1 eq) und *N*-Methylmorpholin (1 eq) wurden in absolutem THF (10 mL/ 2 mmol) vorgelegt und auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nach Zugabe von Chlorameisensäureisobutylester (1 eq) wurde eine Stunde bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend das Amin (1 eq) zugegeben. Das Isopropanol/Trockeneisbad wurde daraufhin entfernt und die Reaktionsmischung wurde nach zwei Stunden am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in EE (200 mL) aufgenommen und nacheinander mit KHSO_4 (1×50 mL), NaHCO_3 (1×50 mL) und NaCl (1×50 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das als Nebenprodukt entstandene Isobutylcarbammat desamins wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 6:1) abgetrennt. Anschließend wurde das gewünschte Produkt mit reinem EE von der Säule eluiert. Das so erhaltene Cbz-geschützte Amin wurde in EE (10 mL/1 mmol) gelöst und zwei Stunden mit 10% Pd/C bei Raumtemperatur reduziert. Das Produkt wurde nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhalten.

Allgemeine Vorschrift 8: Umsetzung der cyanosubstituierten Sulfonylchloride mit Aminen (AV8)

In trockenem THF (30 mL) wurden 3- oder 4-Cyanobenzensulfonylchlorid (605 mg, 3 mmol, 1 eq) vorgelegt. Nach Zugabe des Amins (3 mmol, 1 eq) und DIPEA (388 mg, 3 mmol, 1 eq) wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Essigsäure (2 mL) aufgenommen und das Produkt säulenchromatographisch (DCM/EE = 10:1) von Amin und der Base abgetrennt.

Allgemeine Vorschrift 9: Spaltung der *tert*-Butylester auf der Stufe der Amidine (AV9)

Die entsprechenden Amidine (100 mg) wurden 6 Stunden in Trifluoressigsäure (6 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser bis zur Sättigungsgrenze (Trübung) zugegeben. Die freien Säuren wurden nach Gefriertrocknung als weiße Feststoffe in quantitativer Ausbeute erhalten.

Allgemeine Vorschrift 10: Synthese von Dinitrilen (AV10)

In trockenem THF (30 mL) wurden 3- oder 4-Cyanobenzensulfonylchlorid (605 mg, 3 mmol, 1 eq) vorgelegt. Nach Zugabe des Amins (3 mmol, 1 eq) und von DIPEA (776 mg, 6 mmol, 2 eq) wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Essigsäure (2 mL) aufgenommen und das Produkt säulenchromatographisch (EE) von Amin und der Base abgetrennt.

Allgemeine Vorschrift 11: Überführung von Dinitrilen in die Bisbenzamidine (AV11)

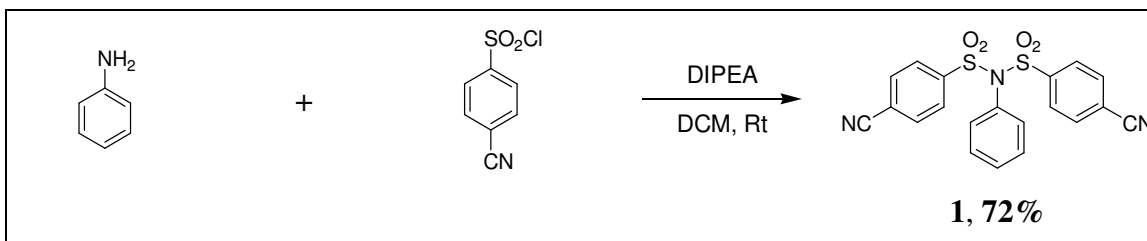
In trockenem EtOH (30 mL/mmol) wurden das Dinitril (1 eq), Hydroxylaminhydrochlorid (8 eq) und DIPEA (8 eq) über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand wurde

säulenchromatographisch (EE/EtOH = 10:1) gereinigt. Das so erhaltene Material wurde in Acetonitril (20 mL) aufgenommen, falls notwendig, durch Zugabe von Essigsäure gelöst, filtriert und mit Acetanhydrid (12 eq) über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Danach wurde zu der bis auf 15 mL eingeeengten Lösung eine Spatelspitze Pd/C zugegeben und die so erhaltene Suspension bei einem Wasserstoffdruck von 3 atm bei Raumtemperatur über Nacht reduziert. Nach Filtration wurde die Lösung auf ein Volumen von 2 mL eingeeengt und langsam in getrocknetes und kaltes (-20 °C) EE getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Bisbenzamidin wurde an der präparativen Umkehrphasen-HPLC (Methode A oder B) gereinigt. Die erhaltene Lösung wurde mit 5 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt und gefriergetrocknet. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Methode A: 10% MeOH / 90% H₂O, 15 min

Methode B: 20% MeOH / 80% H₂O, 15 min

Verzeichnis der hergestellten Substanzen

4-Cyano-(N-(4-cyanophenylsulfonyl)-N-phenyl)benzensulfonamid (1)

Zu einer Lösung aus 4-Cyanobenzoylchlorid (1.01 g, 5 mmol, 1 eq) in DCM (25 mL) wurden Anilin (0.47 g, 5 mmol, 1 eq) und DIPEA (0.65 g, 5 mmol, 1 eq) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf die Hälfte eingengt und über Nacht bei -18 °C belassen. Das Produkt konnte in Form von weißen Kristallen mit einer Ausbeute von 72% erhalten werden.

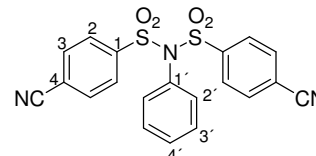
1 $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2$, M = 423.46 g/mol

Ausbeute 766 mg, 1.79 mmol, 72%

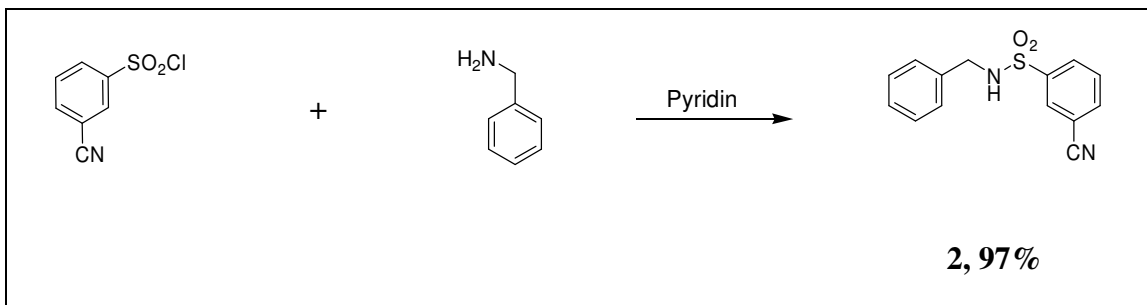
Schmelzpunkt 254-256 °C

1H NMR δ = 7.08-7.12 (m, 2H, 2'-H), 7.45-7.50 (m, 2H, 3'-H), 7.45-7.58 (m, (DMSO- d_6) 1H, 4'-H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2-H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3-H)

^{13}C NMR δ = 117.3 (CN), 117.5 (C-4), 128.9 (C-2), 130.0 (C-2'), 131.2 (C-4'), (DMSO- d_6) 131.4 (C-3'), 132.8 (C-1'), 134.0 (C-3), 142.0 (C-1)

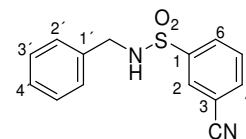


N-benzyl-3-cyanobenzensulfonamid (2)



Das Produkt **2** wurde analog zur Vorschrift AVI mit Benzylamin (354 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 97% als weißes Pulver erhalten.

2 $C_{14}H_{12}N_2O_2S$, M = 272.32 g/mol



Ausbeute 768 mg, 2.82 mmol, 97%

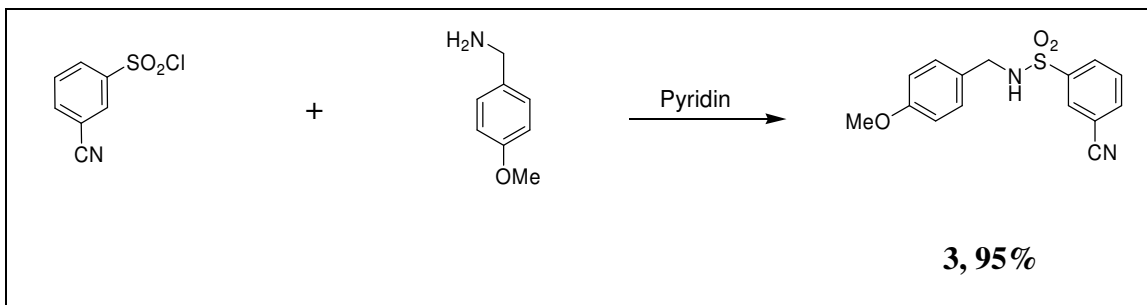
Schmelzpunkt 76-79 °C

EA ber.: C: 61.75%, H: 4.44%, N: 10.29

ber.: C: 61.70%, H: 4.58%, N: 10.34

1H NMR (DMSO- d_6) δ = 4.07 (s, 2H, CH₂), 7.17-7.26 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 7.72-7.76 (m, 1H, 5-H), 8.02-8.08 (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H), 8.38 (s, 1H, NH)

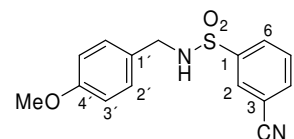
^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ = 46.3 (CH₂), 112.4 (C-3), 117.7 (CN), 127.4 (C-4'), 127.8 (C-2'), 128.3 (C-3'), 130.1, 130.7, 131.0 (C-2, C-5, C-6), 135.9 (C-4), 137.2 (C-1'), 142.4 (C-1)

3-Cyano-N-(4-methoxybenzyl)benzensulfonamid (3)

Das Produkt **3** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 4-Methoxybenzylamin (453 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 95% als violetter amorpher Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

3 C₁₅H₁₄N₂O₃S, M = 302.35 g/mol

Ausbeute 860 mg, 2.84 mmol, 95%



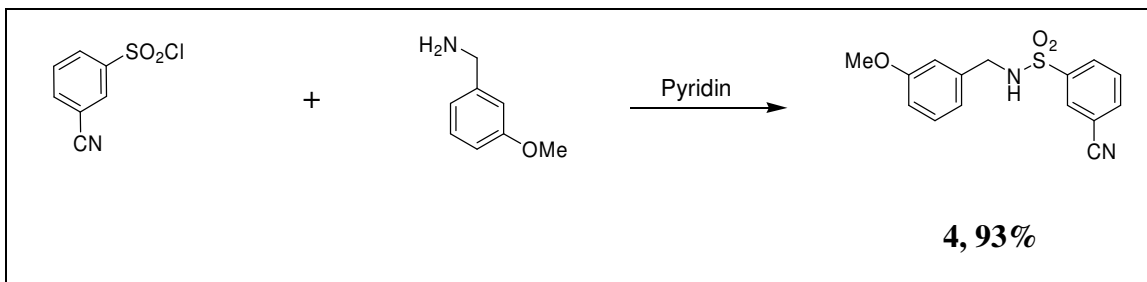
Schmelzpunkt 124-128 °C

EA ber.: C: 59.59% H: 4.67% N: 9.27%
gef.: C: 59.90% H: 4.71% N: 9.21%

¹H NMR δ = 3.70 (s, 3H, CH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3'-H),
(DMSO-*d*₆) 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.75 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 0.7
Hz, 1H, 5-H), 7.99-8.05 (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H), 8.28 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 45.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 112.3 (C-3), 113.7 (C-3'), 117.7 (CN), 129.0
(DMSO-*d*₆) (C-1'), 129.3 (C-2'), 130.1, 130.7, 131.0 (C-2, C-5, C-6), 135.8 (C-4),
142.5 (C-1), 158.6 (C-4')

3-Cyano-N-(3-methoxybenzyl)benzensulfonamid (4)



Das Produkt **4** wurde analog zur Vorschrift *AVI* mit 3-Methoxybenzylamin (453 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 93% in Form von farblosen Kristalle erhalten.

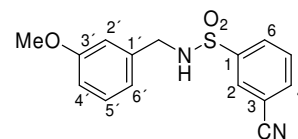
4 $C_{15}H_{14}N_2O_3S$, M = 302.35 g/mol

Ausbeute 840 mg, 2.78 mmol, 93%

Schmelzpunkt 87-90 °C

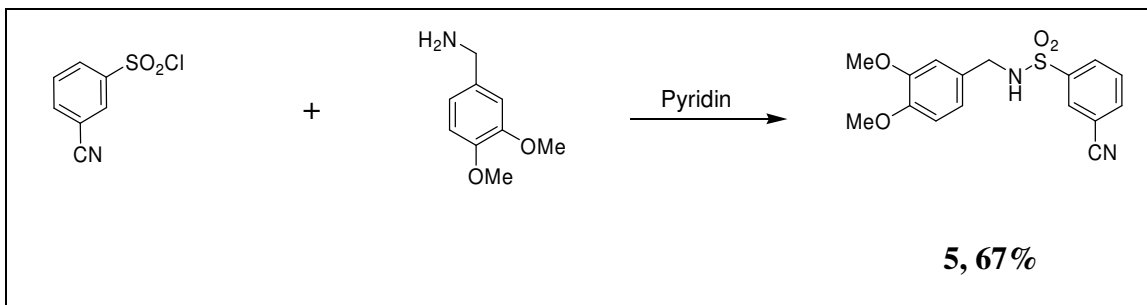
EA ber.: C: 59.59% H: 4.67% N: 9.27%

gef.: C: 59.44% H: 4.72% N: 9.10%



1H NMR δ = 3.37 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 2H, CH₂), 6.71-6.77 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.77-7.15 (dd, J = 8.2 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.70-7.74 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, 5-H), 8.00-8.05 (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H), 8.37 (s, 1H, NH)

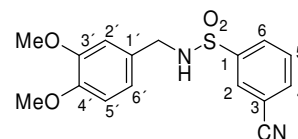
APT- ^{13}C δ = 46.3 (CH₂), 55.1 (CH₃), 112.3 (C-3), 112.9, 113.3 (C-2', C-4'), 117.6 (CN), 120.0 (C-6'), 129.4, 130.1, 130.6, 130.9 (C-2, C-5, C-6, C-5'), 135.8 (C-4), 138.6 (C-1'), 142.5 (C-1), 159.3 (C-3')

3-Cyano-N-(3,4-dimethoxybenzyl)benzonsulfonamid (5)

Das Produkt **5** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 3,4-Dimethoxybenzylamin (569 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 67% als hellgelber Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

5 C₁₆H₁₆N₂O₄S, M = 332.37 g/mol

Ausbeute 670 mg, 2.02 mmol, 67%



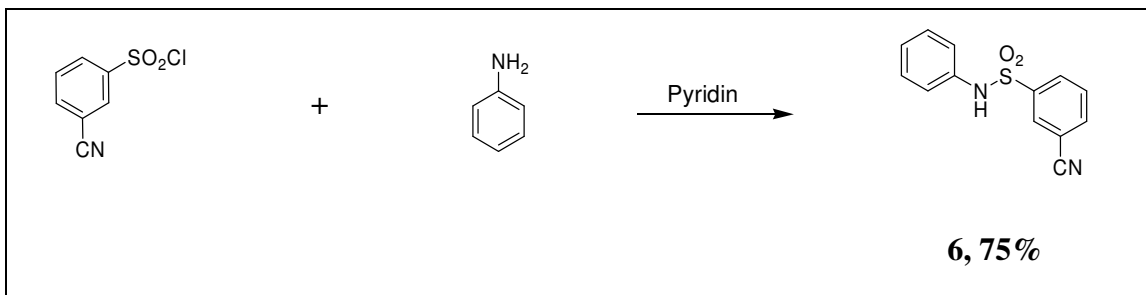
Schmelzpunkt 114-117 °C

EA ber.: C: 57.82% H: 4.85% N: 8.43%
gef.: C: 58.06% H: 4.91% N: 8.35%

¹H NMR δ = 3.61, 3.69 (s, 6H, CH₃), 4.01 (s, 2H, CH₂), 6.67-6.71 (m, 2H, 2'-H,
(DMSO-*d*₆) 6'-H), 6.76-6.79 (m, 1H, 5'-H), 7.70 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.0
Hz, 1H, 5-H), 7.97-8.02 (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H), 8.28 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 46.3 (CH₂), 55.4, 55.7 (CH₃), 111.6, 111.7 (C-2', C-5'), 112.2 (C-3),
(DMSO-*d*₆) 117.7 (CN), 120.3 (C-6'), 129.3 (C-1'), 130.2, 130.5, 131.0 (C-2, C-5,
C-6), 135.6 (C-4), 142.6 (C-1), 148.2, 148.6 (C-3', C-4')

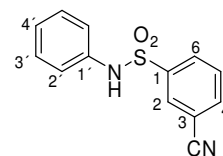
3-Cyano-N-phenylbenzoesulfonamid (6)



Das Produkt **6** wurde analog zur Vorschrift AVI mit Anilin (307 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 75% in Form gelber Kristalle erhalten.

6 $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, M = 285.30 g/mol

Ausbeute 642 mg, 2.25 mmol, 75%



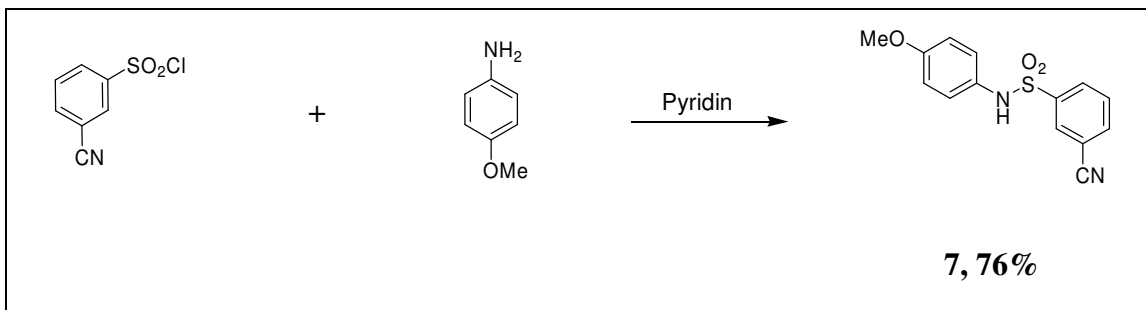
Schmelzpunkt 117 °C

EA ber.: C: 60.45%, H: 3.90%, N: 10.85%

gef.: C: 60.23%, H: 4.09%, N: 10.66%

1H NMR δ = 7.04-7.10 (m, 3H, 2'-H, 4'-H), 7.24 (dd, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 3'-H), 7.75 (dd, J = 7.7 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 7.99-8.01 (m, 1H, 4-H), 8.07-8.09 (m, 1H, 6-H), 8.13 (ddd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 1.7 Hz, J = 0.6 Hz, 2-H), 10.40 (s, 1H, NH)

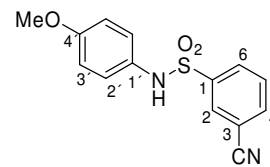
APT- ^{13}C δ = 112.6 (C-3), 117.5 (CN), 120.9 (C-2'), 124.9 (C-4'), 129.4 (C-3'), 130.3, 130.9, 131.2 (C-2, C-5, C-6), 136.6 (C-4), 137.1 (C-1'), 140.8 (C-1)

3-Cyano-N-(4-methoxyphenyl)benzoesulfonamid (7)

Das Produkt **7** wurde analog zur Vorschrift *AVI* mit *p*-Anisidin (406 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 76% als violetter amorpher Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

7 $C_{14}H_{12}N_2O_3S$, $M = 288.32 \text{ g/mol}$

Ausbeute 660 mg, 2.29 mmol, 76%



Schmelzpunkt 140-144 °C

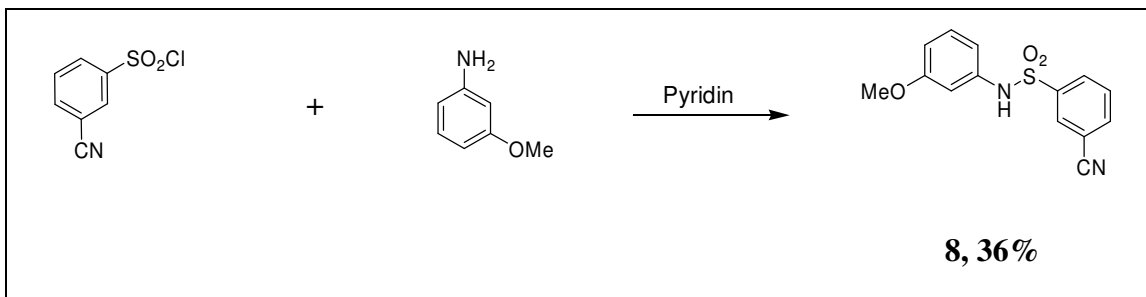
EA ber.: C: 58.32% H: 4.20% N: 9.72%

gef.: C: 58.89% H: 4.26% N: 9.62%

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 3.66$ (s, 3H, CH_3), 6.81 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 6.96 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 7.75 (ddd, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.91 - 7.94 (m, 1H, 4-H), 8.05 - 8.08 (m, 2H, 2-H, 6-H), 10.05 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 55.3$ (CH_3), 112.5 (C-3), 114.5 (C-3'), 117.5 (CN), 124.2 (C-2'), 129.5 (C-1'), 130.3 , 130.8 , 131.2 (C-2, C-5, C-6), 136.5 (C-4), 140.8 (C-1), 157.1 (C-4')

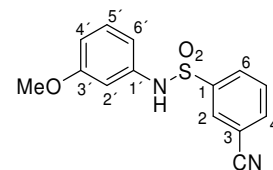
3-Cyano-N-(3-methoxyphenyl)benzonsulfonamid (8)



Das Produkt **8** wurde analog zur Vorschrift *AVI* mit *m*-Anisidin (406 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 36% als gelbe Kristalle erhalten.

8 C₁₄H₁₂N₂O₃S, M = 288.32 g/mol

Ausbeute 310 mg, 1.08 mmol, 36%



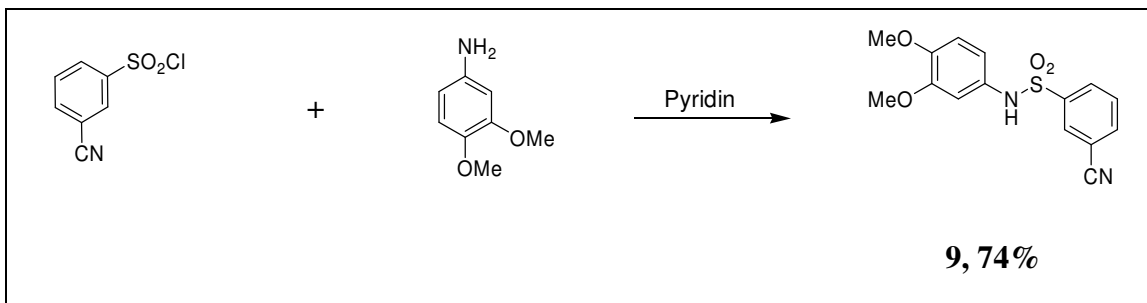
Schmelzpunkt 97-100 °C

EA ber.: C: 58.32% H: 4.20% N: 9.72%

gef.: C: 57.91% H: 4.17% N: 9.65%

¹H NMR δ = 3.66 (s, 3H, CH₃), 6.62-6.68 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.12-7.16 (DMSO-*d*₆) (m, 1H, 5'-H), 7.75-7.79 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.05 (m, 1H, 4-H), 8.07-8.11 (m, 1H, 6-H), 8.15 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 10.41 (s, 1H, NH)

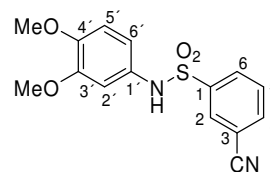
APT-¹³C δ = 55.2 (CH₃), 106.5 (C-2'), 110.0 (C-4'), 112.6 (C-6'), 112.6 (C-3), (DMSO-*d*₆) 117.5 (CN), 130.3, 130.3, 131.0 (C-2, C-5, C-6), 131.2 (C-5'), 136.7 (C-4), 138.4 (C-1'), 140.8 (C-1), 159.9 (C-3')

3-Cyano-N-(3,4-dimethoxyphenyl)benzensulfonamid (9)

Das Produkt **9** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 4-Aminoveratrol (506 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 74% als violetter Nadeln erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

9 $C_{15}H_{14}N_2O_4S$, $M = 318.35$ g/mol

Ausbeute 710 mg, 2.23 mmol, 74%



Schmelzpunkt 154-159 °C

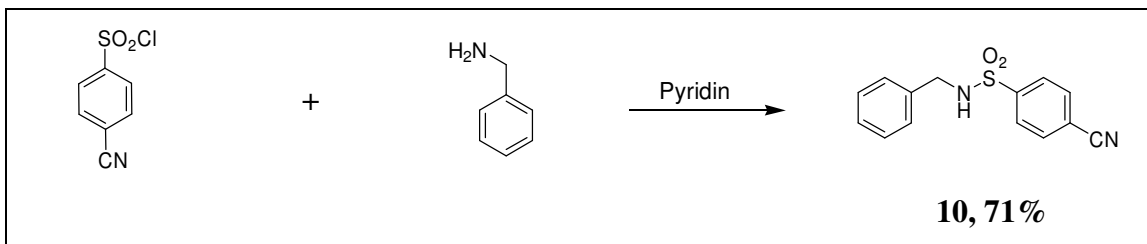
EA ber.: C: 56.59% H: 4.43% N: 8.80%

gef.: C: 56.85% H: 4.48% N: 8.73%

1H NMR $\delta = 3.63, 3.66$ (s, 6H, CH_3), 6.53 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6'-H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2'-H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.75 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.94-7.96 (m, 1H, 4-H), 8.07-8.09 (m, 2H, 2-H, 6-H), 10.05 (s, 1H, NH)

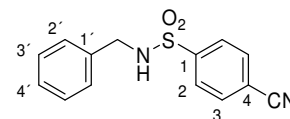
APT- ^{13}C $\delta = 55.6, 55.7$ (CH_3), 107.3 (C-2'), 112.3 (C-5'), 112.5 (C-3), 114.4 (C-6'), 117.5 (CN), 129.8 (C-1'), 130.3, 130.8, 131.3 (C-2, C-5, C-6), 136.5 (C-4), 140.8 (C-1), 146.7 (C-3'), 149.0 (C-4')

N-Benzyl-4-cyanobenzensulfonamid (10)



Das Produkt **10** wurde analog zur Vorschrift AVI mit Benzylamin (354 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) nach Umkristallisation aus EtOH/Wasser mit einer Ausbeute von 71% als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

10 $C_{14}H_{12}N_2O_2S$, M = 272.32 g/mol



Ausbeute 580 mg, 2.13 mmol, 71%

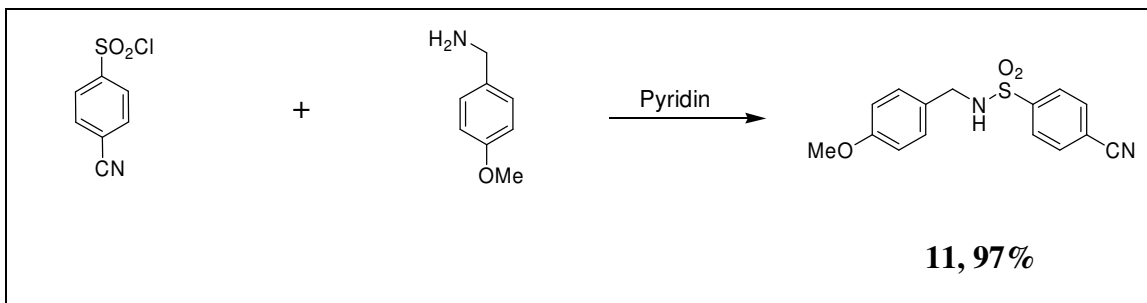
Schmelzpunkt 138-140 °C, Lit.: 141-142 °C ^[200]

EA ber.: C: 61.75% H: 4.44% N: 10.29%

gef.: C: 61.23% H: 4.46% N: 10.32%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 4.04 (s, 2H, CH₂), 7.17-7.27 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2-H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 8.45 (s, 1H, NH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ = 46.3 (CH₂), 114.8 (C-4), 117.9 (CN), 127.4 (C-2, C-4'), 127.8 (C-2'), 128.4 (C-3'), 133.4 (C-3), 137.3 (C-1'), 145.2 (C-1)

4-Cyano-N-(4-methoxybenzyl)benzensulfonamid (11)

Das Produkt **11** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 4-Methoxybenzylamin (453 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 66% als weißer Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

11 $C_{15}H_{14}N_2O_3S$, M = 302.35 g/mol

Ausbeute 880 mg, 2.91 mmol, 97%

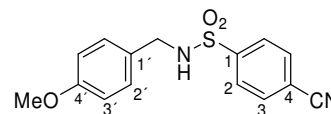
Schmelzpunkt 128-131 °C

EA ber.: C: 59.59% H: 4.67% N: 9.27%

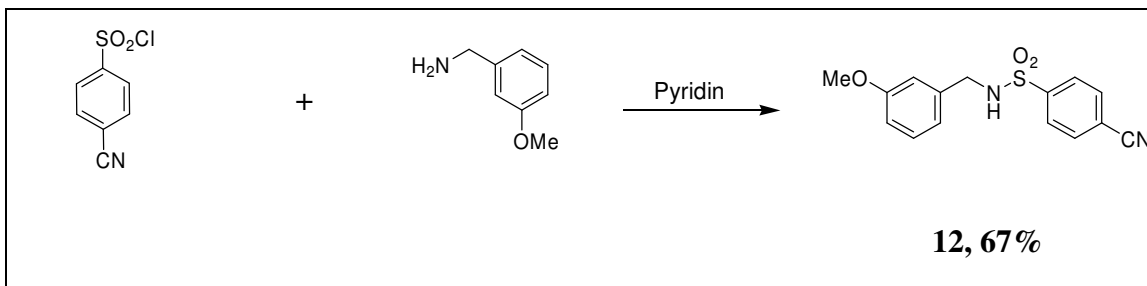
gef.: C: 59.71% H: 4.70% N: 9.18%

1H NMR (DMSO- d_6) δ = 3.70 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 2H, CH₂), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3'-H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2'-H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 8.35 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 45.9 (CH₂), 55.2 (CH₃), 113.8 (C-3'), 114.7 (C-4), 117.9 (CN), 127.3 (C-2), 129.1 (C-1'), 129.2 (C-2'), 133.4 (C-3), 145.3 (C-1), 158.7 (C-4')

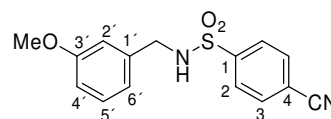


4-Cyano-N-(3-methoxybenzyl)benzensulfonamid (12)



Das Produkt **12** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 3-Methoxybenzylamin (453 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 67% als weiße Kristalle erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

12 $C_{15}H_{14}N_2O_3S$, $M = 302.35$ g/mol



Ausbeute 610 mg, 2.02 mmol, 67%

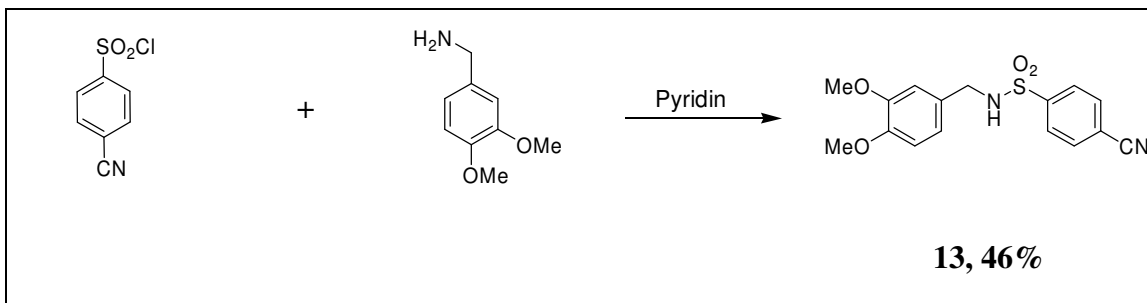
Schmelzpunkt 124-127 °C

EA ber.: C: 59.59% H: 4.67% N: 9.27%

gef.: C: 59.61% H: 4.72% N: 9.12%

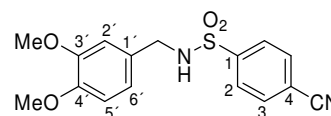
1H NMR $\delta = 3.67$ (s, 3H, CH_3), 4.03 (s, 2H, CH_2), 6.71 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 6.74 - 6.77 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 7.15 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2-H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3-H), 8.44 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 46.2$ (CH_2), 55.1 (CH_3), 112.9 , 113.3 (C-2', C-4'), 114.8 (C-4), 117.9 (CN), 119.9 (C-6'), 129.4 (C-5'), 127.3 (C-2), 133.3 (C-3), 138.8 (C-1'), 145.2 (C-1), 159.3 (C-3')

4-Cyano-N-(3,4-dimethoxybenzyl)benzonsulfonamid (13)

Das Produkt **13** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 3,4-Dimethoxybenzylamin (552 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 46% als amorphes Pulver erhalten. Das Rohprodukt wurde aus EE/Toluol umkristallisiert.

13 $C_{16}H_{16}N_2O_4S$, M = 332.37 g/mol



Ausbeute 460 mg, 1.38 mmol, 46%

Schmelzpunkt 171-175 °C

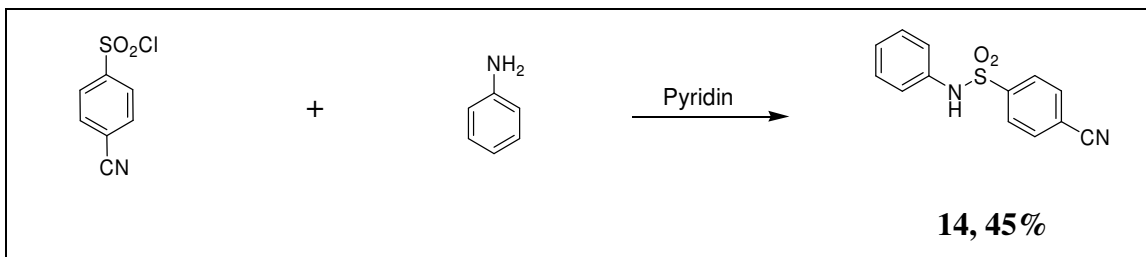
EA ber.: C: 57.82% H: 4.85% N: 8.43%

gef.: C: 57.99% H: 4.86% N: 8.34%

1H NMR δ = 3.64, 3.69 (s, 6H, CH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 6.67 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2'-H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2-H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 8.35 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C δ = 46.2 (CH₂), 55.5, 55.7 (CH₃), 111.7, 111.8 (C-2', C-5'), 114.7 (C-4), 117.9 (CN), 120.2 (C-6'), 127.4 (C-2), 129.5 (C-1'), 133.3 (C-3), 145.3 (C-1), 148.2, 148.7 (C-3', C-4')

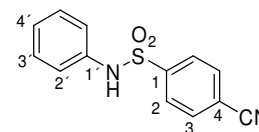
4-Cyano-N-phenylbenzensulfonamid (14)



Das Produkt **14** wurde analog zur Vorschrift *AVI* mit Anilin (307 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Hexan mit einer Ausbeute von 45% als weiße Nadeln erhalten.

14 $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, $M = 258.30$ g/mol

Ausbeute 349 mg, 1.35 mmol, 45%

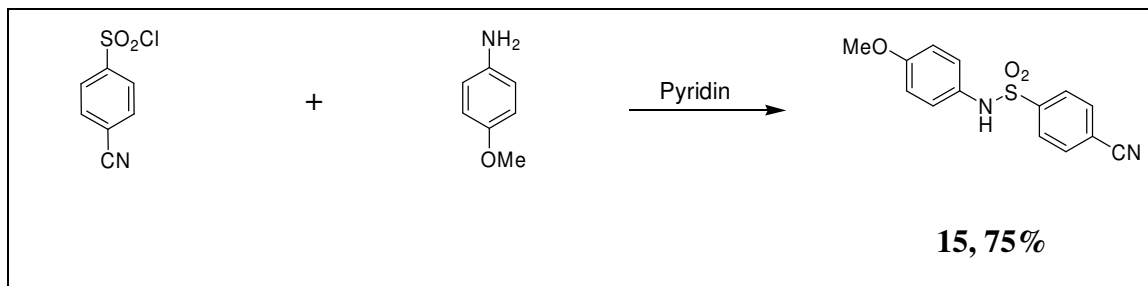


Schmelzpunkt 110-111 °C

EA ber.: C: 60.45%, H: 3.90%, N: 10.85%
gef.: C: 59.87%, H: 3.83%, N: 10.49%

1H NMR $\delta = 7.03-7.09$ (m, 3H, 2'-H, 4'-H), 7.24 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3'-H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2-H), 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 10.49 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 115.5$ (C-4), 117.7 (CN), 120.8 (C-2'), 124.8 (C-4'), 127.5 (C-2), 129.4 (C-3'), 133.6 (C-3), 137.1 (C-1'), 143.7 (C-1')

4-Cyano-N-(4-methoxyphenyl)benzonsulfonamid (15)

Das Produkt **15** wurde analog zur Vorschrift AVI mit *p*-Anisidin (406 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 66% als weißer Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

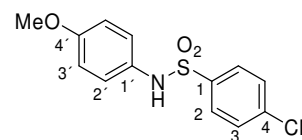
15 $C_{14}H_{12}N_2O_3S$, $M = 288.32$ g/mol

Ausbeute 650 mg, 2.25 mmol, 75%

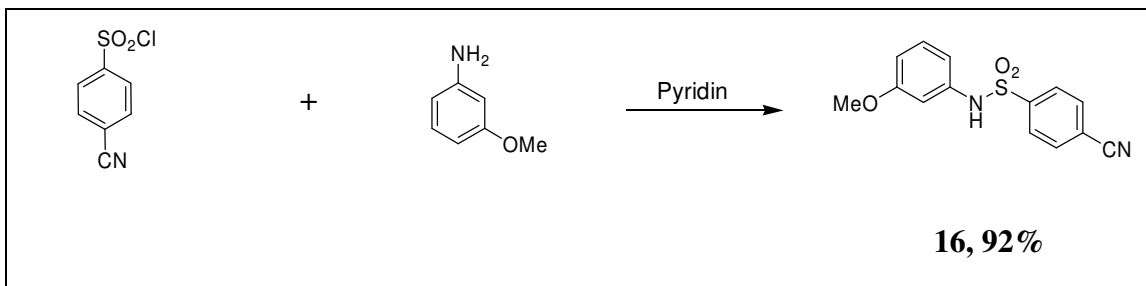
Schmelzpunkt 148-149 °C; Lit: 188-191 °C ^[201]

¹H NMR $\delta = 3.66$ (s, 3H, CH₃), 6.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 3'-H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 2'-H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2-H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3-H), 10.13 (s, 1H, NH)

APT-¹³C $\delta = 55.3$ (CH₃), 114.6 (C-3'), 115.3 (C-4), 117.2 (CN), 124.1 (C-2'), 127.6 (C-2), 129.4 (C-1'), 133.5 (C-3), 143.7 (C-1), 157.1 (C-4')



4-Cyano-N-(3-methoxyphenyl)benzonsulfonamid (16)



Das Produkt **16** wurde analog zur Vorschrift AVI mit *m*-Anisidin (406 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 92% in Form gelber Kristalle erhalten.

16 C₁₄H₁₂N₂O₃S, M = 288.32 g/mol

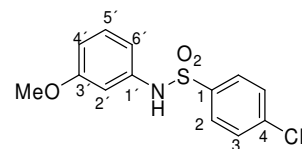
Ausbeute 800 mg, 2.77 mmol, 92%

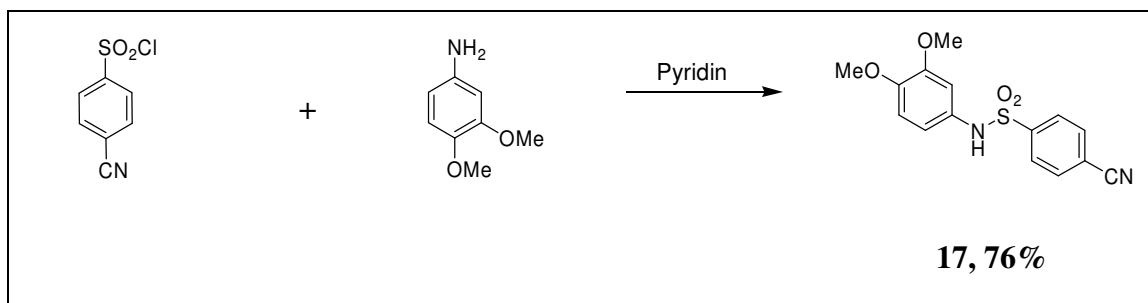
Schmelzpunkt 99-103 °C

EA ber.: C: 58.32% H: 4.20% N: 9.72%
 gef.: C: 58.49% H: 4.25% N: 9.58%

¹H NMR δ = 3.66 (s, 3H, CH₃), 6.61-6.67 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.13 (dd, *J*
(DMSO-*d*₆) = 8.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H), 8.03 (d,
J = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 10.50 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 55.2 (CH₃), 106.4 (C-2'), 109.9 (C-4'), 112.5 (C-6'), 115.5 (C-4),
(DMSO-*d*₆) 117.7 (CN), 127.6 (C-2), 130.3 (C-5'), 133.6 (C-3), 138.4 (C-1'),
 143.6 (C-1), 159.9 (C-3')



4-Cyano-N-(3,4-dimethoxyphenyl)benzensulfonamid (17)

Das Produkt **17** wurde analog zur Vorschrift AVI mit 4-Aminoveratrol (505 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) mit einer Ausbeute von 76% als tief violette Kristalle erhalten.

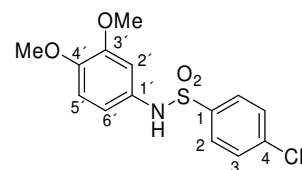
17 $C_{15}H_{14}N_2O_4S$, $M = 318.35 \text{ g/mol}$

Ausbeute 730 mg, 2.29 mmol, 76%

Schmelzpunkt 135-140 °C

EA ber.: C: 56.59% H: 4.43% N: 8.80%

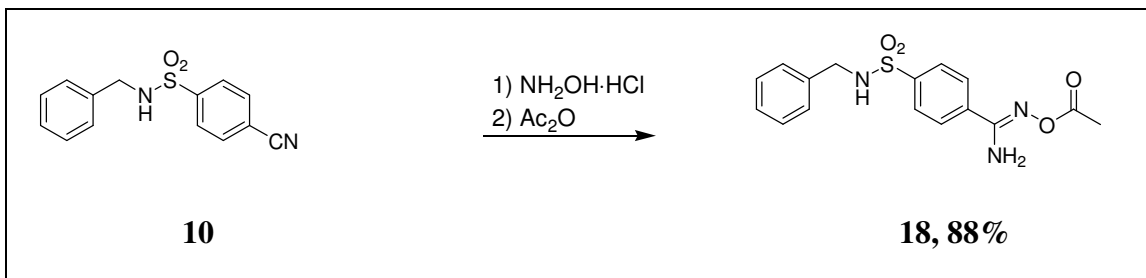
gef.: C: 56.89% H: 4.51% N: 8.69%



$^1\text{H NMR}$ $\delta = 3.63, 3.66$ (s, 6H, CH_3), 6.53 (dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 6.66 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 6.80 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 8.02 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 10.13 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 55.6, 55.87$ (CH_3), 107.1 (C-2'), 112.2 (C-5'), 114.3 (C-6'), 115.3 (C-4), 117.7 (CN), 127.6 (C-2), 129.8 (C-1'), 133.5 (C-3), 143.6 (C-1), 146.1 (C-3'), 149.0 (C-4')

N-Acetoxy-4-(N'-benzylsulfamoyl)benzimidamid (18)



Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **18** in zwei Schritten aus 4-Cyano-N-benzylbenzenesulfonamid **10** (555 mg, 2.0 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 88% als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

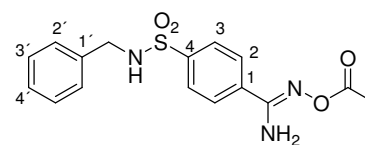
18 C₁₆H₁₇N₃O₄S, M = 347.39 g/mol

Ausbeute 611 mg, 1.76 mmol, 88%

Schmelzpunkt 168-170 °C

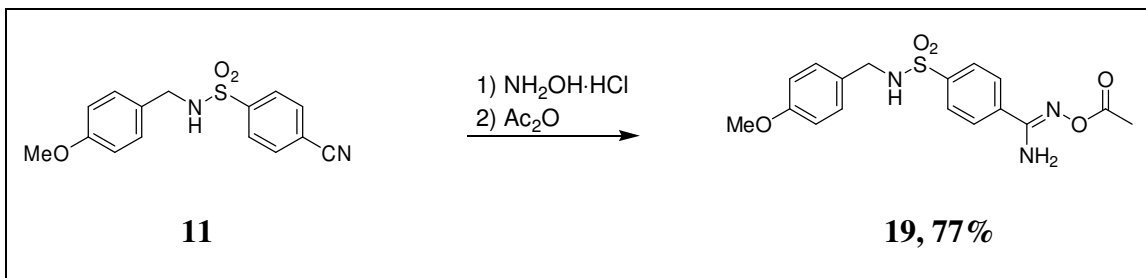
EA ber.: C: 55.32%, H: 4.93%, N: 12.10%

gef.: C: 55.03%, H: 5.28%, N: 11.71%



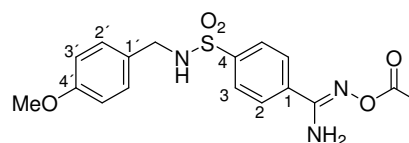
¹H NMR δ = 2.15 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 2H, CH₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.20-7.30
(DMSO-d₆) (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 7.89 (d, J =
8.8 Hz, 2H, 2-H), 8.23 (s, 1H, NH)

¹³C NMR δ = 19.9 (CH₃), 46.3 (CH₂), 126.7 (C-3), 127.3 (C-4'), 127.7, 127.7
(DMSO-d₆) (C-2, C-2'), 128.4 (C-3') , 135.4 (C-1), 137.7 (C-1'), 142.5 (C-4),
155.6 (N=C-N), 168.5 (CO)

N-Acetoxy-4-(N'-(4-methoxybenzyl)sulfamoyl)benzimidamid (19)

Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **19** in zwei Schritten aus 4-Cyano-*N*-(4-methoxybenzyl)benzensulfonamid **11** (429 mg, 1.42 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 77% als weißer Feststoff erhalten.

19 C₁₇H₁₉N₃O₅S,
M = 377.41 g/mol



Ausbeute 410 mg, 1.09 mmol, 77%

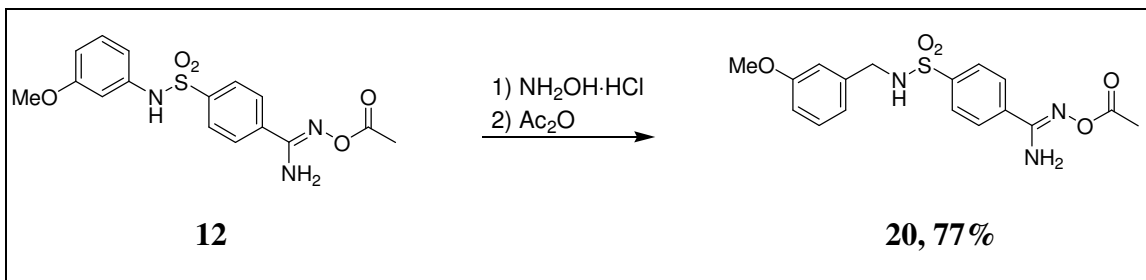
Schmelzpunkt 165-166 °C

EA ber.: C: 54.10% H: 5.07% N: 11.13%
gef.: C: 53.97% H: 5.13% N: 11.07%

¹H NMR δ = 2.14 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 2H, CH₂), 6.82 (d,
(DMSO-*d*₆) *J* = 8.9 Hz, 2H, 3'-H), 6.94 (s, 2H, NH₂), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2'-
H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H), 8.13
(s, 1H, NH)

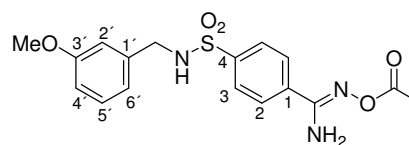
APT-¹³C δ = 19.9 (CH₃), 45.8 (CH₂), 55.2 (OCH₃), 113.8 (C-3'), 126.6 (C-3),
(DMSO-*d*₆) 127.6 (C-2), 129.1 (C-2'), 129.4 (C-1'), 135.3 (C-1), 142.5 (C-4),
155.6 (N=C-N), 158.6 (C-4'), 168.4 (CO)

N-Acetoxy-4-(N'-(3-methoxybenzyl)sulfamoyl)benzimidamid (20)



Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **20** in zwei Schritten aus 4-Cyano-*N*-(3-methoxybenzyl)benzensulfonamid **12** (346 mg, 1.14 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 77% als weißer Feststoff erhalten.

20 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$,
 $M = 377.41 \text{ g/mol}$



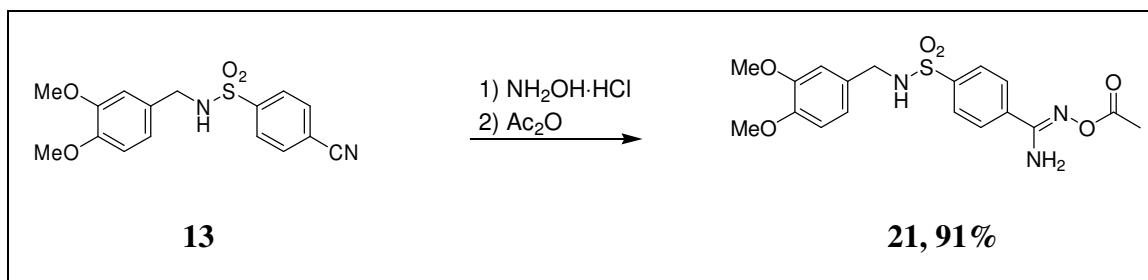
Ausbeute 333 mg, 882 μmol , 77%

Schmelzpunkt 118-120 $^{\circ}\text{C}$

EA ber.: C: 54.10% H: 5.07% N: 11.13%
 gef.: C: 54.06% H: 5.16% N: 10.89%

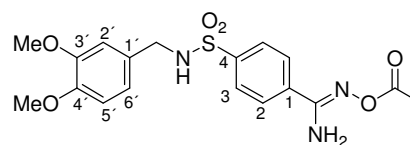
$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.14$ (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 2H, CH_2), 6.77-
(DMSO- d_6) 6.81 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.18 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H,
 5'-H), 7.85 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 7.89 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, 2-H),
 8.22 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 19.9$ (CH_3), 46.2 (CH_2), 55.1 (OCH_3), 112.9, 113.1 (C-2', C-4'),
(DMSO- d_6) 119.8 (C-6'), 126.7 (C-3), 127.7 (C-2), 129.5 (C-5'), 135.4 (C-1),
 129.2 (C-1'), 142.5 (C-4), 155.5 (C=C-N), 159.4 (C-3'), 168.5 (CO)

N-Acetoxy-4-(N'-(3,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl)benzimidamid (21)

Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **21** in zwei Schritten aus 4-Cyano-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)benzensulfonamid **13** (341 mg, 1.03 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 91% als weißer Feststoff erhalten.

21 C₁₈H₂₁N₃O₆S,
M = 407.44 g/mol



Ausbeute 380 mg, 933 μmol, 91%

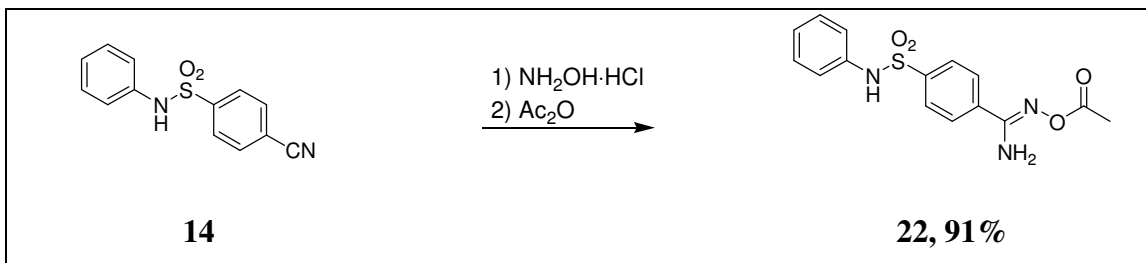
Schmelzpunkt 137-138 °C

EA ber.: C: 53.06% H: 5.20% N: 10.31%
gef.: C: 53.00% H: 5.29% N: 10.05%

¹H NMR δ = 2.14 (s, 3H, CH₃), 3.65, 3.69 (s, 6H, OCH₃), 3.93 (s, 2H, CH₂),
(DMSO-*d*₆) 6.72 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 6.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H,
2'-H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.93 (s, 2H, NH₂), 7.83 (d, *J* =
8.9 Hz, 2H, 3-H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 8.13 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 19.9 (CH₃), 46.2 (CH₂), 55.5, 55.7 (OCH₃), 111.7, 111.8 (C-2', C-
(DMSO-*d*₆) 5'), 120.0 (C-6'), 126.7 (C-3), 127.6 (C-6), 129.8 (C-1'), 135.4 (C-1),
142.6 (C-4), 148.2, 148.7 (C-3', C-4'), 155.5 (N=C-N), 168.5 (CO)

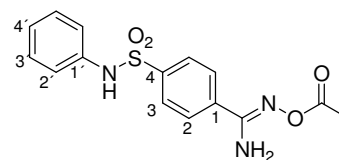
N-Acetoxy-4-(N'-phenylsulfamoyl)benzimidamid (22)



Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **22** in zwei Schritten aus *N*-Phenyl-4-cyanobenzenesulfonamid **14** (280 mg, 1.1 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 91% als farblose Nadeln erhalten.

22 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, $M = 333.36 \text{ g/mol}$

Ausbeute 350 mg, 1.0 mmol, 91%



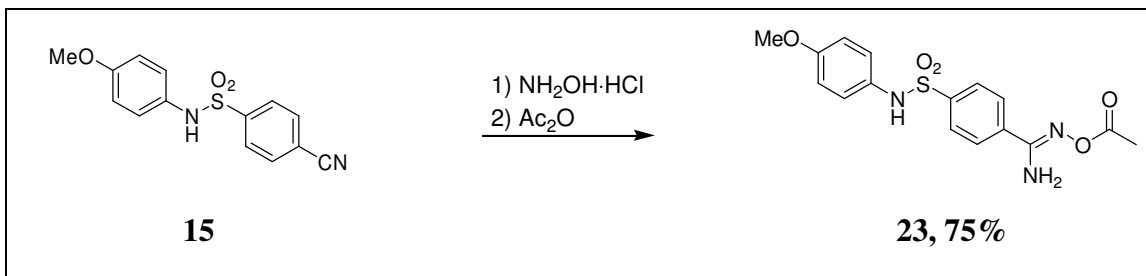
Schmelzpunkt 166-167 °C

EA ber.: C: 54.04% H: 4.54% N: 12.60%

gef.: C: 54.01% H: 4.57% N: 12.37%

^1H NMR $\delta = 2.12$ (s, 3H, CH_3), 6.91 (s, 2H, NH_2), 7.02 (tt, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.01-7.11 (m, 2H, 2'-H), 7.22 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3'-H), 7.80, (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 7.84 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 10.33 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 19.9$ (CH_3), 120.4 (C-2'), 124.4 (C-4'), 126.9 (C-3), 127.8 (C-2),
(DMSO- d_6) 129.3 (C-3'), 135.9 (C-1), 137.6 (C-1'), 141.3 (C-4), 155.5 (N=C-N), 168.4 (CO)

N-Acetoxy-4-(N'-(4-methoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid (23)

Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **23** in zwei Schritten aus 4-Cyano-*N*-(4-methoxyphenyl)benzenesulfonamid **15** (625 mg, 2.17 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 75% als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

23 C₁₆H₁₇N₃O₅S, M = 363.39 g/mol

Ausbeute 590 mg, 1.62 mmol, 75%

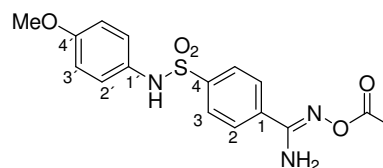
Schmelzpunkt 150-152 °C

EA ber.: C: 52.88% H: 4.72% N: 11.56%

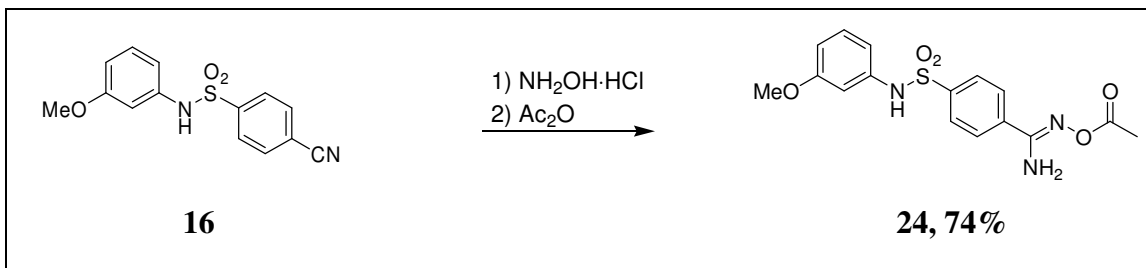
gef.: C: 52.67% H: 4.79% N: 11.38%

¹H NMR δ = 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 3'-H), 6.91 (s, 2H, NH₂), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2'-H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3-H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2-H), 9.96 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 19.9 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 114.5 (C-3'), 123.8 (C-2'), 126.9 (C-3), 127.7 (C-2), 129.9 (C-1'), 135.7 (C-1), 141.2 (C-4), 155.5 (N=C-N), 156.8 (C-4'), 168.4 (CO)



N-Acetoxy-4-(N'-(3-methoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid (24)



Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **24** in zwei Schritten aus 4-Cyano-*N*-(3-methoxyphenyl)benzensulfonamid **16** (641 mg, 2.22 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 74% als weißer Feststoff erhalten.

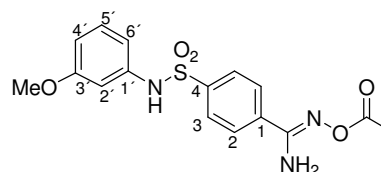
24 C₁₆H₁₇N₃O₅S, M = 363.39 g/mol

Ausbeute 600 mg, 1.65 mmol, 74%

Schmelzpunkt 120-121 °C

EA ber.: C: 52.88% H: 4.72% N: 11.56%

gef.: C: 52.48% H: 4.75% N: 11.40%

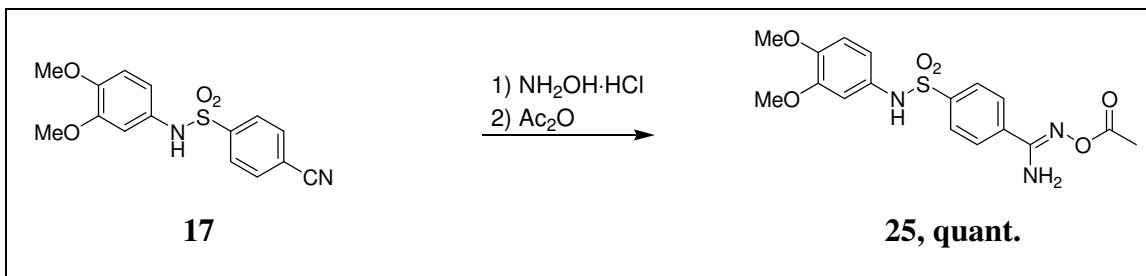


¹H NMR δ = 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.65 (s, 3H, CH₃), 6.60 (ddd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, 4'-H), 6.65-6.67 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.91 (s, 2H, NH₂), 7.12 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2-H), 10.35 (s, 1H, NH)

(DMSO-*d*₆)

APT-¹³C δ = 19.9 (CH₃), 55.1 (OCH₃), 106.0 (C-2'), 109.4 (C-4'), 112.2 (C-6'), 126.9 (C-3), 127.8 (C-2), 130.2 (C-5'), 136.0 (C-1), 138.8 (C-1'), 141.2 (C-4), 155.5 (N=C-N), 159.8 (C-3'), 168.4 (CO)

(DMSO-*d*₆)

N-Acetoxy-4-(N'-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid (25)

Analog zur Vorschrift AV2 wurde das Produkt **25** in zwei Schritten aus 4-Cyano-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)benzenesulfonamid **17** (430 mg, 1.35 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 75% als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

25 C₁₇H₁₉N₃O₆S, M = 393.41 g/mol

Ausbeute 530 mg, 1.35 mmol, quant.

Schmelzpunkt 116-118 °C

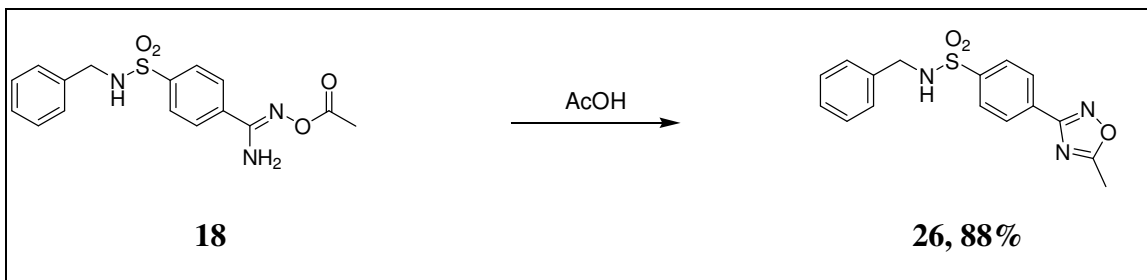
EA ber.: C: 51.90% H: 4.87% N: 10.68%

gef.: C: 50.73% H: 5.17% N: 10.38%

¹H NMR δ = 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.63 (s, 6H, OCH₃), 6.54 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 2'-H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.91 (s, 2H, NH₂), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 9.97 (s, 1H, NH)

APT-¹³C 19.9 (CH₃), 55.6, 55.7 (OCH₃), 106.9 (C-2'), 112.3 (C-5'), 113.9 (C-6'), 127.0 (C-3), 127.7 (C-2), 130.4 (C-1'), 135.8 (C-1), 141.2 (C-4), 146.4, 149.0 (C-3', C-4'), 155.5 (N=C-N), 168.4 (CO)

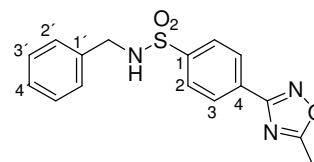
N-Benzyl-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl) benzensulfonamid (26)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **26** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid **18** (490 mg, 1.25 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 88% als hellbraune Kristalle erhalten.

26 $C_{16}H_{15}N_3O_3S$, M = 329.37 g/mol

Ausbeute 46 mg, 140 μ mol, 7%



Schmelzpunkt 158-159 °C

EA ber.: C: 58.34%, H: 4.59%, N: 12.76%

gef.: C: 58.41%, H: 4.75%, N: 13.01%

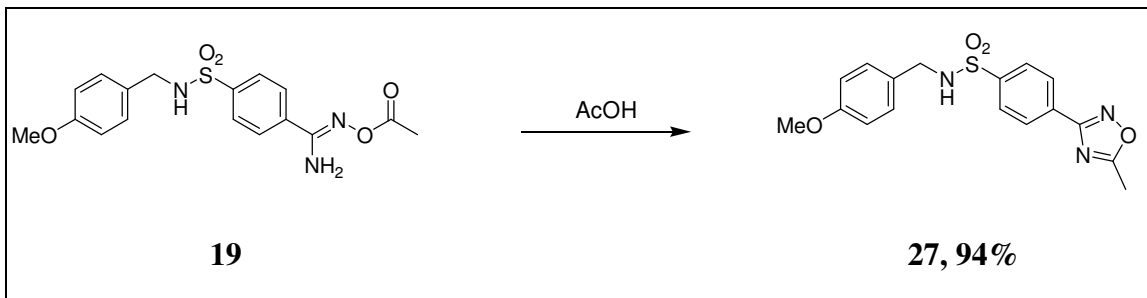
¹H NMR δ = 2.69 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂), 7.17-7.28 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2-H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 8.32 (s, 1H, NH)

(DMSO-*d*₆)

¹³C NMR δ = 12.2 (CH₃), 46.3 (CH₂), 127.3 (C-4'), 127.5 (C-3'), 127.7 (C-2'), 127.8 (C-2), 128.3 (C-3'), 129.7 (C-4), 137.6 (C-1'), 143.5 (C-1), 166.9 (N=C-N), 178.1 (N=C-N)

(DMSO-*d*₆)

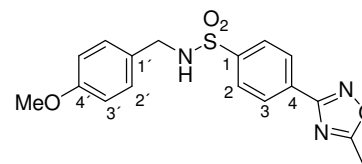
N-(4-Methoxybenzyl)-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid (27)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **27** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(4-methoxybenzyl)sulfamoyl)benzimidamid **19** (348 mg, 922 μ mol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 94% als weißer Feststoff erhalten.

27 $C_{17}H_{17}N_3O_4S$, M = 359.40 g/mol

Ausbeute 310 mg, 863 μ mol, 94%



Schmelzpunkt 152-153 °C

EA ber.: C: 56.81%, H: 4.77%, N: 11.69%

gef.: C: 56.83%, H: 4.77%, N: 11.49%

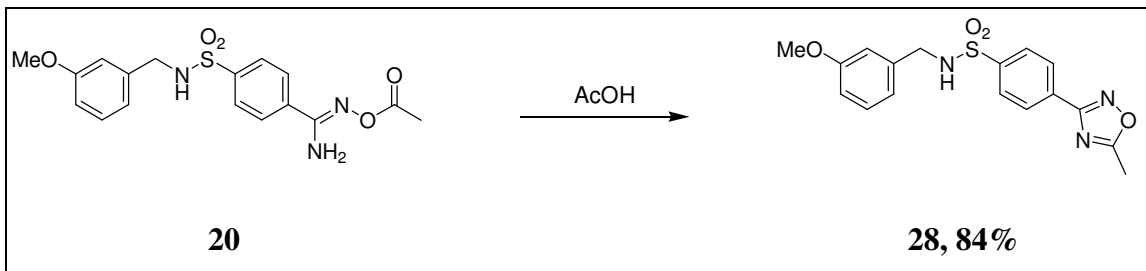
1H NMR δ = 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3-H), 8.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH)

(DMSO-*d*₆)

APT- ^{13}C δ = 12.2 (CH₃), 45.9 (CH₂), 55.2 (OCH₃), 113.8 (C-3'), 127.5 (C-3), 127.8 (C-2), 129.1 (C-2'), 129.4 (C-1'), 129.7 (C-4), 143.5 (C-1), 158.6 (C-4'), 166.9 (N=C-N), 178.1 (N=C-O)

(DMSO-*d*₆)

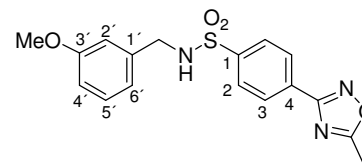
N-(3-Methoxybenzyl)-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid (28)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **28** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(3-methoxybenzyl)sulfamoyl)benzimidamid **20** (199 mg, 527 μ mol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 84% als weißer Feststoff erhalten.

28 $C_{17}H_{17}N_3O_4S$, M = 359.40 g/mol

Ausbeute 160 mg, 445 μ mol, 84%



Schmelzpunkt 152-154 °C

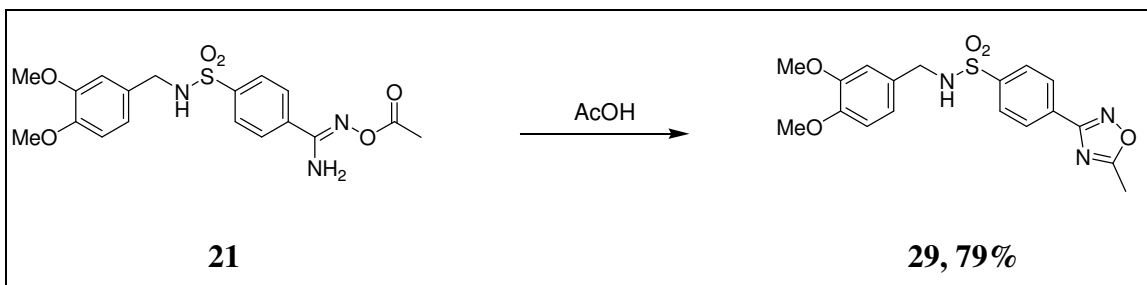
EA ber.: C: 56.81%, H: 4.77%, N: 11.69%

gef.: C: 56.70%, H: 4.78%, N: 11.39%

1H NMR δ = 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H, (DMSO-*d*₆) CH₂), 6.73-6.80 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.15 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2-H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH)

APT- ^{13}C δ = 12.2 (CH₃), 46.2 (CH₂), 55.1 (OCH₃), 112.9, 113.1 (C-2', C-4'), (DMSO-*d*₆) 119.9 (C-6'), 127.5 (C-3), 127.8 (C-2), 129.4 (C-5'), 129.7 (C-4), 139.1 (C-1'), 143.5 (C-1), 159.3 (C-3'), 166.9 (N=C-N), 178.1 (N=C-N)

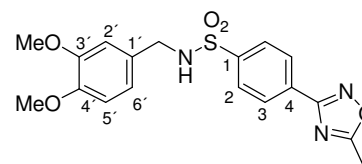
N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid (29)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **29** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(3,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl)benzimidamid **21** (390 mg, 957 μmol , 1 eq) mit einer Ausbeute von 79% als weißer Feststoff erhalten.

29 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, $M = 389.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute 294 mg, 755 μmol , 79%



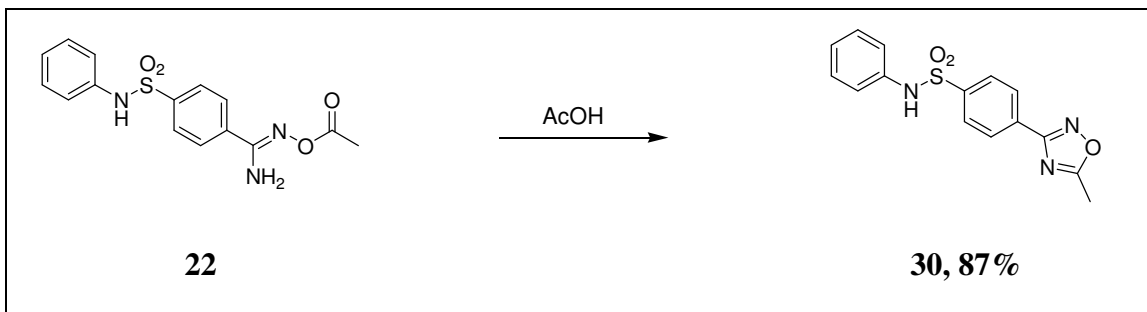
Schmelzpunkt 170-171 $^{\circ}\text{C}$

EA ber.: C: 55.52%, H: 4.92%, N: 10.79%
gef.: C: 55.34%, H: 5.14%, N: 10.46%

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.68$ (s, 3H, CH_3), 3.63, 3.66 (s, 6H, OCH_3), 3.98 (s, 2H, CH_2), 6.71 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 6.75 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 6.78 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.91 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 8.12 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 8.22 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 12.2$ (CH_3), 46.2 (CH_2), 55.4, 55.7 (OCH_3), 111.7, 111.8 (C-2', C-5'), 120.0 (C-6'), 127.5 (C-3), 127.7 (C-2), 129.6, 129.7 (C-1', C-4), 143.5 (C-1), 148.2, 148.7 (C-3', C-4'), 166.9 (N=C-N), 178.1 (N=C-O)

4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-phenylbenzensulfonamid (30)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **30** aus *N*-Acetoxy-4-(*N*'-phenylsulfamoyl)benzimidamid **22** (382 mg, 1.15 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 87% in Form von weißen Nadeln erhalten.

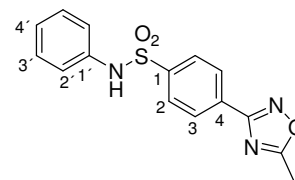
30 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, $M = 315.35 \text{ g/mol}$

Ausbeute 315 mg, 1.00 mmol, 87%

Schmelzpunkt 175-176 °C

EA ber.: C: 57.13%, H: 4.16%, N: 13.33%

gef.: C: 57.22%, H: 4.28%, N: 13.09%



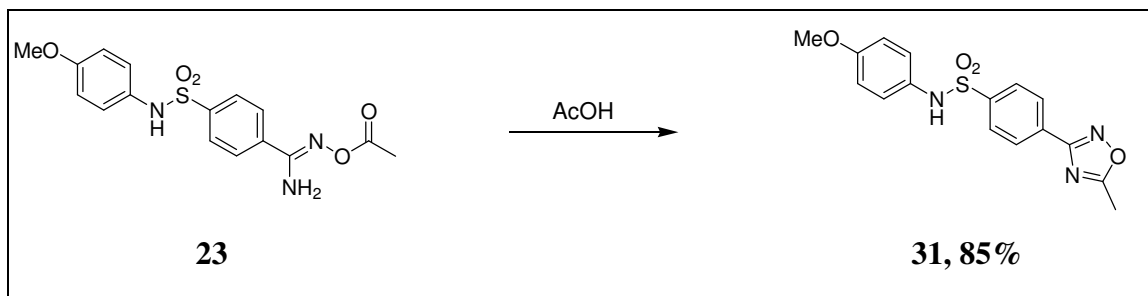
$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.66$ (s, 3H, CH_3), 7.03 (tt, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.08-7.10 (m, 2H, 2'-H), 7.22 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 7.91 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 8.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 10.38 (s, 1H, NH)

(DMSO- d_6)

APT- ^{13}C $\delta = 12.20$ (CH_3), 120.6 (C-2'), 124.6 (C-4'), 127.8, 128.0 (C-2, C-3), 129.4 (C-3'), 130.3 (C-4), 137.5 (C-1'), 142.1 (C-1), 166.8 (N=C-N), 178.2 (N=C-O)

(DMSO- d_6)

N-(4-Methoxyphenyl)-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid (31)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **31** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(4-methoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid **23** (390 mg, 1.33 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 85% als weißer Feststoff erhalten.

31 C₁₆H₁₅N₃O₄S, M = 345.37 g/mol

Ausbeute 390 mg, 1.3 mmol, 85%

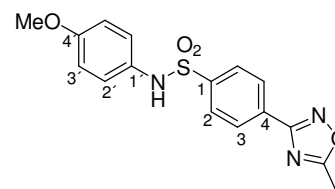
Schmelzpunkt 174-177 °C

EA ber.: C: 55.64%, H: 4.38%, N: 12.17%

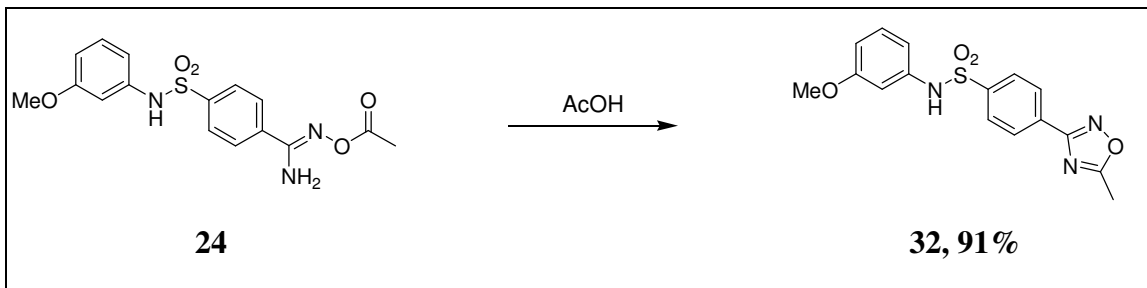
gef.: C: 55.52%, H: 4.37%, N: 12.06%

¹H NMR δ = 2.66 (s, 3H, CH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 3'-H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2'-H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3-H), 10.01 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 12.2 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 114.5 (C-3'), 124.0 (C-2'), 127.8, 127.8 (C-2, C-3), 129.8 (C-4), 130.1 (C-1'), 142.0 (C-1), 156.9 (C-4'), 166.8 (N=C-N), 178.1 (C=N-O)



N-(3-Methoxyphenyl)-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid (32)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **32** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(3-methoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid **24** (406 mg, 1.12 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 91% als weißer Feststoff erhalten.

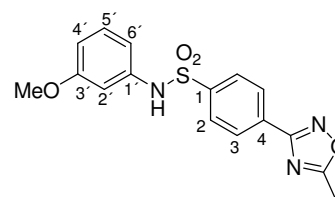
32 $C_{16}H_{15}N_3O_4S$, M = 345.37 g/mol

Ausbeute 350 mg, 1.1 mmol, 91%

Schmelzpunkt 162-164 °C

EA ber.: C: 55.64%, H: 4.38%, N: 12.17%

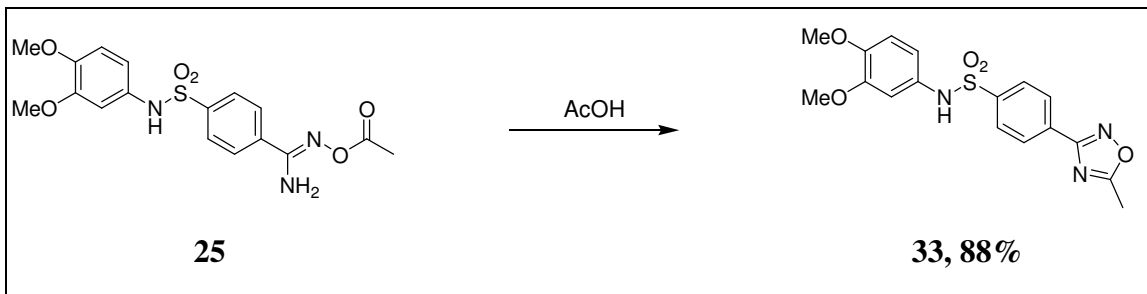
gef.: C: 55.88%, H: 4.38%, N: 12.06%



1H NMR δ = 2.66 (s, 3H, CH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 6.59-6.61 (m, 1H, 4'-H),
(DMSO-*d*₆) 6.67-6.68 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.12 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H,
5'-H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2-H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3-H),
10.40 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C δ = 12.2 (CH₃), 55.2 (OCH₃), 106.2 (C-2'), 109.6 (C-4'), 112.4 (C-6'),
(DMSO-*d*₆) 127.8 (C-3), 128.0 (C-2), 130.2 (C-5'), 130.3 (C-4), 138.7 (C-1'),
142.0 (C-1), 159.9 (C-3'), 166.7 (N=C-N), 178.1 (N=C-O)

4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)benzensulfonamid (33)



Analog zur Vorschrift AV3 wurde das Produkt **33** aus *N*-Acetoxy-4-(*N'*-(3,4-dimethoxyphenyl)sulfamoyl)benzimidamid **25** (490 mg, 1.25 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 88% als hellbraune Kristalle erhalten.

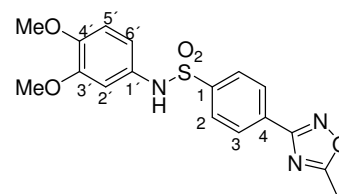
33 $C_{17}H_{17}N_3O_5S$, $M = 375.40$ g/mol

Ausbeute 411 mg, 1.10 mmol, 88%

Schmelzpunkt 186-187 °C

EA ber.: C: 54.39%, H: 4.56%, N: 11.19%

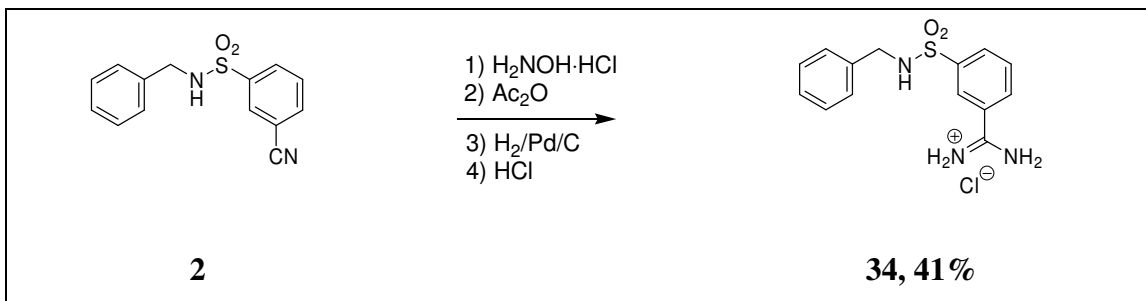
gef.: C: 54.21%, H: 4.70%, N: 10.99%



1H NMR $\delta = 2.66$ (s, 3H, CH_3), 3.62, 3.65 (s, 6H, OCH_3), 6.55 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6'-H), 6.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2'-H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2-H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 10.02 (s, 1H, NH)

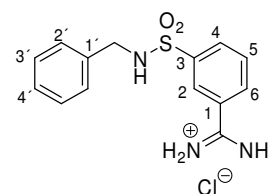
APT- ^{13}C $\delta = 12.2$ (CH_3), 55.6, 55.7 (OCH_3), 107.1 (C-2'), 112.2 (C-5'), 114.2 (C-6'), 127.8, 127.9 (C-2, C-3), 130.2 (C-1, C-4), 142.0 (C-1), 146.6, 149.0 (C-3', C-4'), 166.8 (N=C-N), 178.1 (N=C-O)

3-(N-Benzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (34)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden *N*-Benzyl-3-cyanobenzensulfonamid **2** (330 mg, 1.21 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (168 mg, 2.48 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (313 mg, 2.48 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Anschließend wurde mit Acetanhydrid (470 mg, 3.64 mmol, 3 eq) acetyliert, danach wurde reduziert und das erhaltene Rohprodukt wurde in das Amidin-hydrochlorid **34** mit einer Ausbeute von 41% überführt.

34 C₁₄H₁₆ClN₃O₂S
M = 325.81 g/mol



Ausbeute 160 mg, 491 μmol, 41%

Schmelzpunkt 207-209 °C

LC/DAD^a 200-400 nm, τ_R = 14.70 min, 97%

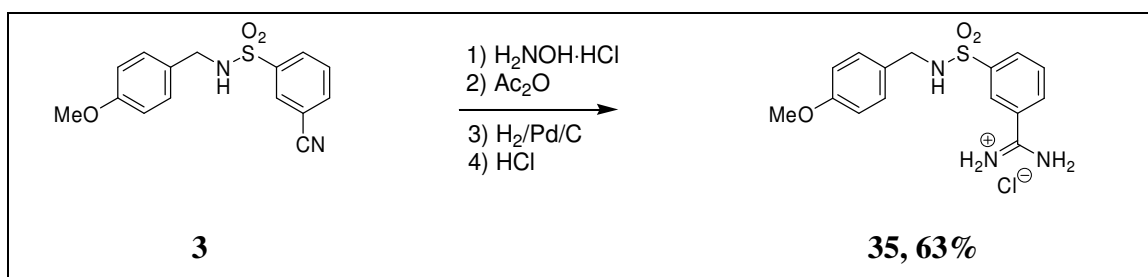
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 290.3 [M+H]⁺

EA ber.: C: 51.61% H: 4.95% N: 12.90%
gef.: C: 51.38% H: 4.96% N: 12.78%

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 4.03$ (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 7.17-7.30 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H),
(DMSO- d_6) 7.79 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.03-8.10 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.23 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.43 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 9.42, 9.63 (s, 4H, NH_2)

APT- ^{13}C $\delta = 126.5$ (C-2), 127.3 (C-4'), 127.8 (C-2'), 128.3 (C-3'), 129.1 (C-1),
(DMSO- d_6) 130.2, 131.3, 132.0 (C-4, C-5, C-5), 137.6 (C-1'), 141.7 (C-3), 165.0 (N=C-N)

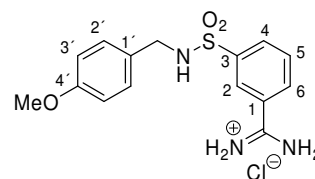
3-(N-(4-Methoxybenzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (35)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-N-(4-methoxybenzyl)benzenesulfonamid **3** (296 mg, 979 μmol , 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (136 mg, 1.96 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (253 mg, 1.96 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Anschließend wurde mit Acetanhydrid (300 mg, 2.94 mmol, 3 eq) acetyliert, danach wurde reduziert und das erhaltene Rohprodukt wurde in das Amidin-hydrochlorid **35** mit einer Ausbeute von 63% überführt.

35 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$
 $M = 355.84$ g/mol

Ausbeute 220 mg, 618 μmol , 63%



Schmelzpunkt 186-187 °C

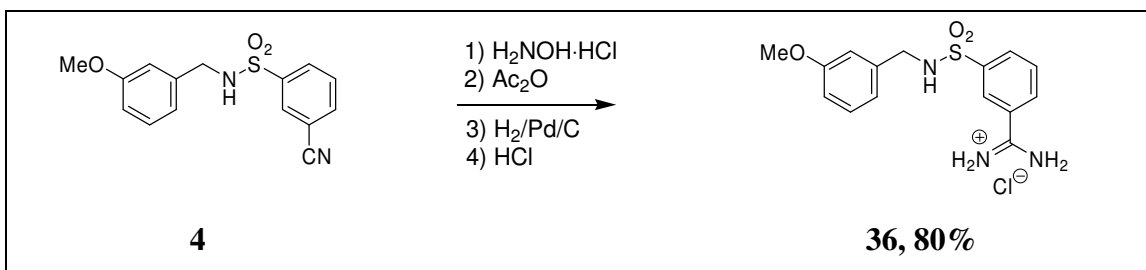
LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_R = 15.10$ min, 96%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 320.3 [M+H]⁺

EA ber.: C: 50.63% H: 5.10% N: 11.81%
gef.: C: 50.23% H: 5.33% N: 11.70%

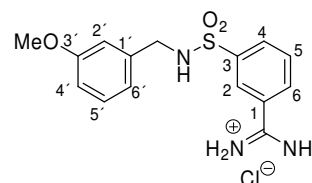
¹H NMR $\delta = 3.70$ (s, 3H, CH₃), 3.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3'-H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2'-H), 7.79 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.03-8.09 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.22 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 9.43, 9.63 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 45.8$ (CH₂), 55.2 (CH₃), 113.8 (C-3'), 126.5 (C-2), 129.0, 129.4 (C-1, C-1'), 129.2 (C-2'), 130.2, 131.3, 132.0 (C-4, C-5, C-6), 141.8 (C-3), 158.6 (C-4'), 164.9 (N=C-N)

3-(N-(3-Methoxybenzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (36)

Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-N-(3-methoxybenzyl)benzonsulfonamid **4** (274 mg, 906 μmol , 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (126 mg, 1.81 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (234 mg, 1.81 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt, welches anschließend mit Acetanhydrid (278 mg, 2.72 mmol, 3 eq) acetyliert wurde. Darauf folgende Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidinhydrochlorid ergab das Produkt **36** mit einer Ausbeute von 80% als weißer Feststoff.

36 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\times 0.9 \text{H}_2\text{O}$,
 $M_{\text{Net}} = 355.84 \text{ g/mol}$



Ausbeute 270 mg, 726 μmol , 88%

Schmelzpunkt 104-109 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 15.03 \text{ min}$, 98%

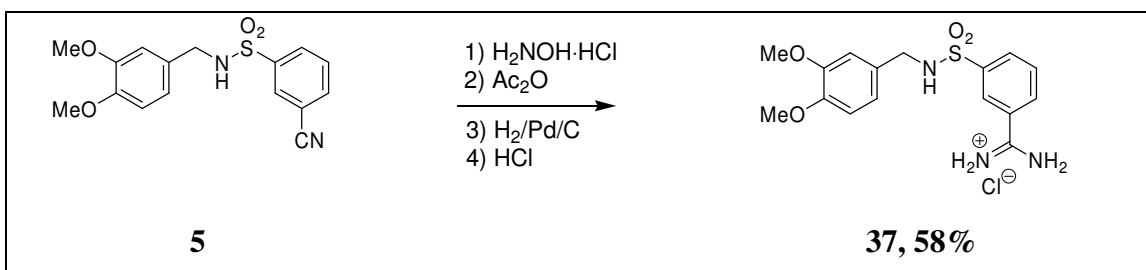
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 320.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 48.42% H: 5.36% N: 11.29%
 gef.: C: 48.67% H: 5.53% N: 11.49%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.68 (s, 3H, CH₃), 4.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 6.74-6.82 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.79 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.09 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.20-8.24 (m, 1H, 2-H), 8.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 9.39, 9.60 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 46.2 (CH₂), 55.1 (CH₃), 112.8, 113.3 (C-2', C-4'), 119.9 (C-6'), 126.5 (C-2), 129.0 (C-1), 129.4, 130.2, 131.3, 131.9 (C-4, C-5, C-6, C-5'), 139.1 (C-1'), 141.8 (C-3), 159.3 (C-3'), 164.9 (N=C-N)

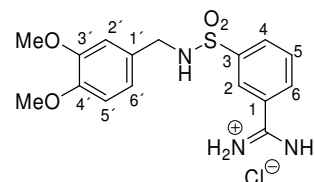
3-(*N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (37)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamid **5** (367 mg, 1.13 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (157 mg, 2.26 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (292 mg, 2.26 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Dieses wurde danach mit Acetanhydrid (346 mg, 3.39 mmol, 3 eq) acetyliert, anschließend reduziert und das erhaltene Rohprodukt wurde in das Amidin-hydrochlorid **37** mit einer Ausbeute von 58% überführt.

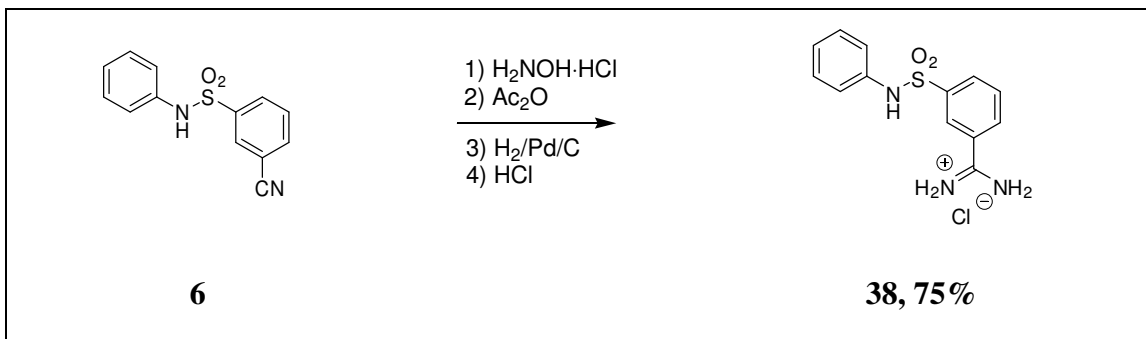
37 C₁₆H₂₀ClN₃O₄S×0.5 H₂O,
M_{Net} = 385.87 g/mol

Ausbeute 260 mg, 658 μmol, 58%



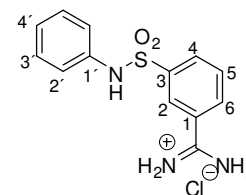
Schmelzpunkt	122-131 °C
LC/DAD^a	200-400 nm, $\tau_R = 14.13$ min, 96%
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 350.1 [M+H] ⁺
EA	ber.: C: 48.67% H: 5.36% N: 10.64% gef.: C: 48.66% H: 5.50% N: 10.59%
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 3.64, 3.69$ (s, 6H, CH ₃), 3.96 (s, 2H, CH ₂), 6.73 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 6.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 7.77 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.02-8.07 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.23 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 2-H), 8.33 (s, 1H, NH), 9.45, 9.57 (s, 4H, NH ₂)
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 46.2$ (CH ₂), 55.5, 55.7 (CH ₃), 111.6, 111.8 (C-2', C-5'), 120.1 (C-6'), 126.5 (C-2), 128.9, 129.7 (C-1', C-1), 130.1, 131.3, 131.9 (C-4, C-5, C-6), 141.9 (C-3), 148.2, 148.7 (C-2', C-3'), 164.8 (N=C-N)

3-(N-Phenylsulfamoyl)benzamidiniumchlorid (38)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-(N-phenyl)benzen-sulfonamid **6** (267 mg, 936 μ mol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (130 mg, 1.87 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (242 mg, 1.87 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid (287 mg, 2.8 mmol, 3 eq) anschließender Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Hydrochlorid konnte das Produkt **38** mit einer Ausbeute von 75% als weißes Pulver erhalten werden.

38 C₁₃H₁₄ClN₃O₂S
M = 311.79 g/mol



Ausbeute 220 mg, 706 μ mol, 75%

Schmelzpunkt 262-263 °C

LC/DAD^a 200-400 nm, τ_R = 14.98 min, 95%

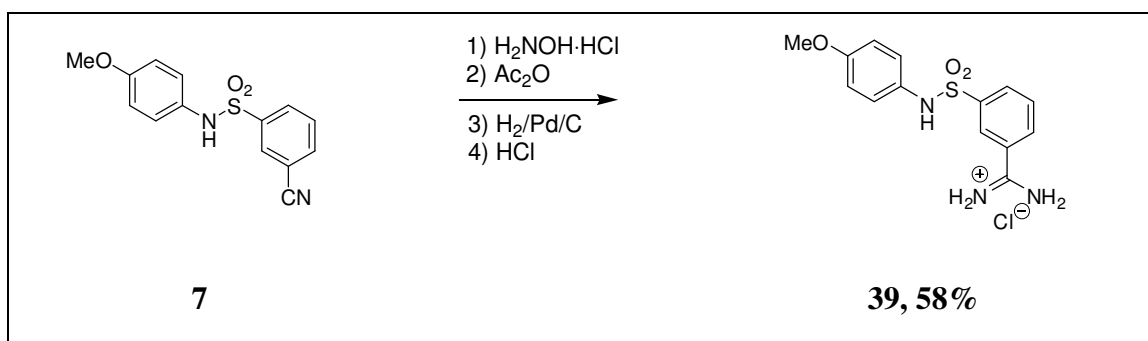
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 276.3 [M+H]⁺

EA ber.: C: 50.08% H: 4.53% N: 13.48%
gef.: C: 49.72% H: 4.56% N: 13.19%

¹H NMR $\delta = 7.02-7.05$ (m, 1H, 4'-H), 7.11-7.13 (m, 2H, 2'-H), 7.22 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 7.77 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.00-8.06 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.26 (dd, $J = 1.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.40, 9.61 (s, 4H, NH₂), 10.55 (s, 1H, NH)

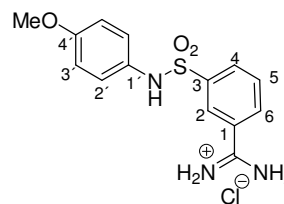
APT-¹³C $\delta = 120.6$ (C-2'), 124.6 (C-4'), 126.7 (C-2), 129.3 (C-2'), 129.3 (C-1), 130.2, 131.3, 132.7 (C-4, C-5, C-6), 137.3 (C-1'), 164.9 (N=C-N)

3-(N-(4-Methoxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (39)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-N-(4-methoxyphenyl)benzensulfonamid **7** (306 mg, 1.06 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (147 mg, 2.12 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (274 mg, 2.12 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Anschließend wurde mit Acetanhydrid (325 mg, 3.18 mmol, 3 eq) acetyliert, danach wurde reduziert und das erhaltene Rohprodukt wurde in das Amidin-hydrochlorid **39** mit einer Ausbeute von 58% überführt.

39 $C_{14}H_{16}ClN_3O_3S$, M= 341.81 g/mol



Ausbeute 210 mg, 611 μ mol, 58%

Schmelzpunkt 230-232 $^{\circ}$ C

LC/DAD^a 200-400 nm, τ_R = 15.09 min, 95%

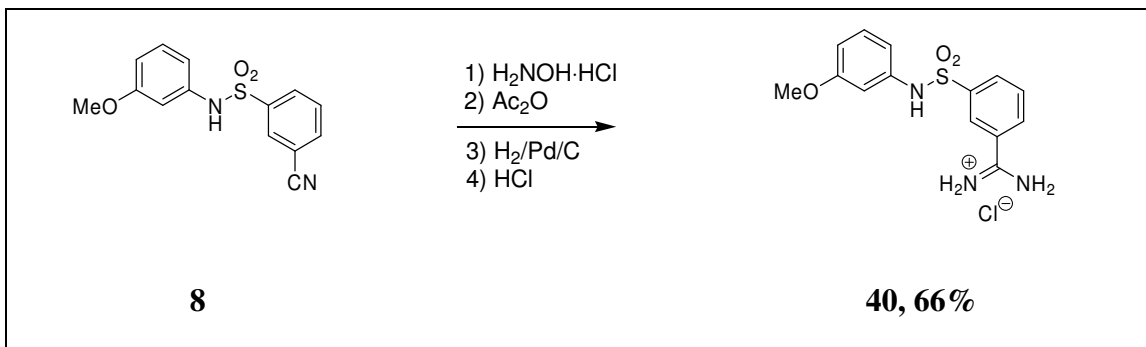
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 306.5 [M+H]⁺

EA ber.: C: 48.75% H: 4.70% N: 12.20%

gef.: C: 48.70% H: 4.81% N: 12.30%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.65 (s, 3H, CH₃), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 3'-H), 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2'-H), 7.76 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.02, 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 4-H, 6-H), 8.22 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.39, 9.60 (s, 4H, NH₂), 10.18 (s, 1H, NH)

APT (DMSO-*d*₆) δ = 55.3 (CH₃), 114.5 (C-3'), 124.0 (C-2'), 126.7 (C-2), 129.3, 129.7 (C-1, C-1'), 130.1, 131.4, 132.5 (C-4, C-5, C-6), 140.5 (C-3), 156.9 (C-4'), 165.0 (N=C-N)

3-(N-(3-Methoxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (40)

Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-N-(3-methoxyphenyl)benzenesulfonamid **8** (620 mg, 2.15 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (299 mg, 4.30 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (556 mg, 4.30 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt, welches anschließend mit Acetanhydrid (658 mg, 6.4 mmol, 3 eq) acetyliert wurde. Nachfolgende Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidinhydrochlorid ergab das Produkt **40** mit einer Ausbeute von 66% als weißer Feststoff.

40 C₁₄H₁₆ClN₃O₃S×0.1 H₂O,
M_{Net} = 341.81 g/mol

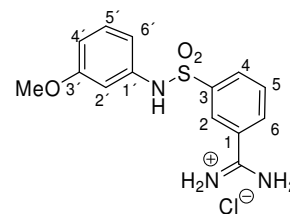
Ausbeute 490 mg, 1.43 mmol, 66%

Schmelzpunkt 184-186 °C

LC/DAD^a 200-400 nm, τ_R = 14.96 min, 94%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 306.5 [M+H]⁺

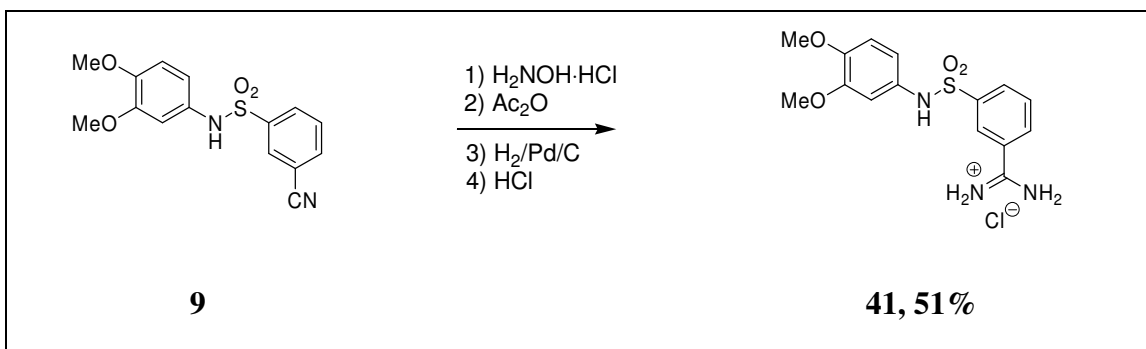
EA ber.: C: 48.94% H: 4.75% N: 12.23%
gef.: C: 48.76% H: 4.79% N: 12.22%



¹H NMR $\delta = 3.65$ (s, 3H, CH₃), 6.61 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 6.70-6.74 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.12 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 7.78 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.07 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.27 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 9.40, 9.61 (s, 4H, NH₂), 10.54 (s, 1H, NH)

APT-¹³C $\delta = 55.2$ (CH₃), 106.5 (C-2'), 109.7 (C-4'), 112.6 (C-6'), 126.7 (C-2), 129.4 (C-1), 130.2, 130.2, 131.3, 132.7 (C-4, C-5, C-6, C-5'), 138.6 (C-1'), 140.5 (C-3), 159.8 (C-3'), 165.0 (N=C-N)

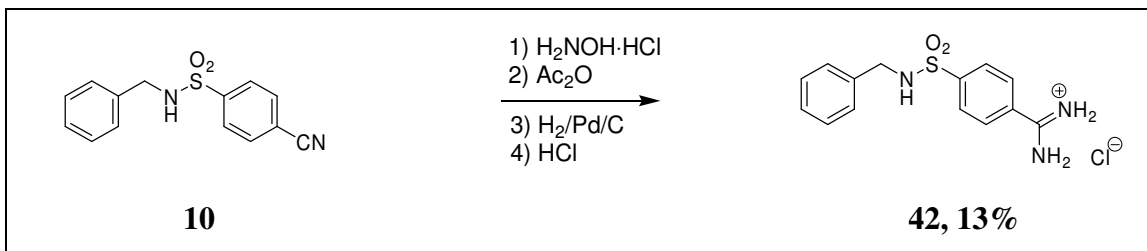
3-(*N*-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (41)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 3-Cyano-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)benzenesulfonamid **9** (304 mg, 955 μ mol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (133 mg, 1.91 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (247 mg, 1.91 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Dieses wurde danach mit Acetanhydrid (292 mg, 2.87 mmol, 3 eq) acetyliert, anschließend reduziert und das erhaltene Rohprodukt wurde in das Amidin-hydrochlorid **41** mit einer Ausbeute von 51% überführt.

41	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S M= 371.84 g/mol	
Ausbeute	180 mg, 485 μmol, 51%	
Schmelzpunkt	205-206 °C	
LC/DAD^a	200-400 nm, τ _R = 13.94 min, 95%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 336.0 [M+H] ⁺	
EA	ber.: C: 48.45% H: 4.88% N: 11.30% gef.: C: 48.46% H: 4.90% N: 11.35%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	δ = 3.61, 3.65 (s, 6H, CH ₃), 6.59 (dd, <i>J</i> = 8.8, Hz, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, 6'-H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.97-8.03 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.35, 9.59 (s, 4H, NH ₂), 10.15 (s, 1H, NH)	
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	δ = 55.6, 55.8 (CH ₃), 107.3 (C-2'), 112.2 (C-5'), 114.3 (C-6'), 126.7 (C-2), 129.3, 130.1 (C-1, C-1'), 130.1, 131.5, 132.5 (C-4, C-5, C-6), 140.4 (C-3), 146.6, 148.9 (C-3', C-4'), 164.9 (N=C-N)	

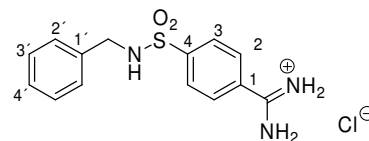
4-(*N*-(Benzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (42**)**



Analog zur Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden *N*-Benzyl-4-cyanobenzenesulfonamid **10** (272 mg, 1.0 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (139 mg, 2.0 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (259 mg, 2.0 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt, welches anschließend mit Acetanhydrid (306 mg, 3.0 mmol, 3 eq) acetyliert wurde. Darauf folgende Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidinhydrochlorid ergab das Produkt **42** mit einer Ausbeute von 13% als weißer Feststoff.

42 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, $M = 325.81 \text{ g/mol}$

Ausbeute 44 mg, 134 μmol , 13%



Schmelzpunkt 238-239 °C

EA ber.: C: 51.61%, H: 4.95%, N: 12.90%
gef.: C: 51.37%, H: 5.10%, N: 12.79%

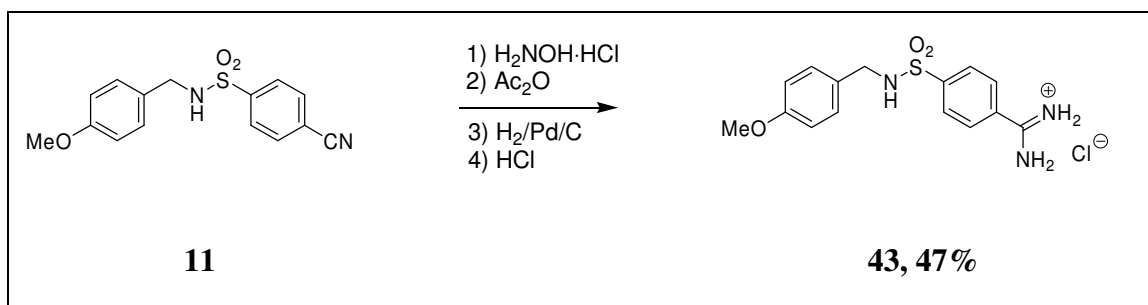
LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_R = 20.33 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 290.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

¹H NMR $\delta = 4.03$ (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 7.20-7.31 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H),
(DMSO- d_6) 7.97-8.02 (m, 4H, 2-H, 3-H), 8.51 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, NH), 9.44, 9.60 (s, 4H, NH_2)

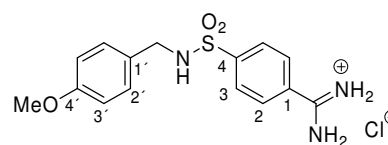
^{13}C NMR $\delta = 46.3$ (CH_2), 127.4 ($\text{C-4}'$), 126.9, 127.7, 128.4, 129.4 (C-2 , C-3 , $\text{C-2}'$,
 (DMSO-d_6) $\text{C-3}'$), 131.7 (C-1), 137.5 ($\text{C-1}'$), 145.4 (C-4), 165.0 (N=C-N)

4-(N-(4-Methoxybenzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (43)



Analog zur Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-N-(4-methoxybenzyl)-benzensulfonamid **11** (202 mg, 1 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (139 mg, 2.0 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (259 mg, 1.40 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt, welches anschließend mit Acetanhydrid (306 mg, 3.0 mmol, 3 eq) acetyliert, daraufhin reduziert und in das Hydrochlorid **43** mit einer Ausbeute von 47% überführt wurde.

43 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$,
 $M_{\text{Net}} = 355.84 \text{ g/mol}$



Ausbeute 170 mg, 467 μmol , 47%

Schmelzpunkt 107-110 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 15.14 \text{ min}$, 97%

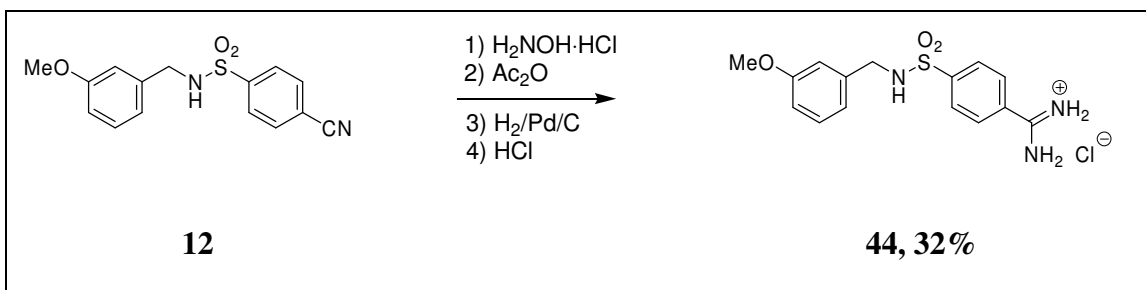
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 320.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 49.38% H: 5.25% N: 11.52%
 gef.: C: 49.15% H: 5.44% N: 11.38%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.70 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 2H, CH₂), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.96, 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.41 (s, 1H, NH), 9.50 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 45.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 113.8 (C-3'), 126.9 (C-2), 129.1, 129.3 (C-3, C-2'), 129.4 (C-1'), 131.6 (C-1), 145.4 (C-4), 158.7 (C-4'), 165.0 (C-1)

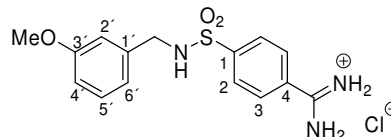
4-(*N*-(3-Methoxybenzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (44)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-*N*-(3-methoxybenzyl)benzenesulfonamid **12** (311 mg, 1.03 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (143 mg, 2.06 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (266 mg, 2.06 mmol, 2 q) zum Amidoxim umgesetzt. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid (315 mg, 3.09 mmol, 3 eq) anschließender Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Hydrochlorid konnte das Produkt **44** mit einer Ausbeute von 32% als weißes Pulver erhalten werden.

44 C₁₅H₁₈ClN₃O₃S×0.3 H₂O,
 M_{Net} = 355.84 g/mol

Ausbeute 120 mg, 332 μmol , 32%



Schmelzpunkt 186-188 °C

LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_R = 15.20$ min, 97%

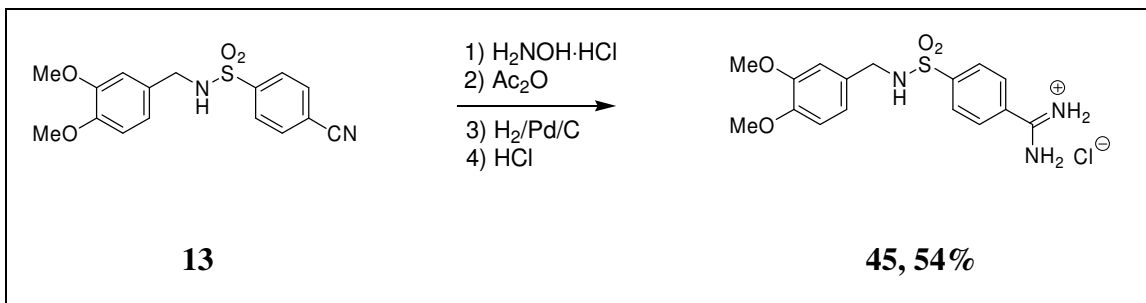
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 320.1 [M+H]⁺

EA ber.: C: 49.87% H: 5.19% N: 11.63%
gef.: C: 50.04% H: 5.19% N: 11.65%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 3.69$ (s, 3H, CH₃), 4.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂), 6.77-6.82 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.17-7.21 (m, 1H, 5'-H), 7.98, 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 9.43, 9.59 (s, 4H, NH₂)

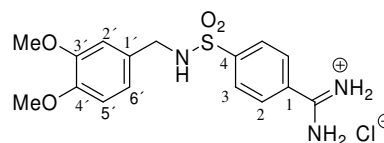
¹³C NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 46.2$ (CH₂), 55.2 (CH₃), 112.9, 113.3 (C-2', C-4'), 119.8 (C-6'), 126.9 (C-2), 129.3 (C-3), 129.5 (C-5'), 139.1 (C-1'), 145.4 (C-4), 159.4 (C-3'), 165.0 (N=C-N)

4-(N-(3,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (45)



Analog zur Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-benzenesulfonamid **13** (232 mg, 698 μmol , 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (97 mg, 1.40 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (180 mg, 1.40 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt, welches anschließend mit Acetanhydrid (114 mg, 2.09 mmol, 3 eq) acetyliert, daraufhin reduziert und in das Hydrochlorid **49** mit einer Ausbeute von 54% überführt wurde.

45 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}\times 0.7 \text{H}_2\text{O}$,
 $M_{\text{Net}} = 385.87 \text{ g/mol}$



Ausbeute 150 mg, 376 μmol , 54%

Schmelzpunkt 124-127 °C

LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 14.14 \text{ min}$, 95%

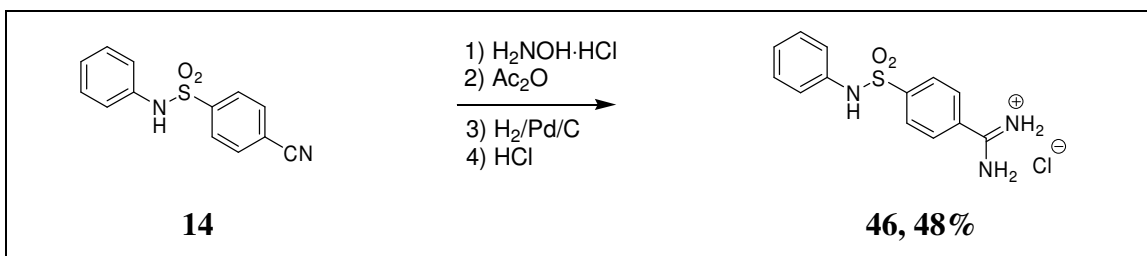
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 350.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 48.23% H: 5.41% N: 10.55%
 gef.: C: 48.02% H: 5.43% N: 10.48%

¹H NMR $\delta = 3.67, 3.69$ (s, 6H, CH₃), 3.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂), 6.72 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 6.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 7.97, 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 9.41, 9.57 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 46.2$ (CH₂), 55.6, 55.7 (CH₃), 111.7, 111.8 (C-2', C-5'), 120.0 (C-6'), 126.9 (C-2), 129.3 (C-3), 129.7 (C-1'), 131.6 (C-1), 145.5 (C-4), 148.2, 148.7 (C-3', C-4'), 164.9 (N=C-N)

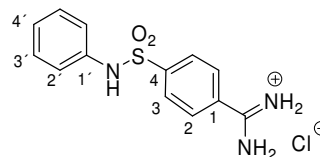
4-(*N*-Phenylsulfamoyl)benzamidiniumchlorid (46)



Entsprechend der Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-*N*-phenylbenzenesulfonamid **14** (582 mg, 2.25 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (313 mg, 4.51 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (583 mg, 4.51 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid (690 mg, 6.76 mmol, 3 eq) anschließender Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Hydrochlorid konnte das Produkt **46** mit einer Ausbeute von 48% als weißes Pulver erhalten werden.

46 C₁₃H₁₄ClN₃O₂S×0.1 H₂O,
M_{Net} = 311.79 g/mol

Ausbeute 340 mg, 1.08 mmol, 48%



Schmelzpunkt 126-130 °C

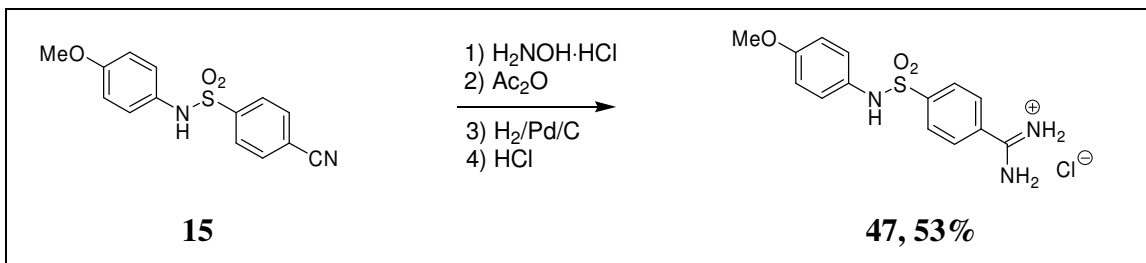
LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_R = 14.84$ min, 96%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 276.4 [M+H]⁺

EA ber.: C: 49.79% H: 4.56% N: 13.40%
gef.: C: 49.47% H: 4.79% N: 13.15%

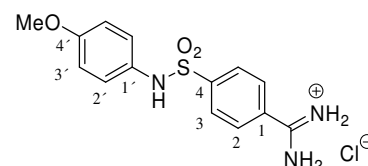
¹H NMR $\delta = 7.04$ (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 4'-H), 7.14 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, 2'-H), 7.23 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3'-H), 7.94, 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, 2'-H, 3'-H), 9.41, 9.55 (s, 4H, NH₂), 10.66 (s, 1H, NH)

APT-¹³C $\delta = 120.3$ (C-2'), 124.5 (C-4'), 127.1 (C-2), 129.4, 129.5 (C-3, C-3'),
(DMSO-*d*₆) 132.3 (C-1), 137.4 (C-1'), 144.0 (C-4), 165.1 (N=C-N)

4-(N-(4-Methoxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (47)

Analog zur Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-N-(4-methoxyphenyl)-benzensulfonamid **15** (299 mg, 1.04 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (144 mg, 2.08 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (268 mg, 2.08 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Nachfolgende Acetylierung mit Acetanhydrid (319 mg, 3.12 mmol, 3 eq), anschließende Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidinhydrochlorid lieferte das Produkt **47** mit einer Ausbeute von 53% als weißen amorphen Feststoff.

47 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\times 0.1 \text{H}_2\text{O}$,
 $M_{\text{Net}} = 341.31 \text{ g/mol}$



Ausbeute 190 mg, 554 μmol , 53%

Schmelzpunkt 238-239 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 14.96 \text{ min}$, 97%

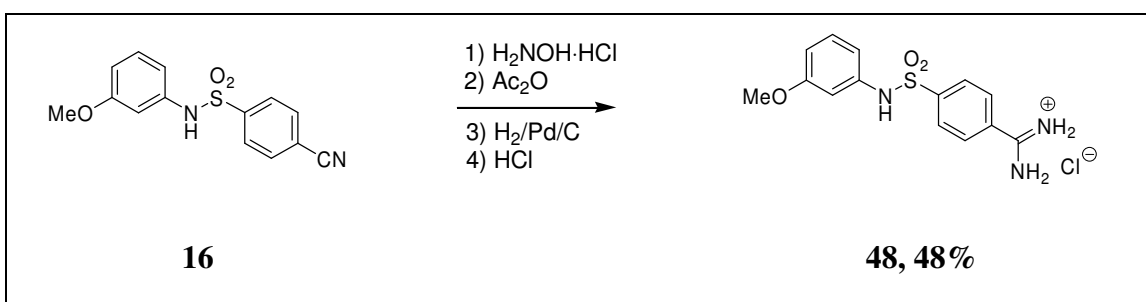
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 306.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 48.94% H: 4.75% N: 12.23%
 gef.: C: 48.72% H: 4.75% N: 12.27%

¹H NMR $\delta = 3.66$ (s, 3H, CH₃), 6.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 3'-H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2'-H), 7.88, 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, 2-H, 3-H), 9.39, 9.54 (s, 4H, NH₂), 10.29 (s, 1H, NH)

¹³C NMR $\delta = 55.3$ (CH₃), 114.6 (C-3'), 123.6 (C-2'), 127.2 (C-2), 129.4 (C-3), 129.8 (C-1'), 132.1 (C-1), 144.1 (C-4), 156.8 (C-4'), 165.1 (N=C-N)

4-(N-(3-Methoxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (48)

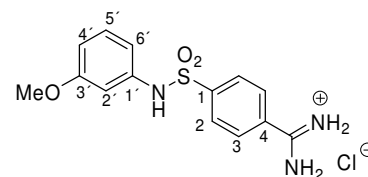


Analog zur Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-*N*-(3-methoxyphenyl)-benzensulfonamid **16** (244 mg, 846 μ mol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (118 mg, 1.69 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (219 mg, 1.69 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt welches danach mit Acetanhydrid (259 mg, 2.54 mmol, 3 eq) acetyliert wurde. Anschließende Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidinhydrochlorid lieferte das Produkt **48** mit einer Ausbeute von 48% als weißes Pulver.

48 C₁₄H₁₆ClN₃O₃S×0.1 H₂O,
M_{Net} = 341.81 g/mol

Ausbeute 140 mg, 407 μ mol, 48%

Schmelzpunkt 204-205 °C



LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_R = 15.33$ min, 94%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 306.4 [M+H]⁺

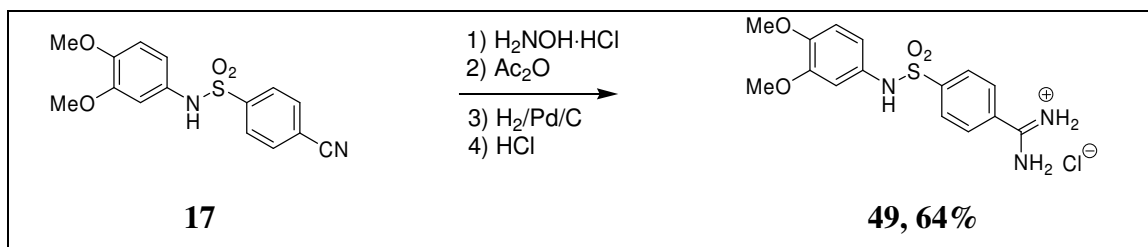
EA ber.: C: 48.94% H: 4.75% N: 12.23%

gef.: C: 48.71% H: 4.71% N: 12.10%

¹H NMR $\delta = 3.66$ (s, 3H, CH₃), 6.61 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 6.71-6.75 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.13 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5'-H), 7.95, 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, 2-H, 3-H), 9.42, 9.55 (s, 4H, NH₂), 10.68 (s, 1H, NH)

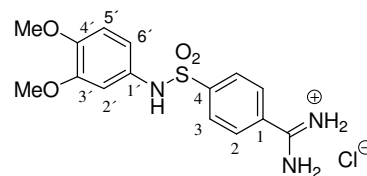
APT-¹³C $\delta = 55.2$ (CH₃), 106.0 (C-2'), 109.5 (C-4'), 112.1 (C-6'), 127.1 (C-2), 129.5 (C-3), 130.3 (C-5'), 132.5 (C-1), 138.6 (C-1'), 144.0 (C-4), 159.8 (C-3'), 165.1 (N=C-N)

4-(N-(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (49)



Analog zur Vorschrift AV4 (Aufarbeitung a) wurden 4-Cyano-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-benzenesulfonamid **17** (288 mg, 905 μmol , 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (126 mg, 1.81 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (234 mg, 1.81 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt, welches anschließend mit Acetanhydrid (277 mg, 2.72 mmol, 3 eq) acetyliert wurde. Darauf folgende Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidinhydrochlorid ergab das Produkt **49** mit einer Ausbeute von 64% als weißer Feststoff.

49 $C_{15}H_{18}ClN_3O_4S \times 0.4 H_2O$,
 $M_{Net} = 371.84 \text{ g/mol}$



Ausbeute 220 mg, 580 μmol , 64%

Schmelzpunkt 137-141 $^{\circ}\text{C}$

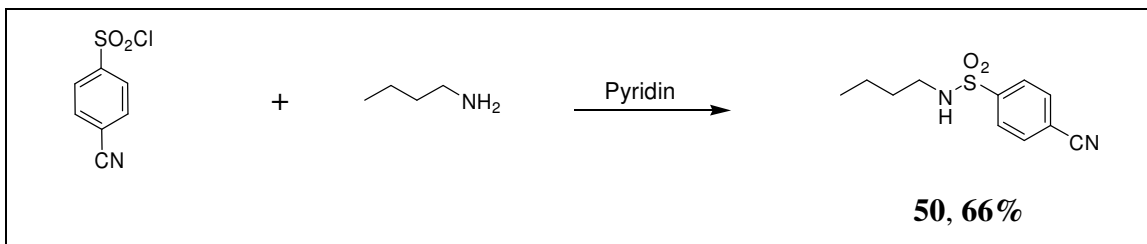
LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_R = 14.15 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 336.0 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 47.53% H: 5.00% N: 11.09%
 gef.: C: 47.28% H: 5.22% N: 10.80%

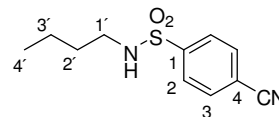
¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 3.63, 3.65$ (s, 6H, CH₃), 6.60 (dd, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 6.73 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 6.79 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.91, 7.94 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 9.38, 9.54 (s, 4H, NH₂), 10.29 (s, 1H, NH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) $\delta = 55.6, 55.8$ (CH₃), 106.6 (C-2'), 112.3, 113.7 (C-5', C-6'), 127.2 (C-2), 129.4 (C-3), 130.2 (C-1'), 132.1 (C-1), 144.0 (C-4), 146.4 (C-4'), 149.0 (C-3'), 165.1 (N=C-N)

N-Butyl-4-cyanobenzensulfonamid (50)

Das Produkt **50** wurde analog zur Vorschrift *AVI* mit *n*-Butylamin (241 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) nach Umkristallisation aus EtOH/Wasser mit einer Ausbeute von 66% als weißer Feststoff erhalten.

50 $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, $M = 238.31$ g/mol



Ausbeute 472 mg, 1.98 mmol, 66%

Schmelzpunkt 104-106 °C

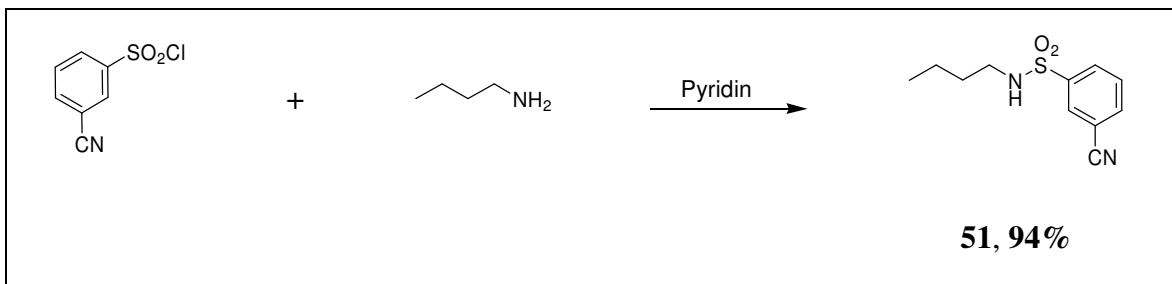
EA ber.: C: 55.44%, H: 5.92%, N: 11.76%

gef.: C: 55.08%, H: 6.20%, N: 11.50%

1H NMR $\delta = 0.78$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4'-H), 1.16-1.26 (m, 2H, 3'-H), 1.29-1.37 (m, 2H, 2'-H), 2.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 1'-H), 7.84 (s, 1H, NH), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2-H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3-H)

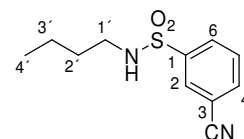
^{13}C NMR $\delta = 13.5$ (C-4), 19.3 (C-3'), 31.2 (C-2'), 42.3 (C-1'), 114.9 (C-4), 117.9 (CN), 127.3 (C-2), 133.5 (C-3), 145.0 (C-1)

N-Butyl-3-cyanobenzensulfonamid (51)



Das Produkt **51** wurde analog zur Vorschrift *AVI* mit *n*-Butylamin (241 mg, 3.3 mmol, 1.1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Hexan mit einer Ausbeute von 94% als weißer Feststoff erhalten.

51 C₁₁H₁₄N₂O₂S, M = 238.31 g/mol



Ausbeute 672 mg, 2.82 mmol, 94%

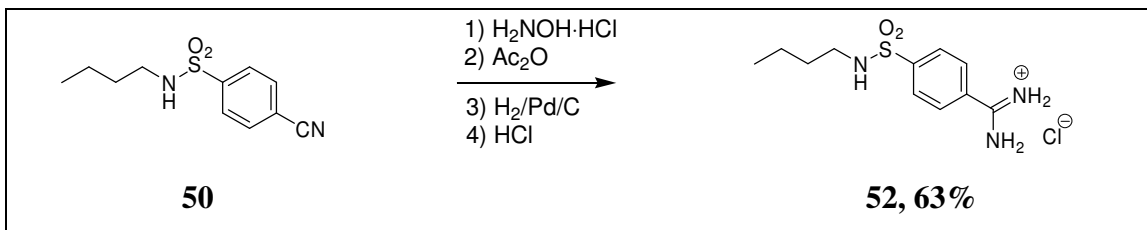
Schmelzpunkt 62-64 °C

EA ber.: C: 55.44%, H: 5.92%, N: 11.76%

gef.: C: 55.55%, H: 6.05%, N: 11.80%

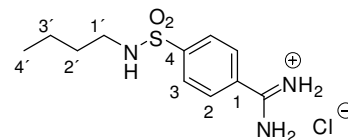
¹H NMR δ = 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 4'-H), 1.17-1.27 (m, 2H, 3'-H), 1.29-1.37 (m, 2H, 2'-H), 2.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 1'-H), 7.75 (s, 1H, NH), 7.81 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 5-H), 8.06-8.13 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.18 (dd, 1H, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2-H)

¹³C NMR δ = 13.5 (C-4'), 19.2 (C-3'), 31.2 (C-2'), 42.3 (C-1'), 112.6 (C-3), (DMSO-*d*₆) 117.7 (CN), 130.1, 130.9, 131.0 (C-2, C-5, C-6), 136.0 (C-4), 142.2 (C-1)

4-(*N*-Butylsulfamoyl)benzamidiniumchlorid (52)

Analog zur Vorschrift AV4 (Methode a) wurden *N*-Butyl-4-cyanobenzenesulfonamid **50** (402 mg, 169 mmol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (234 mg, 3.37 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (436 mg, 2.08 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid (518 mg, 5.07 mmol, 3 eq), anschließender Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidin-hydrochlorid ergab das Produkt **52** mit einer Ausbeute von 63% als weißen amorphem Feststoff.

52 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \times 0.3 \text{H}_2\text{O}$,
 $M_{\text{Net}} = 291.80 \text{ g/mol}$



Ausbeute 315 mg, 1.06 mmol, 63%

Schmelzpunkt 113-117 °C

LC/DAD^a 200-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 14.47 \text{ min}$, 97%

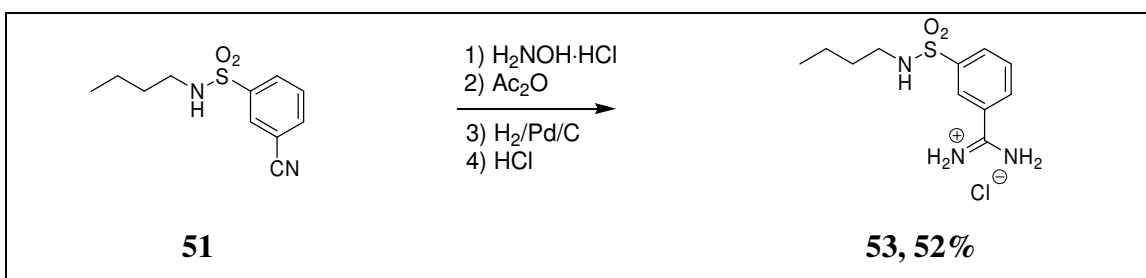
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 256.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 43.89% H: 6.11% N: 14.03%
 gef.: C: 43.84% H: 6.49% N: 13.74%

¹H NMR $\delta = 0.80$ (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, 4'-H), 1.18-1.28 (m, 2H, 3'-H), 1.32-1.39 (m, 2H, 2'-H), 2.73-2.79 (m, 2H, 1'-H), 7.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 7.98, 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, 2-H, 3-H), 9.44, 9.60 (s, 4H, NH₂)

APT $\delta = 13.6$ (C-4'), 19.3 (C-3'), 31.3 (C-2'), 42.4 (C-1'), 126.9 (C-2), 129.4 (C-3), 131.7 (C-1), 145.2 (C-4), 165.2 (N=C-N)

3-(*N*-Butylsulfamoyl)benzamidiniumchlorid (53)

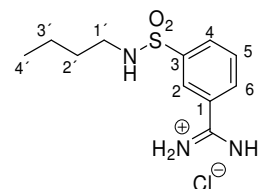


Analog zur Vorschrift AV4 (Methode a) wurden *N*-Butyl-3-cyanobenzenesulfonamid **51** (221 mg, 927 μ mol, 1 eq) mit Hydroxylamin-hydrochlorid (129 mg, 1.85 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (240 mg, 1.85 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid (284 mg, 2.78 mmol, 3 eq), anschließender Reduktion und Überführung des Rohproduktes in das Amidin-hydrochlorid konnte das Produkt **53** mit einer Ausbeute von 52% als weißen amorphen Feststoff isoliert werden.

53 $C_{11}H_{18}ClN_3O_2S$, $M = 291.80$ g/mol

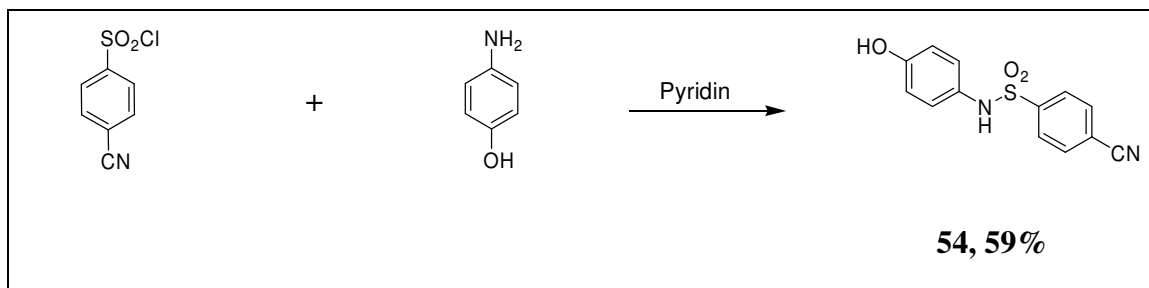
Ausbeute 140 mg, 480 μ mol, 52%

Schmelzpunkt 178-183 °C



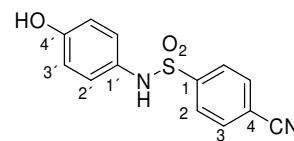
EA	ber.: C: 45.28% H: 6.22% N: 14.40% gef.: C: 45.17% H: 6.21% N: 14.28%
LC/DAD^a	199.9-400.3 nm, $\tau_R = 14.30$ min, 97%
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 256.1 [M+H] ⁺
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 0.79$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4'-H), 1.18-1.28 (m, 2H, 3'-H), 1.31-1.38 (m, 2H, 2'-H), 2.72-2.78 (m, 2H, 1'-H), 7.79-7.86 (m, 3H, 2-H, 5-H), 8.03-8.12 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.25 (s, 1H, NH), 9.45, 9.66 (s, 4H, NH ₂)
APT (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 13.6$ (C-4'), 19.3 (C-3'), 31.3 (C-2'), 42.4 (C-1'), 126.5 (C-2), 129.2 (C-1), 130.2, 131.2, 132.0 (C-4, C-5, C-6), 141.5 (C-3), 165.1 (N=C-N)

4-Cyano-*N*-(4-hydroxyphenyl)benzensulfonamid (54)



Eine Lösung von absolutiertem DCM (50 mL) 4-Cyanobenzensulfonylchlorid (807 mg, 4 mmol, 1 eq), 4-Aminophenol (480 mg, 4.4 mmol, 1.1 eq) und Pyridin (981 mg, 12.4 mmol, 3.1 eq) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **54** nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/EE = 10:1) mit einer Ausbeute von 59% erhalten.

54 $C_{13}H_{10}N_2O_3S$, $M = 274.30$ g/mol



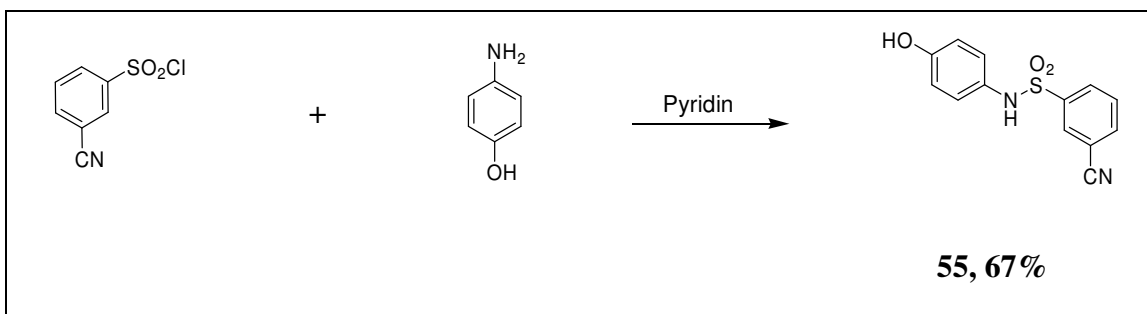
Ausbeute 650 mg, 2.37 mmol, 59%

Schmelzpunkt 167-168 °C

1H NMR $\delta = 6.61$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3'-H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2'-H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2-H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3-H), 9.35 (s, 1H, OH), 9.95 (s, 1H, NH)

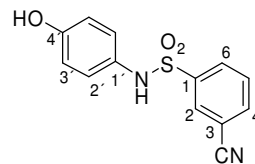
APT- ^{13}C $\delta = 115.2$ (C-4), 115.8 (C-3'), 117.8 (CN), 124.7 (C-2'), 127.6 (C-2), 127.3 (C-1'), 133.4 (C-3), 143.8 (C-1), 155.5 (C-4')

3-Cyano-N-(4-hydroxyphenyl)benzenesulfonamid (55)



Eine Lösung von absolutiertem DCM (50 mL) 3-Cyanobenzoylchlorid (1.21 g, 6 mmol, 1 eq), 3-Aminophenol (720 mg, 6.6 mmol, 1.1 eq) und Pyridin (1.47 mg, 18.6 mmol, 3.1 eq) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **55** nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/EE = 10:1) mit einer Ausbeute von 67% erhalten.

55 $C_{13}H_{10}N_2O_3S$, $M = 274.30$ g/mol



Ausbeute 1.1 g, 4.01 mmol, 67%

Schmelzpunkt 199-201 °C

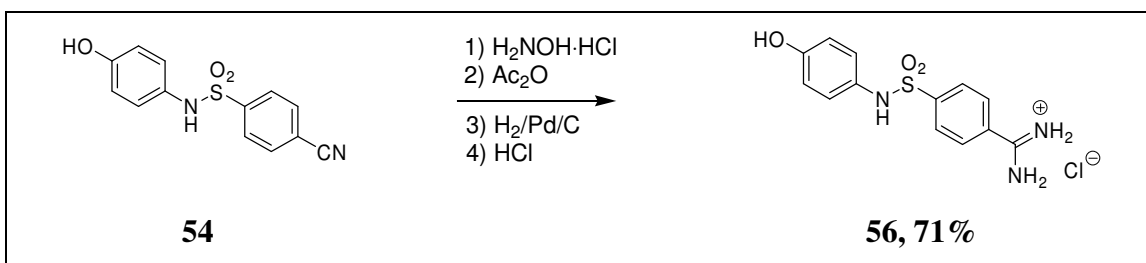
EA ber.: C: 56.92% H: 3.67% N: 10.21%

gef.: C: 57.13% H: 3.71% N: 10.21%

1H NMR $\delta = 6.62$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3'-H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2'-H), 7.74 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5-H), $7.89-7.91$ (m, 1H, 4-H), 8.01 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), $8.06-8.08$ (m, H, 6-H), 9.35 (s, 1H, OH), 9.87 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 112.4$ (C-3), 115.8 (C-3'), 117.6 (CN), 124.8 (C-2'), 127.8 (C-1'), 130.3 , 130.8 , 131.3 (C-2, C-5, C-6), 136.4 (C-4), 140.9 (C-1), 155.5 (C-4')

4-(N-(4-Hydroxyphenyl)sulfonyl)benzamidiniumchlorid (56)

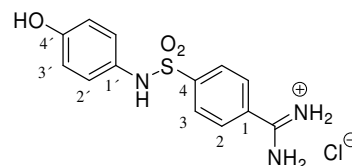


Das Nitril **54** (322 mg, 1.17 mmol, 1 eq) wurde analog zur Vorschrift AV4 mit Hydroxylamin-hydrochlorid (163 mg, 2.35 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (303 mg, 2.35 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Abweichend zur AV4 wurde das Amidoxim

säulenchromatographisch (EE/PE = 1:1) gereinigt. Das Rohprodukt wurde mit Acetanhydrid (119 mg, 1.17 mmol, 1 eq) in MeCN (20 mL) acetyliert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mit dem Rückstand ohne säulenchromatographische Reinigung entsprechend der AV4 (Methode a) verfahren. Das Produkt **56** wurde mit einer Ausbeute von 71% erhalten.

56 $C_{13}H_{14}ClN_3O_3S \times 0.4 H_2O$,

$M_{Net} = 327.79 \text{ g/mol}$



Ausbeute 280 mg, 836 μmol , 71%

Schmelzpunkt 280 °C (Zers.)

LC/DAD^a 199.9-400.3 nm, $\tau_R = 11.94 \text{ min}$, 99%

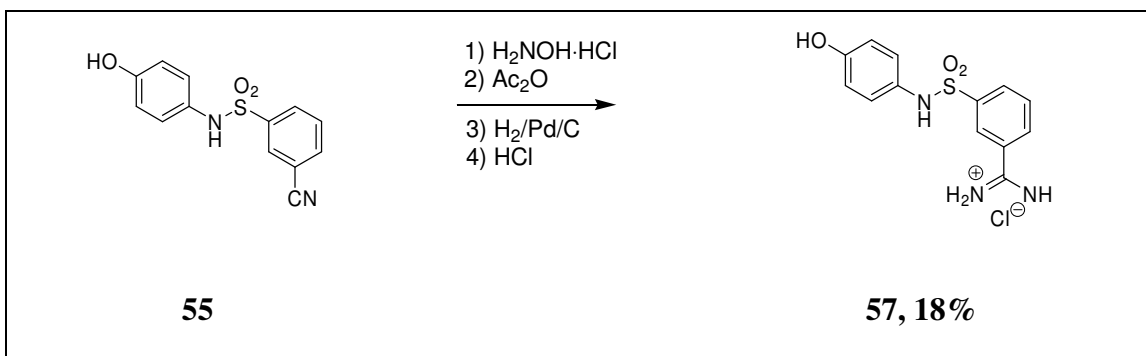
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 292.1 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 46.61% H: 4.45% N: 12.54%

gef.: C: 46.62% H: 4.25% N: 12.36%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 6.63$ (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 6.88 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 7.89, 7.92 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 9.35 (s, 2H, NH₂), 9.42 (s, 1H, OH), 9.51 (s, 2H, NH₂), 10.07 (s, 1H, NH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 115.8$ (C-3'), 124.2 (C-2'), 127.2 (C-2), 128.0 (C-1'), 129.3 (C-3), 132.1 (C-1), 144.1 (C-4), 155.3 (C-4'), 165.1 (N=C-N)

3-(N-(4-Hydroxyphenyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (57)

Das Nitril **55** (360 mg, 1.31 mmol, 1 eq) wurde analog zur Vorschrift AV4 mit Hydroxylamin-hydrochlorid (182 mg, 2.62 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (339 mg, 2.62 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Abweichend zur AV4 wurde das Amidoxim säulenchromatographisch (EE/PE = 1:1) gereinigt. Das Rohprodukt wurde mit Acetanhydrid (267 mg, 2.62 mmol, 1 eq) in MeCN (20 mL) acetyliert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mit dem Rückstand ohne säulenchromatographische Reinigung entsprechend der AV4 (Methode a) verfahren. Das Produkt **57** wurde mit einer Ausbeute von 18% erhalten.

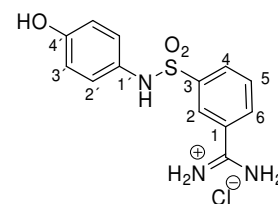
57 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\times 0.5 \text{H}_2\text{O}$,
 $M_{\text{Net}} = 327.79 \text{ g/mol}$

Ausbeute 80 mg, 237 μmol , 18%

Schmelzpunkt 240 °C (Zers.)

LC/DAD^a 199.9-400.3 nm, $\tau_{\text{R}} = 11.94 \text{ min}$, 94%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 292.5 [M+H]⁺



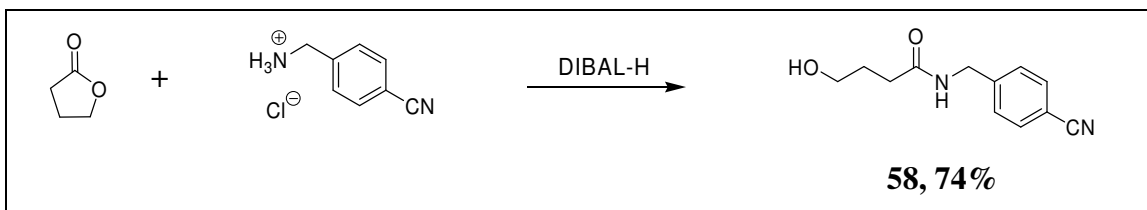
EA ber.: C: 46.36% H: 4.49% N: 12.48%

gef.: C: 46.45% H: 4.38% N: 12.58%

¹H NMR δ = 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3'-H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2'-H), 7.76 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.93-8.00 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.15 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.32 (s, 2H, NH₂), 9.39 (s, 1H, OH), 9.57 (s, 2H, NH₂), 9.96 (s, 1H, NH)

APT δ = 115.7 (C-3'), 124.6 (C-2'), 126.6 (C-2), 128.0 (C-1'), 129.3 (C-1), 130.0, 131.4, 132.4 (C-4, C-5, C-6), 140.5 (C-3), 155.4 (C-4'), 165.0 (N=C-N)

N-(4-Cyanobenzyl)-4-hydroxybutanamid (58)

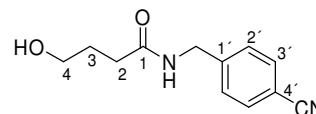


Zu einer Suspension aus 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid (3.37 g, 20 mmol, 3 eq) in absolutem THF (17 mL) wurde bei 0 °C eine 1.7 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in THF (11.4 mL, 19.4 mmol, 2.9 eq) zugetropft und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Aus der resultierenden Suspension wurden anschließend 26 mL der klaren Lösung mit Hilfe einer Spritze abgenommen (\approx 17.7 mmol) und bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus γ -Butyrolacton (590 mg, 520 μ L, 6.8 mmol) in absolutem THF (17 mL) gegeben. Nach drei Stunden wurde die Reaktion mit Wasser (50 mL) abgebrochen, mit KHSO₄ (10%, 150 mL) angesäuert und mit DCM extrahiert (5 \times 50 mL). Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und danach im Vakuum verdampft. Das Produkt **58**

wurde nach Umkristallisation aus EE/Toluol als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 74% erhalten.

58 $C_{12}H_{14}N_2O_2$, $M = 218.25$ g/mol



Ausbeute 1.1 g, 5.0 mmol, 74%

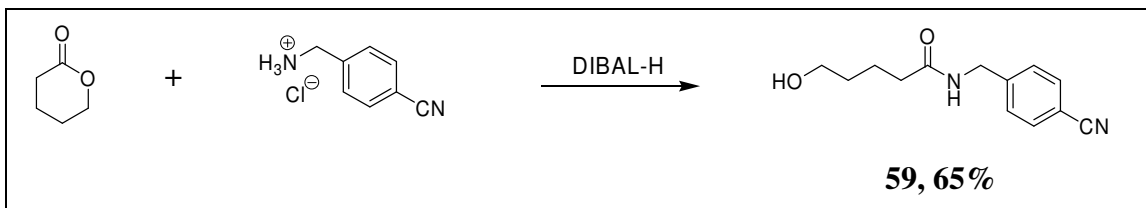
Schmelzpunkt 79-80 °C

EA ber.: C: 66.04% H: 6.47% N: 12.84%

gef.: C: 65.88% H: 6.51% N: 12.45%

1H NMR $\delta = 1.36-1.70$ (m, 2H, 3-H), 2.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2-H), 3.36-3.69 (m, 2-H, 4-H), 4.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 4.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 7.41 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 2'-H), 7.77 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 3'-H), 8.38 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH)

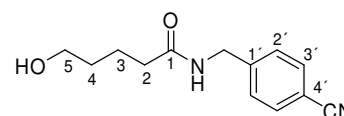
^{13}C NMR $\delta = 28.7$ (C-3), 32.2 (C-2), 41.9 (NCH_2), 60.4 (C-4), 109.6 (C-4'), 119.0 (CN), 128.1 (C-2'), 132.4 (C-3'), 145.9 (C-1'), 172.6 (C-1)

N-(4-Cyanobenzyl)-5-hydroxypentanamid (59)

Zu einer Suspension von 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid (4.95 g, 29.4 mmol, 1 eq) in absolutem THF (26 mL) wurde bei 0 °C eine 1.7 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in THF (17.3 mL, 29.4 mmol, 1 eq) zugetropft und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Aus der resultierenden Suspension wurden anschließend 40 mL der klaren Lösung mit Hilfe einer Spritze abgenommen (≈ 27.2 mmol, 2.5 eq) und bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus δ -Valerolacton (1.08 g, 10.9 mmol, 1 eq) in absolutem THF (24 mL) gegeben. Nach drei Stunden wurde die Reaktion mit Wasser (50 mL) abgebrochen, mit KHSO_4 (10%, 150 mL) angesäuert und mit DCM extrahiert (5 \times 50 mL). Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und danach im Vakuum verdampft. Das Produkt **59** wurde nach Umkristallisation aus Acetonitril als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 65% erhalten.

59 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, M = 232.28 g/mol



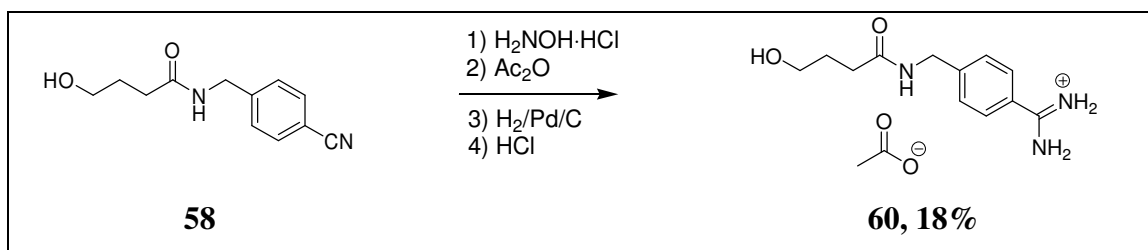
Ausbeute 1.65 g, 7.1 mmol, 65%

Schmelzpunkt 95-98 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 1.36-1.43, 1.51-1.58 (m, 4H, 3-H, 4-H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 3.36-3.39 (m, 2H, 5-H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH_2), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H, OH), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH)

^{13}C NMR $\delta = 22.0$ (C-3), 32.2 (C-4), 35.3 (C-2), 41.9 (NCH₂), 60.5 (C-5),
 (DMSO-*d*₆) 109.6 (CN), 119.0 (C-4'), 128.1 (C-2'), 132.3 (C-3'), 145.9 (C-1'),
 172.6 (C-1)

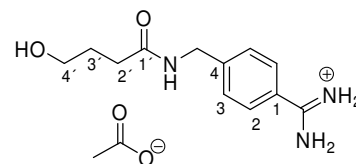
4-((5-Hydroxybutanamido)methyl)benzamidiniumacetat (60)



Das Nitril **58** (1.9 g, 8.71 mmol, 1 eq) wurde analog zur Vorschrift AV4 mit Hydroxylamin-hydrochlorid (1.21 g, 17.41 mmol, 2 eq) und mit DIPEA (2.25 g, 17.41 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Abweichend zur AV4 wurde das Amidoxim säulenchromatographisch (EE/PE = 1:1) gereinigt. Das Rohprodukt wurde mit Acetanhydrid (194 mg, 8.71 mmol, 1 eq) in MeCN (40 mL) acetyliert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mit dem Rückstand ohne säulenchromatographische Reinigung entsprechend der AV4 (Methode a) verfahren. Das Produkt **60** fiel als Acetat mit einer Ausbeute von 18% aus und wurde abfiltriert.

60 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\times 0.2 \text{H}_2\text{O}$

$M_{\text{Net}} = 295.33 \text{ g/mol}$



Ausbeute 478 mg, 1.60 mmol, 18%

Schmelzpunkt 206-210 °C

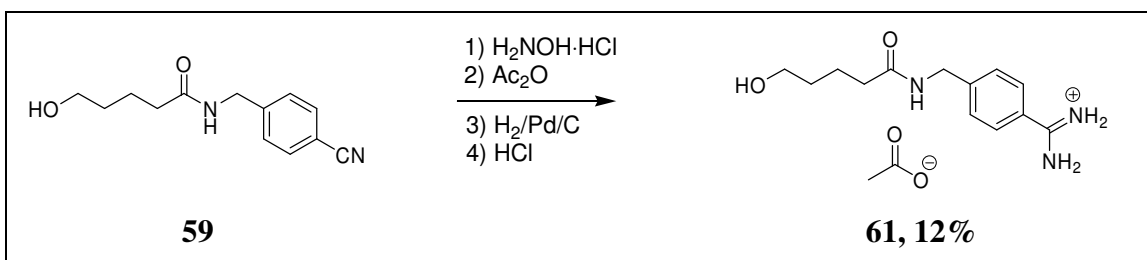
EA ber.: C: 56.25% H: 7.22% N: 14.06%

gef.: C: 56.22% H: 7.06% N: 13.87%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.63-1.69 (m, H, 3'-H), 1.69 (s, 3H, CH₃), 2.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 3.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 4'-H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 8.42 (t, *J* = 6.0 Hz, NH), 10.26 (br s, 4H, NH₂)
OH konnte nicht detektiert werden.

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 24.9 (CH₃), 28.8 (C-3'), 32.2 (C-2), 41.9 (NCH₂), 60.4 (C-4), 127.5, 127.7 (C-2, C-3), 128.3 (C-1), 145.4 (C-4), 165.9 (N=C-N), 172.5 (C-1'), 176.6 (CO)

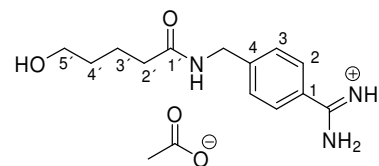
4-((5-Hydroxypentanamido)methyl)benzamidiniumacetat (61)



Das Nitril **59** (800 mg, 3.7 mmol, 1 eq) wurde analog zur Vorschrift AV4 mit Hydroxylamin-hydrochlorid (514 mg, 7.4 mmol, 2 eq) und mit (957 mg, 7.4 mmol, 2 eq) zum Amidoxim umgesetzt. Abweichend zur AV4 wurde das Amidoxim säulenchromatographisch (EE/PE = 1:1) gereinigt. Das Rohprodukt wurde mit Acetanhydrid (378 mg, 3.7 mmol, 1 eq) in MeCN (30 mL) acetyliert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mit dem Rückstand ohne säulenchromatographische Reinigung entsprechend der AV4 (Methode a) verfahren. Das Produkt **61** fiel als Acetat mit einer Ausbeute von 12% aus und wurde abfiltriert.

61 $C_{15}H_{23}N_3O_4S \times 0.2 H_2O$

$M_{Net} = 309.36 \text{ g/mol}$



Ausbeute 134 mg, 428 μmol , 12%

Schmelzpunkt 219-223 $^{\circ}\text{C}$

EA ber.: C: 57.57% H: 7.54% N: 13.43%

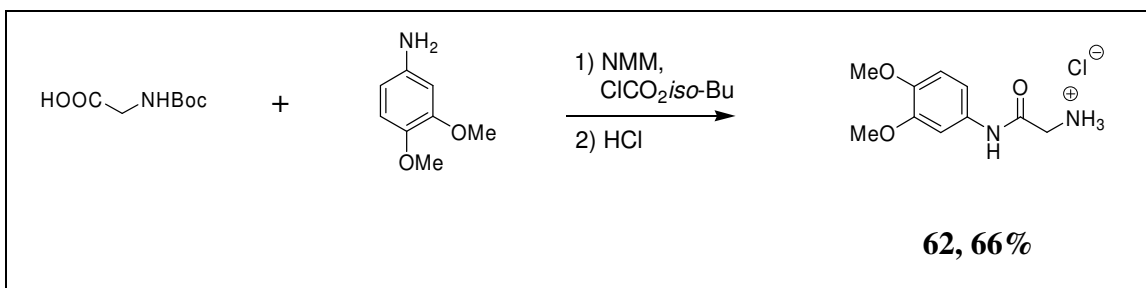
gef.: C: 57.60% H: 7.59% N: 13.17%

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 1.39\text{-}1.43$, $1.51\text{-}1.57$ (m, 4H, 3'-H, 4'-H), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.15
(DMSO- d_6) (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 3.38 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, 5'-H), 4.32 (d, $J = 5.7$
 Hz, 2H, NCH_2), 7.39 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 7.72 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H,
 3-H), 8.38 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, NH)

NH₂ und OH konnten nicht detektiert werden.

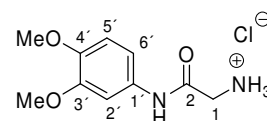
APT- ^{13}C $\delta = 22.1$ (C-3'), 24.7 (CH_3), 32.2 (C-4'), 35.3 (C-2'), 41.8 (NCH_2),
(DMSO- d_6) 60.5 (C-5'), 127.4 , 127.6 (C-2, C-3), 128.6 (C-1), 145.2 (C-4), 165.7
 (N=C-N), 172.5 (C-1'), 176.3 (CO)

2-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-2-oxoethan ammoniumchlorid (62)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **62** aus Boc-Glycin (3.50 g, 20 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (2.02 g, 20 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (2.73 g, 20 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxyanilin (3.04 g, 20 mmol, 1 eq) als leicht violetter Feststoff mit einer Ausbeute von 66% erhalten.

62 C₁₀H₁₅ClN₂O₃, M = 246.69 /mol



Ausbeute 3.28 g, 13.30 mmol, 66%

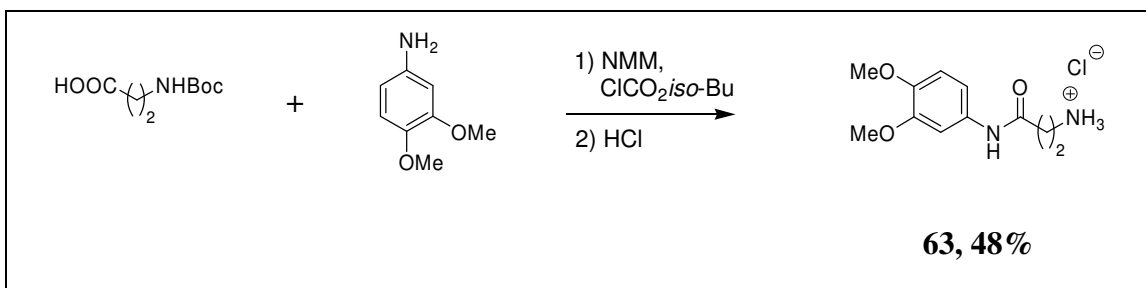
Schmelzpunkt 137-141 °C

EA ber.: C: 48.69% H: 6.13% N: 11.36%

gef.: C: 48.84% H: 5.99% N: 11.24%

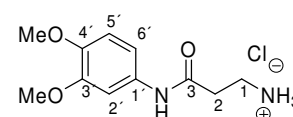
¹H NMR δ = 3.71, 3.71 (s, 6H, CH₃), 3.74 (s, 2H, CH₂), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H,
(DMSO-*d*₆) 5'-H), 7.14 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz,
1H, 2'-H), 8.28 (s, 3H, NH₃), 10.65 (s, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 41.0 (C-1), 55.6, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2'), 111.4 (C-5'), 112.3 (C-
(DMSO-*d*₆) 6'), 132.0 (C-1'), 145.4 (C-3'), 148.8 (C-4'), 164.3 (C-2)

3-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-3-oxopropanammoniumchlorid (63)

Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **63** aus Boc- β -Alanin (5.68 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.03 g, 30 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxyanilin (4.60 g, 30 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 48% erhalten.

63 $C_{11}H_{17}ClN_2O_3$, M = 260.72 g/mol



Ausbeute 3.75 g, 14.38 mmol, 48%

Schmelzpunkt 198-200 °C

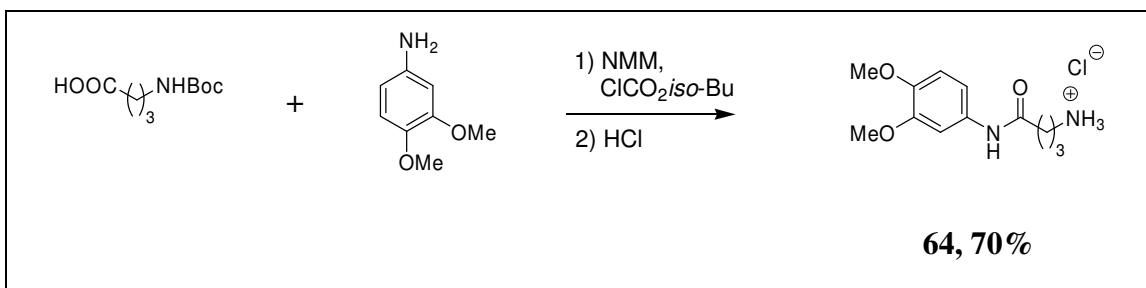
EA ber.: C: 50.67% H: 6.57% N: 10.74%

gef.: C: 50.41% H: 6.40% N: 10.54%

1H NMR $\delta = 2.72$ (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2-H), 3.01-3.07 (m, 2H, 1-H), 3.70, 3.70 (s, 6H, CH_3), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.09 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2'-H), 8.05 (s, 3H, NH_3), 10.17 (s, 1H, NH)

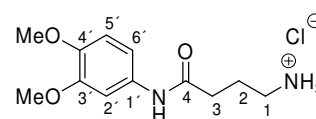
APT- ^{13}C $\delta = 33.2$ (C-2), 35.1 (C-1), 55.5, 55.9 (CH_3), 104.7 (C-2'), 111.3 (C-5'), 112.2 (C-6'), 132.7 (C-1'), 145.0 (C-3'), 148.6 (C-4'), 168.0 (C-3)

4-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-4-oxobutanammoniumchlorid (64)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **64** aus Boc- γ -Aminobuttersäure (6.10 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.03 g, 30 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxyanilin (4.60 g, 30 mmol, 1 eq) als grauer Feststoff mit einer Ausbeute von 70% erhalten.

64 $C_{12}H_{19}ClN_2O_3$, M = 274.74 g/mol



Ausbeute 5.78 g, 21.04 mmol, 70%

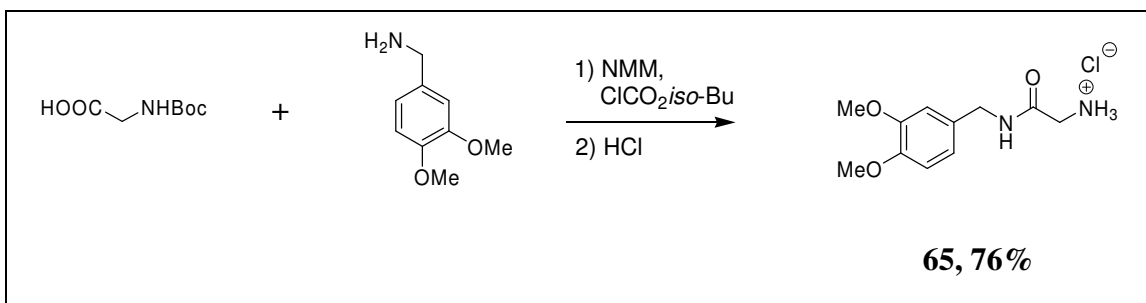
Schmelzpunkt 214-216 °C

EA ber.: C: 52.46% H: 6.97% N: 10.20%

gef.: C: 51.64% H: 6.79% N: 10.02%

1H NMR (DMSO- d_6) δ = 1.84-1.90 (m, 2H, 2-H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 2.78-2.84 (m, 2H, 1-H), 3.69, 3.70 (s, 6H, CH₃), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.11 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 8.08 (s, 3H, NH₃), 10.03 (s, 1H, NH)

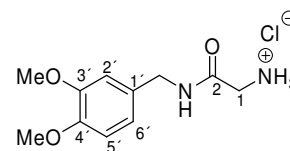
APT- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 23.2 (C-2), 33.1 (C-3), 38.5 (C-1), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2'), 111.2 (C-5'), 112.3 (C-6'), 133.1 (C-1'), 144.9 (C-3'), 148.7 (C-4'), 170.0 (C-4)

2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-2-oxoethan ammoniumchlorid (65)

Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **65** aus Boc-Glycin (5.26 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.04 g, 30 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxybenzylamin (5.02 g, 30 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 76% erhalten.

65 C₁₁H₁₇ClN₂O₃, M = 260.72 g/mol

Ausbeute 5.92 g, 22.71 mmol, 76%



Schmelzpunkt 208-210 °C

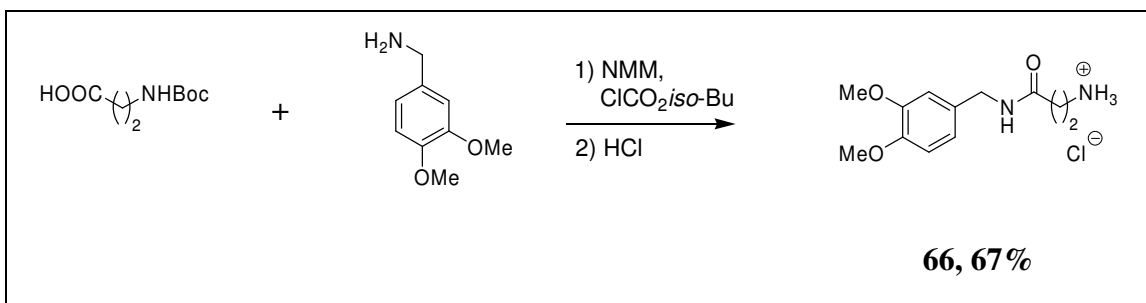
EA ber.: C: 50.67% H: 6.57% N: 10.74%

gef.: C: 50.75% H: 6.43% N: 10.59%

¹H NMR δ = 3.57 (s, 2H, 1-H), 3.71, 3.74 (s, 6H, CH₃), 4.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 6.80 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 2'-H), 6.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 5'-H), 8.24 (s, 3H, NH₃), 8.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH)

APT-¹³C δ = 40.3 (C-1), 42.2 (CH₂), 55.7, 55.8 (CH₃), 111.8, 111.9 (C-2', C-5'),
(DMSO-*d*₆) 119.7 (C-6'), 131.2 (C-1'), 148.1, 148.9 (C-3', C-4'), 165.8 (C-2)

3-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-3-oxopropanammoniumchlorid (66)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **66** aus Boc- β -Alanin (5.68 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.03 g, 30 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxybenzylamin (5.02 g, 30 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 67% erhalten.

66 $C_{12}H_{19}ClN_2O_3$, M = 274.74 g/mol

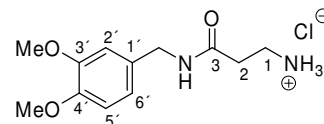
Ausbeute 5.52 g, 20.09 mmol, 67%

Schmelzpunkt 130-134 °C

EA ber.: C: 52.46% H: 6.97% N: 10.20%

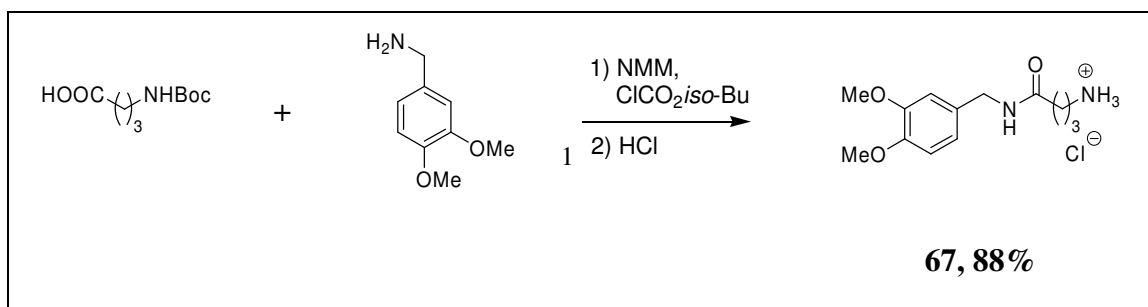
gef.: C: 52.21% H: 6.82% N: 10.06%

1H NMR (DMSO- d_6) δ = 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2-H), 2.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 1-H), 3.71, 3.73 (s, 6H, CH₃), 4.20 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 6.77 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2'-H), 8.00 (s, 3H, NH₃), 8.56(t, J = 5.7 Hz, 1H, NH)



APT-¹³C $\delta = 32.2$ (C-2), 35.4 (C-1), 42.1 (CH₂), 55.7, 55.8 (CH₃), 111.8, 112.0
(DMSO-*d*₆) (C-2', C-5'), 119.7 (C-6'), 131.7 (C-1'), 148.0, 148.8 (C-3', C-4'),
 169.3 (C-3)

4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-4-oxobutanammoniumchlorid (67)



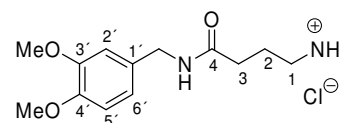
Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **67** aus Boc- β -Alanin (3.05 g, 15 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (1.52 g, 15 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (2.05 g, 15 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxybenzylamin (2.51g, 15 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 88% erhalten.

67 C₁₃H₂₁ClN₂O₃, M = 288.77 g/mol

Ausbeute 3.8 g, 13.16 mmol, 88%

Schmelzpunkt 155-158 °C

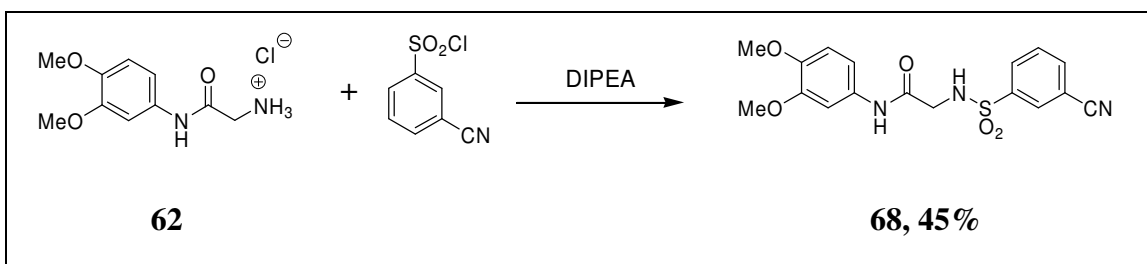
EA ber.: C: 54.07% H: 7.33% N: 9.70%
 gef.: C: 53.93% H: 7.08% N: 9.40%



¹H NMR $\delta = 1.77\text{-}1.83$ (m, 2H, 2-H), 2.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3-H), 2.72-2.77 (DMSO-*d*₆) (m, 2H, 1-H), 3.70, 3.72 (s, 6H, CH₃), 4.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂), 6.75 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2'-H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 2'-H), 8.10 (s, 3H, NH₃), 8.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH)

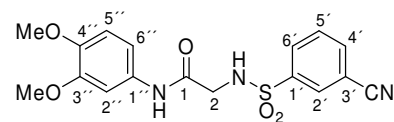
APT-¹³C $\delta = 23.4$ (C-3), 32.3 (C-2), 38.5 (C-1), 42.0 (CH₂), 55.5, 55.9 (CH₃), (DMSO-*d*₆) 111.6, 112.0 (C-2', C-5'), 119.5 (C-6'), 132.1 (C-1'), 147.9, 148.8 (C-3', C-4'), 171.3 (C-4)

2-(3-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamid (68)



Das Produkt **68** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **62** (740 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE in Form von lila Kristallen mit einer Ausbeute von 45% erhalten.

68 $C_{17}H_{17}N_3O_5S$,
M = 375.40 g/mol



Ausbeute 510 mg, 1.36 mmol, 45%

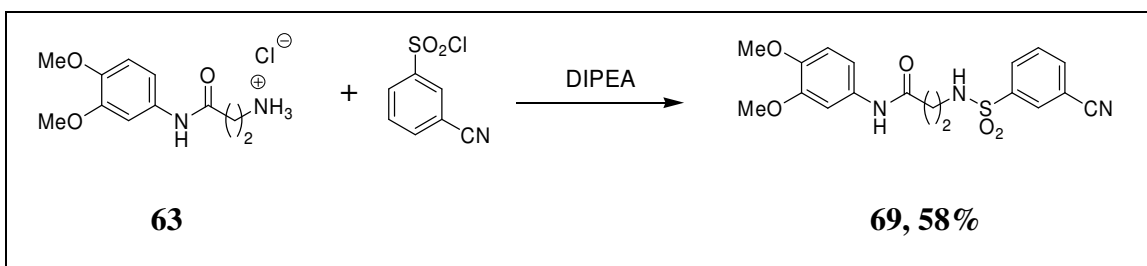
Schmelzpunkt 184-185 °C

EA ber.: C: 54.39% H: 4.56% N: 11.19%
 gef.: C: 54.21% H: 4.50% N: 10.86%

¹H NMR δ = 3.69, 3.69 (s, 6H, CH₃), 3.71 (s, 2H, 2-H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5''-H), 6.95 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 6''-H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 2''-H), 7.78 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, 5'-H), 8.06-8.09 (m, 1H, 4'-H), 8.09-8.11 (m, 1H, 6'-H), 8.22 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2'-H), 8.29 (s, 1H, SO₂NH), 9.76 (s, 1H, CONH)

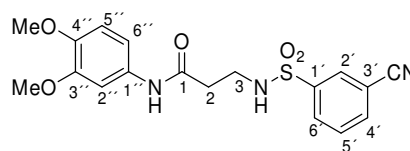
APT-¹³C δ = 45.8 (C-2), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2''), 111.4, 112.2 (C-5'', C-6''), 112.3 (C-3'), 117.7 (CN), 130.4, 130.6, 131.2 (C-2', C-5', C-6'), 132.1 (C-1''), 136.0 (C-4'), 142.0 (C-1'), 145.2 (C-3'), 148.7 (C-4'), 165.6 (C-1)

3-(3-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)propanamid
(69)



Das Produkt **69** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **63** (782 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE mit einer Ausbeute von 58% erhalten.

69 $C_{18}H_{19}N_3O_5S$,
 $M = 389.43 \text{ g/mol}$



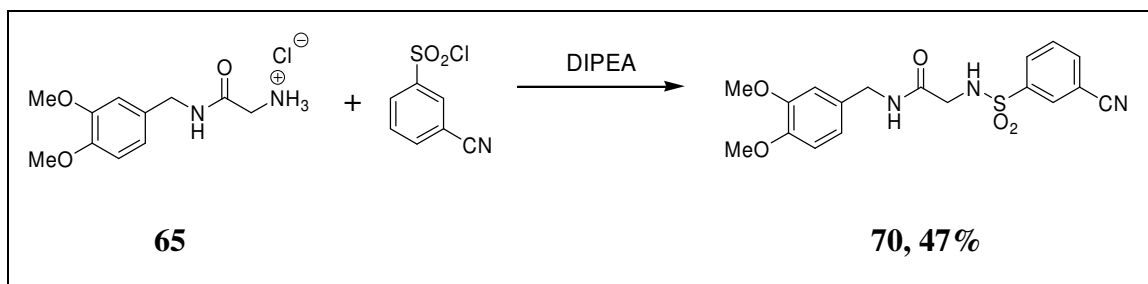
Ausbeute 673 mg, 1.73 mmol, 58%

Schmelzpunkt 146-148 °C

EA ber.: C: 55.52% H: 4.92% N: 10.79%
 gef.: C: 55.21% H: 4.97% N: 10.25%

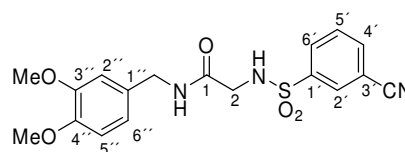
$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.45$ (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 3.09 (s, 2H, 3-H), 3.69, 3.70 (s, 6H, CH_3), 6.85 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.02 (dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, 6''-H), 7.27 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 7.79 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.94 (s, 1H, SO_2NH), 8.08-8.11 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 8.21 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 9.75 (s, 1H, NH)

APT- ^{13}C $\delta = 36.6$ (C-2), 39.0 (C-3), 55.6, 55.9 (CH_3), 104.6 (C-2''), 111.1, 112.3 (C-5'', C-6''), 112.6 (C-3'), 117.7 (CN), 130.2, 130.8, 131.1 (C-2', C-5', C-6'), 132.9 (C-1'), 136.1 (C-4'), 142.0 (C-1'), 144.9 (C-3'), 148.7 (C-4'), 168.2 (C-1)

2-(3-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)acetamid (70)

Das Produkt **70** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **65** (740 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 47% erhalten.

70 $C_{18}H_{19}N_3O_5S$,
M = 389.43 g/mol



Ausbeute 550mg, 1.41 mmol, 47%

Schmelzpunkt 142-146 °C

EA ber.: C: 55.52% H: 4.92% N: 10.79%
gef.: C: 55.58% H: 4.89% N: 10.71%

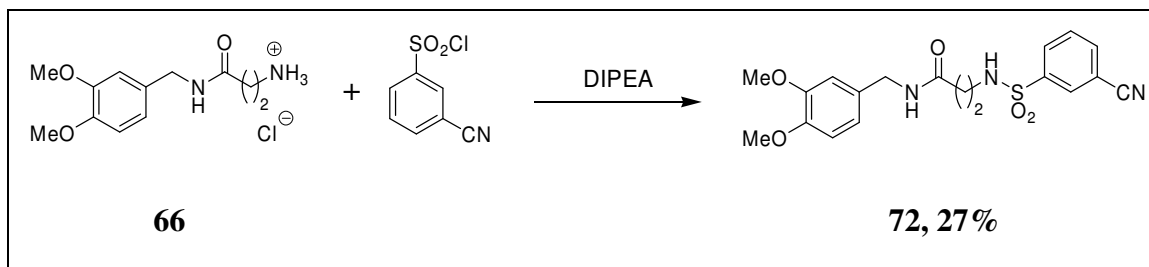
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.56 (s, 2H, 2-H), 3.71 (s, 6H, CH₃), 4.11 (d, J = 5.7 Hz, 2H, NCH₂), 6.68 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.77 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 8.07-8.10 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2'-H), 8.24 (s, 1H, SO₂NH), 8.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CONH)

¹H NMR $\delta = 1.68$ (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3-H), 2.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2-H), 2.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 4-H), 3.69 , 3.70 (s, 6H, CH₃), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5''-H), 7.04 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6''-H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 2''-H), 7.80 (ddd, $J = 7.9$ Hz, 7.9 Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.84 (s, 1H, SO₂NH), 8.07 - 8.11 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 8.21 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2'-H), 9.68 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 25.2$ (C-3), 32.2 (C-2), 42.3 (C-4), 55.5 , 55.9 (CH₃), 104.5 (C-2''), 111.1 , 112.3 (C-5'', C-6''), 112.6 (C-3'), 117.7 (CN), 130.1 , 130.9 , 131.0 (C-2', C-5', C-6'), 133.0 (C-1''), 136.1 (C-4'), 142.0 (C-1'), 144.8 (C-3'), 148.7 (C-4'), 170.1 (C-1)

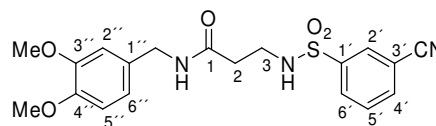
3-(3-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)propanamid

(72)



Das Produkt **72** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung desamins **66** (824 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE mit einer Ausbeute von 27% erhalten.

72 $C_{19}H_{21}N_3O_5S$,
 $M = 403.45 \text{ g/mol}$



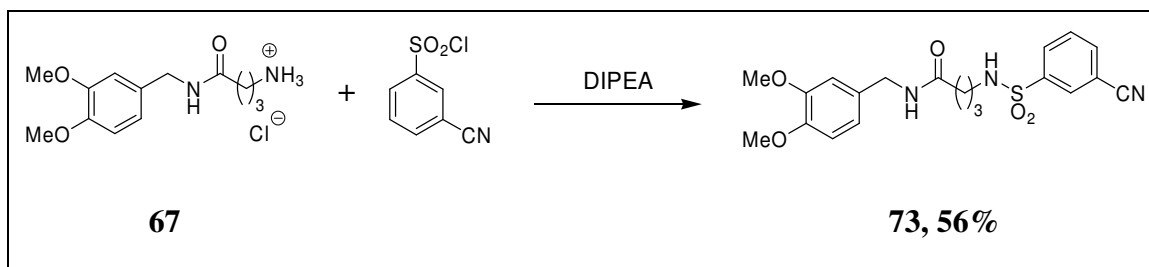
Ausbeute 322 mg, 798 μmol , 27%

Schmelzpunkt 110-116 $^{\circ}\text{C}$

EA ber.: C: 56.56% H: 5.25% N: 10.42%
 gef.: C: 56.47% H: 5.03% N: 10.06%

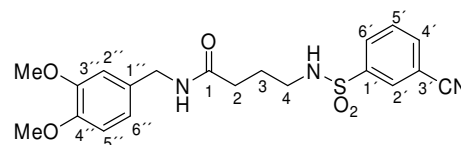
$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.30$ (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 3.00-3.04 (m, 2H, 3-H), 3.71, 3.71 (s, 6H, CH_3), 4.15 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, NCH_2), 6.74 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 6''-H), 6.82 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 6.86 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.81 (ddd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 0.6 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.87 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, SO_2NH), 8.08-8.10 (m, 1H, 4'-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 6'-H), 8.20 (ddd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 0.6 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 8.26 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, CONH)

APT- ^{13}C $\delta = 35.6$ (C-2), 39.3 (C-3), 42.0 (NCH_2), 55.6, 55.8 (CH_3), 111.5, 111.9 (C-2'', C-5''), 112.6 (C-3'), 117.7 (CN), 119.5 (C-6'), 130.2, 130.9, 131.1 (C-2', C-5', C-6'), 131.9 (C-1''), 136.1 (C-4'), 141.9 (C-1'), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 169.5 (C-1)

4-(3-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)butanamid (73)

Das Produkt **73** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **67** (866 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Hexan mit einer Ausbeute von 56% erhalten.

73 $C_{20}H_{23}N_3O_5S$,
M = 417.48 g/mol



Ausbeute 738 mg, 1.77 mmol, 56%

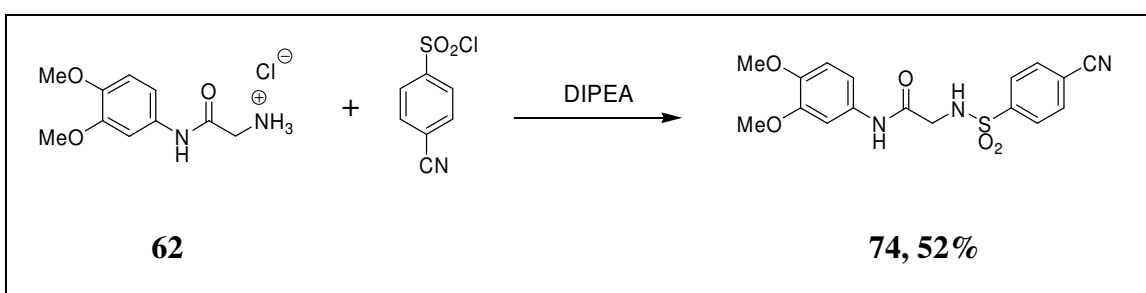
Schmelzpunkt 98-104 °C

EA ber.: C: 57.54% H: 5.55% N: 10.07%
gef.: C: 57.22% H: 5.43% N: 9.65%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.62 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 2.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.76-2.80 (m, 2H, 4-H), 3.70, 3.71 (s, 6H, CH₃), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 6.72 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, 6''-H), 6.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.80 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 8.07 (m, 1H, 4'-H), 8.10 (m, 1H, 6'-H), 8.15 (s, 1H, CONH), 8.17 (ddd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 2'-H)

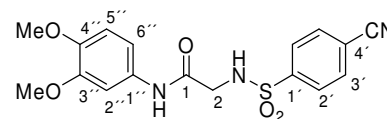
APT-¹³C $\delta = 25.5$ (C-3), 32.4 (C-2), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-4), 55.6, 55.8 (CH₃),
(DMSO-*d*₆) 111.5, 111.9 (C-2'', C-5''), 112.6 (C-3'), 117.7 (CN), 119.4 (C-6''),
 130.1, 130.9, 131.0 (C-2', C-5', C-6'), 132.2 (C-1''), 136.1 (C-4'),
 142.0 (C-1'), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 171.4 (C-1)

2-(4-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamid (74)



Das Produkt **74** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **62** (740 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE in Form von farblosen Kristallen mit einer Ausbeute von 52% erhalten.

74 C₁₇H₁₇N₃O₅S,
 M = 375.40 g/mol



Ausbeute 590 mg, 1.57 mmol, 52%

Schmelzpunkt 168-172 °C

EA ber.: C: 54.39% H: 4.56% N: 11.19%
 gef.: C: 54.23% H: 4.81% N: 10.39%

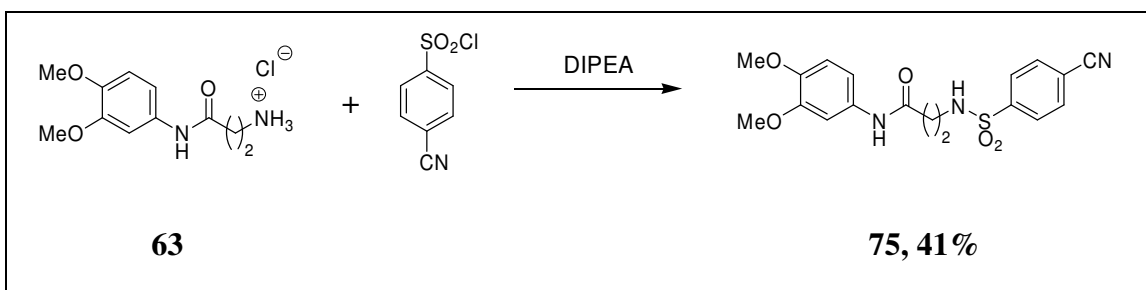
¹H NMR $\delta = 3.68$ -3.70 (m, 8H, 2-H, CH₃), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5''-H), 6.95

(DMSO- d_6) (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6''-H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2'-H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3'-H), 8.36 (s, 1H, SO₂NH), 9.76 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 45.8$ (C-2), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.7 (C-2''), 111.4, 112.3 (C-5'', C-6''), 114.9 (C-4'), 117.9 (CN), 127.5 (C-2'), 132.12 (C-1''), 133.3 (C-3'), 144.9 (C-1'), 145.2 (C-3''), 148.7 (C-4''), 165.6 (C-1)

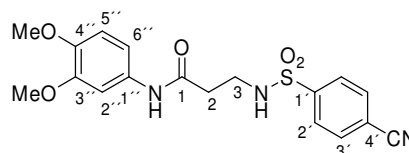
3-(4-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)propanamid

(75)



Das Produkt **75** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **63** (782 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus Toluol/EE mit einer Ausbeute von 41% erhalten.

75 $C_{18}H_{19}N_3O_5S$,
M = 389.43 g/mol



Ausbeute 474 mg, 1.22 mmol, 41%

Schmelzpunkt 158-162 °C

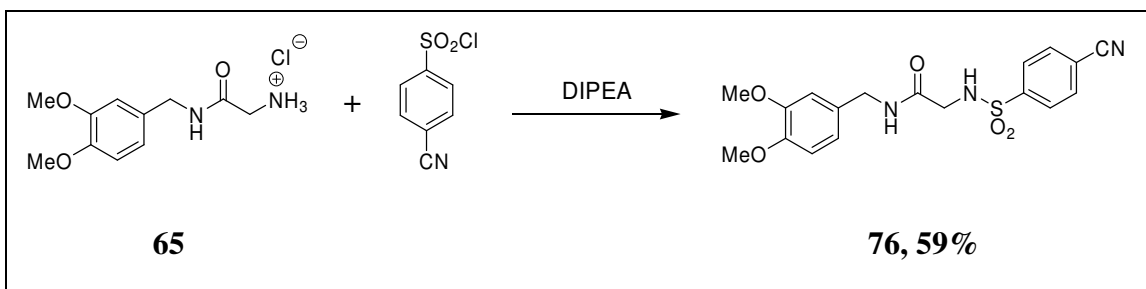
EA ber.: C: 55.52% H: 4.92% N: 10.79%

gef.: C: 55.65% H: 4.91% N: 10.38%

¹H NMR δ = 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2-H), 3.07-3.10 (m, 2H, 3-H), 3.70, 3.70 (s, 6H, CH₃), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 5''-H), 7.07 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, 6''-H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 2''-H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 2'-H), 8.02 (s, 1H, SO₂NH), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3'-H), 9.74 (s, 1H, CONH)

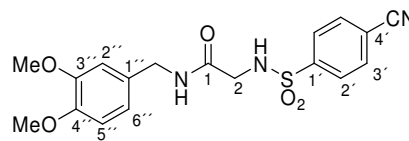
APT-¹³C δ = 36.6 (C-2), 39.0 (C-3), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.5 (C-2''), 111.2, 112.3 (C-5'', C-6''), 115.0 (C-4'), 117.9 (CN), 127.4 (C-2'), 132.9 (C-1'), 133.5 (C-3'), 144.8, 144.9 (C-1', C-3''), 148.6 (C-4''), 168.2 (C-1)

2-(4-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)acetamid (76)



Das Produkt **76** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **65** (740 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE mit einer Ausbeute von 59% erhalten.

76 $C_{18}H_{19}N_3O_5S$,
M = 389.43 g/mol



Ausbeute 692 mg, 1.78 mmol, 59%

Schmelzpunkt 172-176 °C

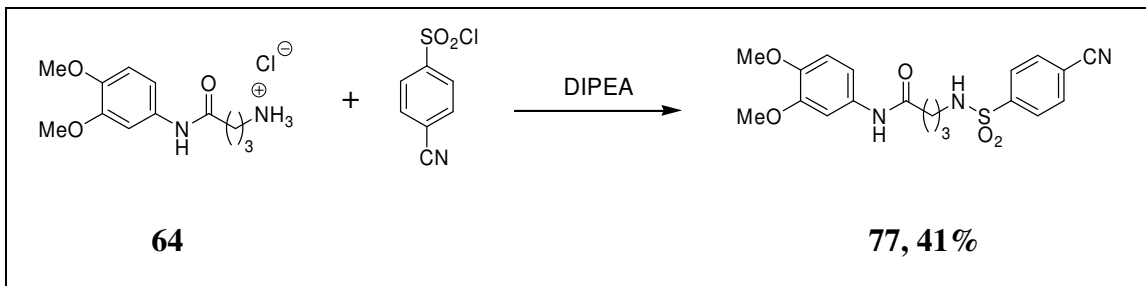
EA ber.: C: 55.52% H: 4.92% N: 10.79%
gef.: C: 55.60% H: 4.87% N: 10.31%

1H NMR δ = 3.54 (s, 2H, 2-H), 3.72, 3.72 (s, 6H, CH₃), 4.12 (d, J = 5.7 Hz, 2H,
(DMSO- d_6) NCH₂), 6.68 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.82 (d; J = 2.2
Hz, 1H, 2''-H), 8.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H,
2'-H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 8.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H, SO₂NH),
8.32 (s, 1H, CONH)

APT- ^{13}C δ = 42.0 (C-2), 45.2 (NCH₂), 111.6, 111.9 (C-2'', C-3''), 114.9 (C-4'),
(DMSO- d_6) 117.9 (CN), 119.5 (C-6''), 127.5 (C-2'), 131.6 (C-1'), 133.3 (C-3'),
144.8 (C-1'), 148.0, 148.8 (C-3'', C-4''), 167.3 (C-1)

4-(4-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)butanamid

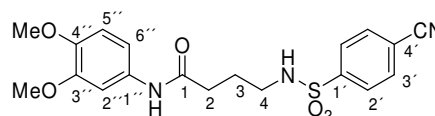
(77)



Das Produkt **77** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **64** (824 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Toluol mit einer Ausbeute von 41% erhalten.

77

$C_{19}H_{21}N_3O_5S$,
M = 403.45 g/mol



Ausbeute 500 mg, 1.24 mmol, 41%

Schmelzpunkt 161-162 °C

EA ber.: C: 56.56% H: 5.25% N: 10.42%

gef.: C: 56.73% H: 5.42% N: 10.26%

1H NMR

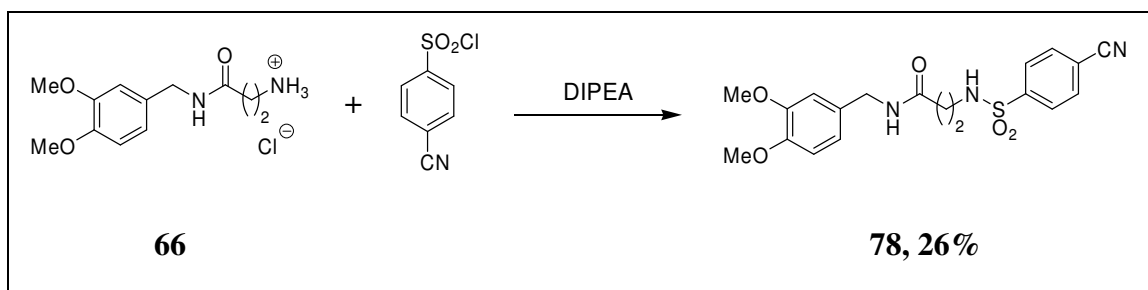
(DMSO- d_6)

δ = 1.67 (tt, J = 6.9 Hz, J = 6.9 Hz, 2H, 3-H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 4-H), 3.69, 3.70 (s, 6H, CH₃), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.04 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, 6''-H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 2''-H), 7.92 (s, 1H, SO₂NH), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2'-H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 3'-H), 9.67 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 25.2$ (C-3), 32.2 (C-2), 42.3 (C-4), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2''),
(DMSO-*d*₆) 111.1, 112.3 (C-5'', C-6''), 115.0 (C-4'), 117.9 (CN), 127.3 (C-2'),
 133.0 (C-1''), 133.6 (C-3'), 144.8 (C-1'), 148.7, 148.7 (C-3'', C-4''),
 170.1 (C-1)

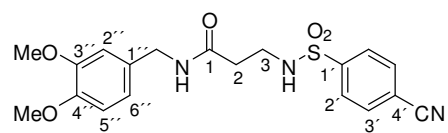
3-(4-Cyanophenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)propanamid

(78)



Das Produkt **78** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **66** (824 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE mit einer Ausbeute von 26% erhalten.

78 C₁₉H₂₁N₃O₅S,
 M = 403.45 g/mol



Ausbeute 320 mg, 793 μ mol, 26%

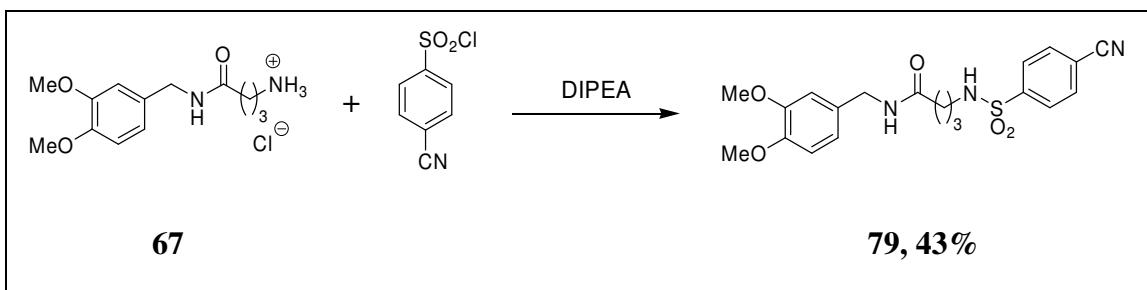
Schmelzpunkt 148-150 °C

EA ber.: C: 56.56% H: 5.25% N: 10.42%
 gef.: C: 56.42% H: 5.13% N: 10.00%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.31 (t, 7.0 Hz, 2H, 2-H), 3.00-3.04 (m, 2H, 3-H), 3.72, 3.72 (s, 6H, CH₃), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 6.74 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6''-H), 6.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 2''-H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.95-7.97 (m, 1H, SO₂NH), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3'-H), 8.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CONH)

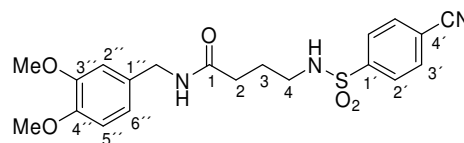
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 35.6 (C-2), 39.3 (C-3), 41.9 (NCH₂), 55.6, 55.7 (CH₃), 111.5, 111.9 (C-2'', C-5''), 115.0 (C-4'), 117.9 (CN), 119.5 (C-6''), 127.4 (C-2'), 131.9 (C-1''), 133.5 (C-3'), 144.7 (C-1'), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 169.4 (C-1)

4-(4-Cyanophenylsulfonamido)-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)butanamid (79)



Das Produkt **79** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **67** (866 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE mit einer Ausbeute von 43% erhalten.

79 C₂₀H₂₃N₃O₅S,
M = 417.48 g/mol



Ausbeute 540 mg, 1.29 mmol, 43%

Schmelzpunkt 152-154 °C

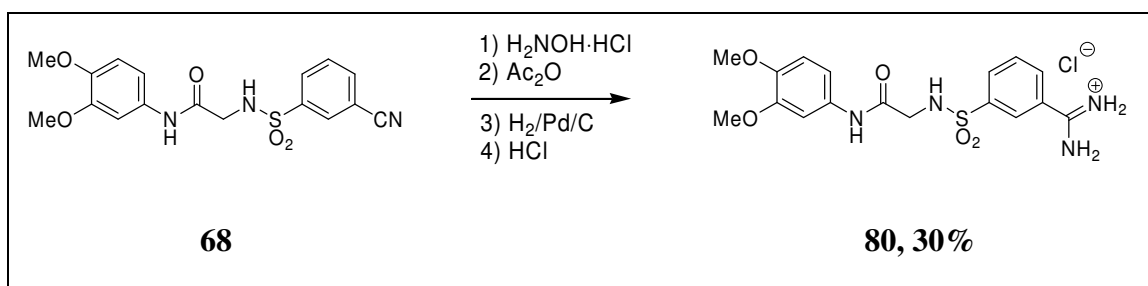
EA ber.: C: 57.54% H: 5.55% N: 10.07%

gef.: C: 57.50% H: 5.55% N: 9.81%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.62 (tt, J = 7.6 Hz, J = 7.6 Hz, 2H, 3-H), 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 4-H), 3.70, 3.71 (s, 6H, CH₃), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 6.72 (dd, J = 8.0 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, 6''-H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 2''-H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.91 (s, 1H, SO₂NH), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2'-H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 3'-H), 8.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CONH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 25.5 (C-3), 32.4 (C-2), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-4), 55.6, 55.8 (CH₃), 111.5, 111.9 (C-2'', C-5''), 115.0 (C-4'), 117.9 (CN), 119.4 (C-6''), 127.3 (C-2'), 132.2 (C-1'), 133.6 (C-3'), 144.9 (C-1'), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4'), 171.4 (C-1)

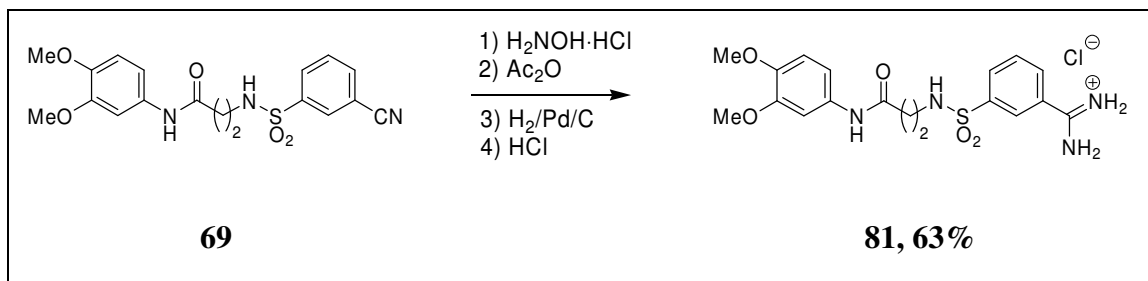
3-(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (80)



Das Produkt **80** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **68** (451 mg, 1.20 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 30% erhalten.

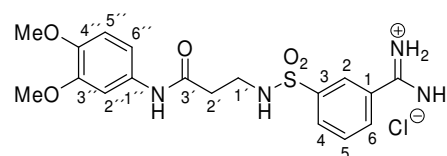
80	$C_{17}H_{21}ClN_4O_5S \times 2.0 H_2O$ $M_{Net} = 428.89 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	169 mg, 364 μmol , 30%	
Schmelzpunkt	98-104 $^{\circ}\text{C}$	
LC/DAD^a	230-301 nm, $\tau_R = 17.54 \text{ min}$, 96%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
EA	ber.: C: 43.92% H: 5.42% N: 12.05% gef.: C: 43.82% H: 5.49% N: 11.90%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 3.68, 3.69$ (s, 6H, CH ₃), 3.71 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 6.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.03 (dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 6''-H), 7.20 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 7.81 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.13-8.15 (m, 1H, 4-H), 8.26-8.31 (m, 2H, 2-H, SO ₂ NH), 9.35, 9.62 (s, 4H, NH ₂), 10.04 (s, 1H, CONH)	
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 45.9$ (C-1'), 55.5, 55.9 (CH ₃), 104.7 (C-2'), 111.4, 112.2 (C-5'', C-6''), 126.6 (C-2), 129.0 (C-1), 130.2, 131.5, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 132.3 (C-1''), 141.4 (C-3), 145.1 (C-3'), 148.7 (C-4'), 164.9 (N=C-N), 165.9 (C-2)	

3-(N-(3-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (81)



Das Produkt **81** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **69** (534 mg, 1.37 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 63% erhalten.

81 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\times 2.2 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 442.92 \text{ g/mol}$



Ausbeute 416 mg, 8.62 μmol , 63%

Schmelzpunkt 92-100 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^a 221-301 nm, $\tau_{\text{R}} = 17.99 \text{ min}$, 96%

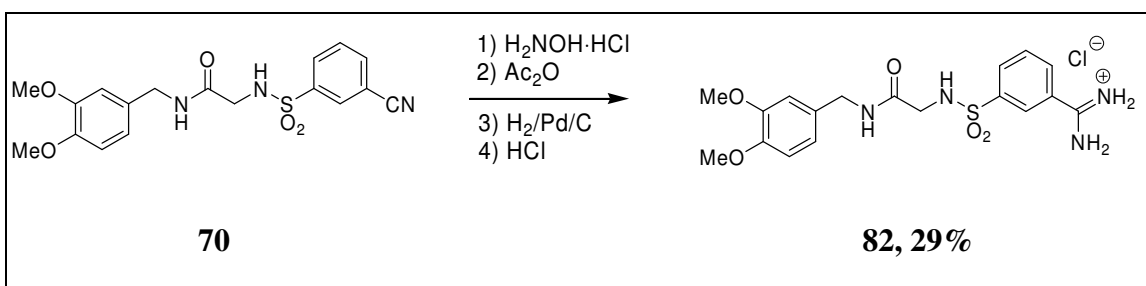
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 44.80% H: 5.72% N: 11.61%
 gef.: C: 45.11% H: 5.75% N: 11.30%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.45-2.50 (m, 2H, 2'-H), 3.04-3.08 (m, 2H, 1'-H), 3.69, 3.69 (s, 6H, CH₃), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.06 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, 6''-H), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 2''-H), 7.83 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.00 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, SO₂NH), 8.04-8.06 (m, 1H, 6-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 4-H), 8.25 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 9.38, 9.62 (s, 4H, NH₂), 9.93 (s, 1H, CONH)

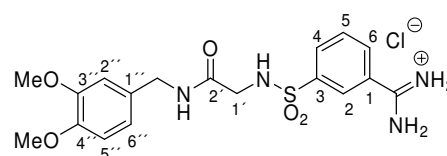
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 36.6 (C-2'), 39.1 (C-1'), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2''), 111.2, 112.2 (C-5'', C-6''), 126.5 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 131.3, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 132.9 (C-1''), 141.3 (C-3), 144.9 (C-3''), 148.6 (C-4'), 165.1 (N=C-N), 168.3 (C-3')

3-(*N*-(2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (82)



Das Produkt **82** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **70** (825 mg, 2.12 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 29% erhalten.

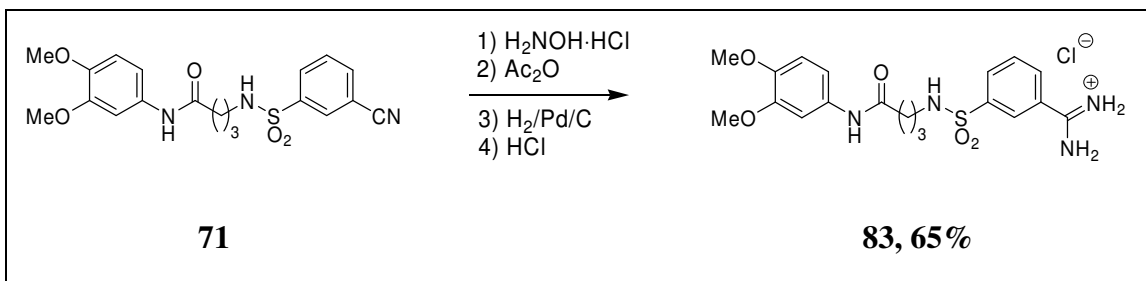
82 C₁₇H₂₁ClN₄O₅S×1.6 H₂O
M_{Net} = 428.89 g/mol



Ausbeute 280 mg, 612 μmol, 29%

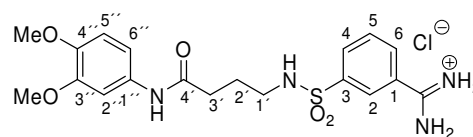
Schmelzpunkt	120-124 °C
LC/DAD^a	220-301 nm, τ_R =14.91 min, 95%
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 407.1 [M+H] ⁺
EA	ber.: C: 45.63% H: 5.60% N: 11.88% gef.: C: 46.24% H: 5.49% N: 11.47%
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	δ = 3.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H, 1'-H), 3.71, 3.71 (s, 6H, CH ₃), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH ₂), 6.71 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.80 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.03-8.05 (m, 1H, 6-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 4-H), 8.25 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 8.29 (t, J = 6.3 Hz, 1H, SO ₂ NH), 8.41 (t, J = 6.0 Hz, CONH), 9.41, 9.63 (s, 4H, NH ₂)
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	δ = 42.0 (NCH ₂), 45.4(C-1'), 55.6, 55.8 (CH ₃), 111.6, 111.9 (C-2'', C-5'), 119.4 (C-6''), 126.6 (C-2), 129.1 (C-1), 130.2, 131.5, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 131.6 (C-1''), 141.2 (C-3), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4'), 165.0 (N=C-N), 167.6 (C-2')

3-(N-(4-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (83)



Das Produkt **83** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **71** (910 mg, 2.26 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 65% erhalten.

83 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\times 1.1 \text{ H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 456.94 \text{ g/mol}$



Ausbeute 700 mg, 1.47 mmol, 65%

Schmelzpunkt 123-125 °C

LC/DAD^a 200-302 nm, $\tau_{\text{R}} = 17.56 \text{ min}$, 98%

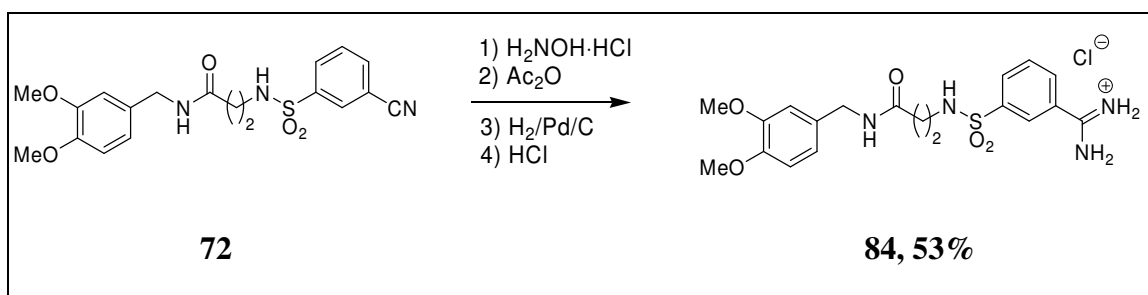
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 421.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 47.87% H: 5.75% N: 11.75%
 gef.: C: 47.82% H: 5.63% N: 11.35%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.69 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3'-H), 2.79-2.82 (m, 2H, 1'-H), 3.69, 3.69 (s, 6H, CH₃), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.07 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, 6''-H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 2''-H), 7.82 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H, SO₂NH), 8.04-8.06 (m, 1H, 6-H), 8.10-8.12 (m, 1H, 4-H), 8.25 (s, 1H, 2-H), 9.41, 9.64 (s, 4H, NH₂), 9.88 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 25.3 (C-2'), 33.3 (C-3'), 42.3 (C-1'), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2''), 111.1, 112.3 (C-5'', C-6''), 126.5 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 131.3, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 133.1 (C-1''), 141.4 (C-3), 144.8 (C-3'), 148.6 (C-4'), 165.1 (N=C-N), 170.3 (C-4')

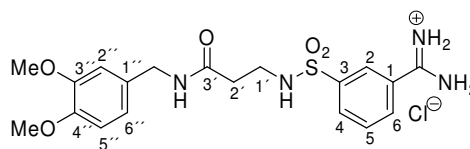
3-(N-(3-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (84)



Das Produkt **84** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **72** (272 mg, 674 μ mol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 53% erhalten.

84 $C_{19}H_{25}ClN_4O_5S \times 2.0 H_2O$

$M_{Net} = 456.94 \text{ g/mol}$



Ausbeute 175 mg, 355 μmol , 53%

Schmelzpunkt 132-138 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^a 221-301 nm, $\tau_R = 15.22 \text{ min}$, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 421.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

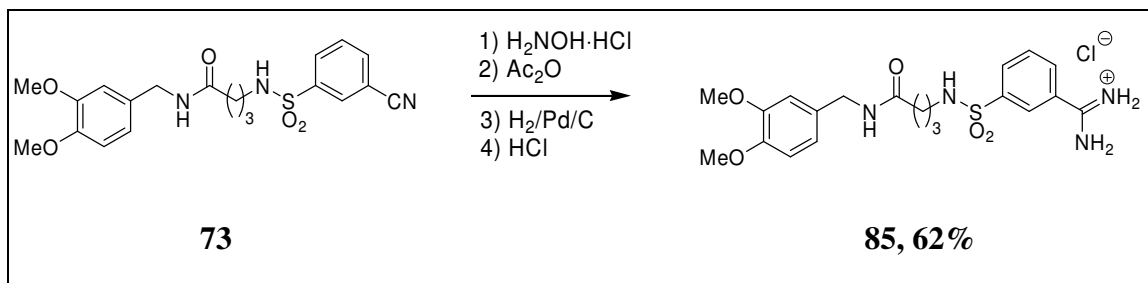
EA ber.: C: 46.29% H: 5.93% N: 11.37%

gef.: C: 46.03% H: 5.89% N: 11.06%

¹H NMR $\delta = 2.33$ (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 2.97-3.01 (m, 2H, 1'-H), 3.70, 3.71 (s, 6H, CH₃), 4.14 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, NCH₂), 6.73 (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 6''-H), 6.83 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 6.85 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.82 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.95 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 8.05-8.07 (m, 1H, 6-H), 8.10-8.12 (m, 1H, 4-H), 8.25 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 8.38 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, CONH), 9.44, 9.65 (s, 4H, NH₂)

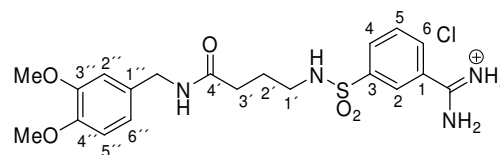
APT-¹³C $\delta = 35.6$ (C-2'), 39.4 (C-1'), 42.0 (NCH₂), 55.6, 55.8 (CH₃), 111.6, 111.9 (C-2'', C-5''), 119.5 (C-6''), 126.5 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 131.3, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 131.9 (C-1'), 141.3 (C-3), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 165.1 (N=C-N), 169.5 (C-3')

3-(N-(4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (85)



Das Produkt **85** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **73** (687 mg, 1.65 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 62% erhalten.

85 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\times 1.8 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 470.97 \text{ g/mol}$



Ausbeute 516 mg, 1.03 mmol, 62%

Schmelzpunkt 114-124 °C

LC/DAD^a 221-301 nm, $\tau_R = 19.35 \text{ min}$, >99%

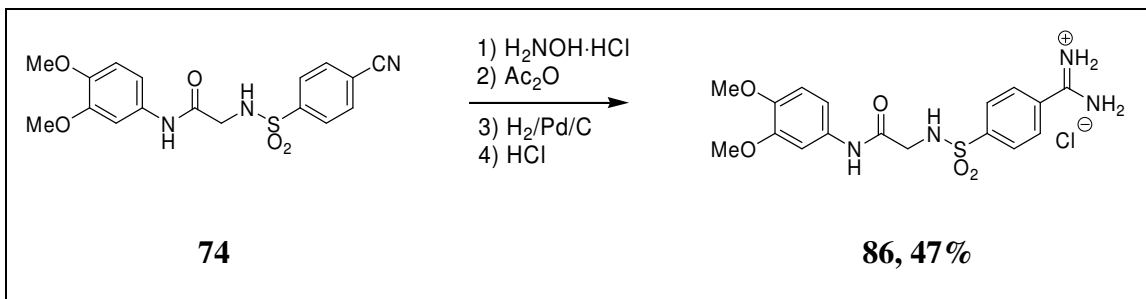
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 435.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 47.72% H: 6.13% N: 11.13%
 gef.: C: 47.93% H: 6.17% N: 11.08%

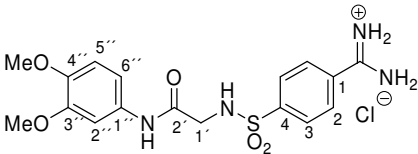
¹H NMR δ = 1.62 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 2.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 3'-H), 2.75-2.78 (m, 2H, 1'-H), 3.70, 3.70 (s, 6H, CH₃), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H, NCH₂), 6.72 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.82 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H, SO₂NH), 8.05-8.07 (m, 1H, 6-H), 8.08-8.10 (m, 1H, 4-H), 8.25 (dd, J = 1.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 8.30 (t, J = 5.7 Hz, CONH), 9.45, 9.66 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C δ = 25.6 (C-2'), 32.5 (C-3'), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-1'), 55.6, 55.8 (CH₃), 111.5, 112.0 (C-2'', C-5''), 119.4 (C-6''), 126.5 (C-2), 129.2 (C-1), 130.2, 131.2, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 132.2 (C-1'), 141.5 (C-3), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 165.1 (N=C-N), 171.6 (C-4')

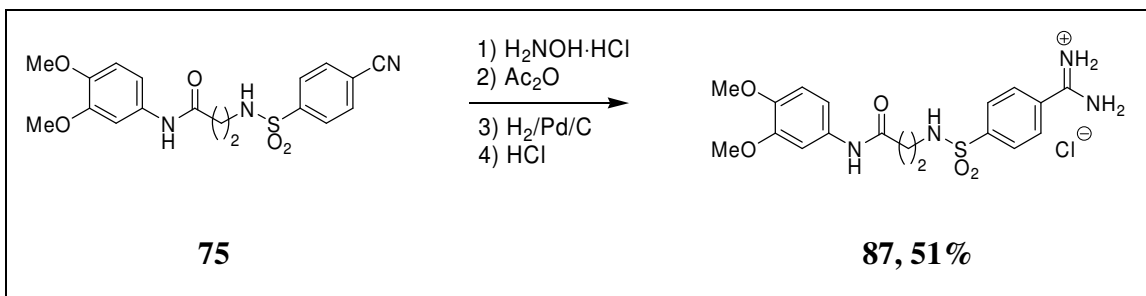
4-(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (86)



Das Produkt **86** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **74** (502 mg, 1.34 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 47% erhalten.

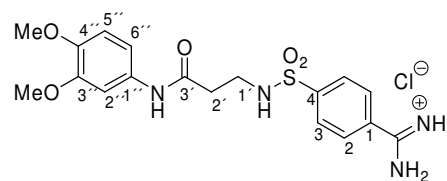
86	$C_{17}H_{21}ClN_4O_5S \times 1.0 H_2O$ $M_{Net} = 428.89 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	280 mg, 627 μmol , 47%	
Schmelzpunkt	140-150 $^{\circ}\text{C}$	
LC/DAD^a	221-301 nm, $\tau_R = 18.95 \text{ min}$, 96%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 393.3 $[M+H]^+$	
EA	ber.: C: 45.69% H: 5.19% N: 12.54% gef.: C: 45.68% H: 5.24% N: 12.49%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 3.68, 3.69$ (s, 6H, CH ₃), 3.71 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 6.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.02 (dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 6''-H), 7.18 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 7.99, 8.02 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 8.42 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, SO ₂ NH), 9.37, 9.56 (s, 4H, NH ₂), 10.00 (s, 1H, CONH)	
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 45.9$ (C-1'), 55.6, 55.9 (CH ₃), 104.8 (C-2''), 111.5, 112.3 (C-5'', C-6''), 127.1 (C-2), 129.3 (C-3), 131.7 (C-1), 132.3 (C-1'), 145.2, 145.3 (C-3'', C-4), 148.7 (C-4'), 165.0 (N=C-N), 165.8 (C-2')	

4-(N-(3-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (87)



Das Produkt **87** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **75** (422 mg, 1.08 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 51% erhalten.

87 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\times 1.5 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 442.92 \text{ g/mol}$



Ausbeute 257 mg, 547 μmol , 51%

Schmelzpunkt 150-170 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^a 230-301 nm, $\tau_{\text{R}} = 17.92 \text{ min}$, 95%

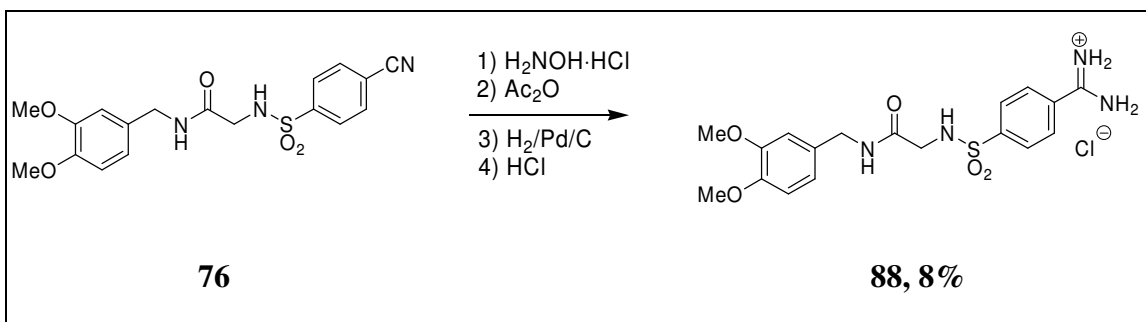
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 46.00% H: 5.58% N: 11.92%
 gef.: C: 46.28% H: 5.56% N: 11.99%

¹H NMR $\delta = 2.45-2.50$ (m, 2H, 2'-H), 3.03-3.07 (m, 2H, 1'-H), 3.69, 3.69 (s, 6H, CH₃), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5''-H), 7.07 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6''-H), 7.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 2''-H), 8.00 (s, 4H, 2-H, 3-H), 8.10 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, SO₂NH), 9.43, 9.60 (s, 4H, NH₂), 9.96 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 36.5$ (C-2'), 39.1 (C-1'), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2''), 111.2, 112.2 (C-5'', C-6''), 127.0 (C-2), 129.4 (C-3), 131.9 (C-1), 132.9 (C-1''), 144.8, 144.9 (C-3'', C-4), 148.6 (C-4''), 165.2 (N=C-N), 168.3 (C-3')

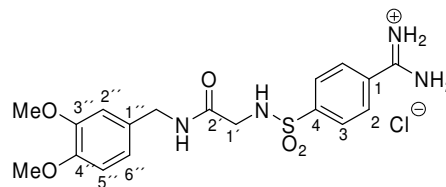
4-(N-(2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (88)



Das Produkt **88** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **76** (631 mg, 1.62 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 8% erhalten.

88 C₁₈H₂₃ClN₄O₅S×1.3 H₂O
M_{Net} = 442.92 g/mol

Ausbeute 60 mg, 129 μ mol, 8%



Schmelzpunkt 164-166 °C

LC/DAD^a 221-301 nm, τ_R =15.12 min, 95%

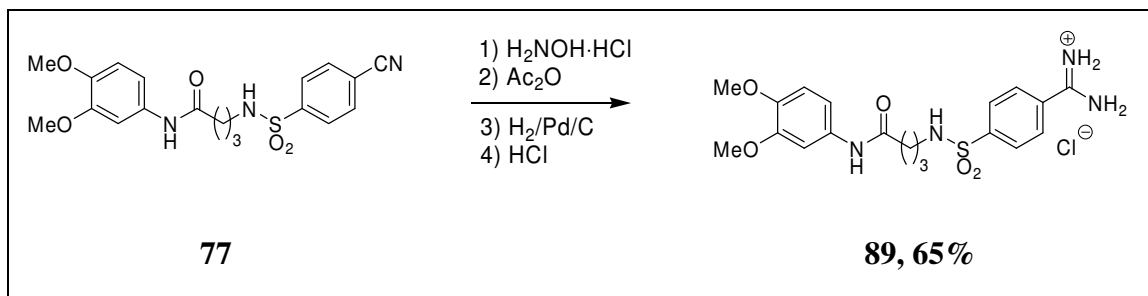
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 407.1 [M+H]⁺

EA ber.: C: 46.36% H: 5.53% N: 12.01%
gef.: C: 46.68% H: 5.34% N: 11.68%

¹H NMR δ = 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 1'-H), 3.71, 3.72 (s, 6H, CH₃), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 6.72 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.84-6.86 (m, 2H, 2''-H, 5''-H), 7.96, 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.31-8.35 (m, 2H, SO₂NH, CONH), 9.42, 9.46 (s, 4H, NH₂)

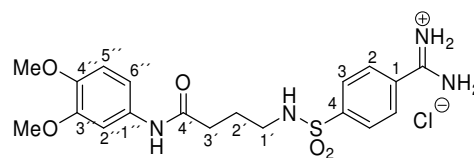
APT-¹³C δ = 42.0 (NCH₂), 45.3 (C-1'), 55.6, 55.8 (CH₃), 111.6, 111.9 (C-2'', C-5'), 119.6 (C-6'), 127.1 (C-2), 129.3 (C-3), 131.6 (C-1), 132.0 (C-1'), 145.1 (C-4), 148.0, 148.8 (C-3'', C-4'), 165.1 (N=C-N), 167.4 (C-2')

4-(N-(4-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (89)



Das Produkt **89** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **77** (437 mg, 1.08 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 65% erhalten.

89 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\times 0.4 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 456.94 \text{ g/mol}$



Ausbeute 327 mg, 705 μmol , 65%

Schmelzpunkt 265 °C (Zers.)

EA ber.: C: 49.17% H: 5.60% N: 12.07%
 gef.: C: 49.39% H: 5.51% N: 11.77%

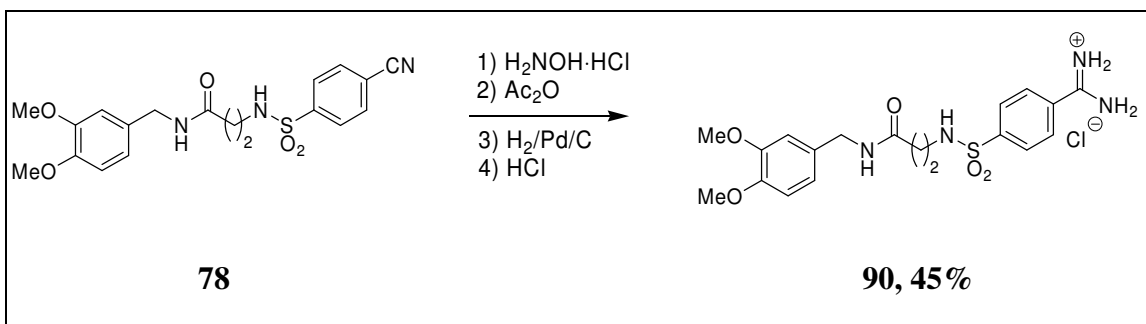
LC/DAD^a 220-400 nm, $\tau_R = 20.9 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 421.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.70 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3'-H), 2.80-2.84 (m, 2H, 1'-H), 3.69, 3.69 (s, 6H, CH₃), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5''-H), 7.07 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 6''-H), 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 2''-H), 7.99 (s, 4H, 2-H, 3-H), 8.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H, SO₂NH), 9.37, 9.56 (s, 4H, NH₂), 9.85 (s, 1H, CONH)

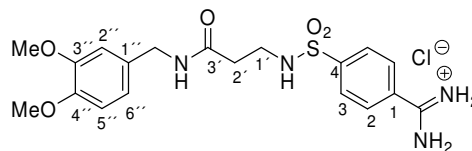
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 25.3 (C-2'), 33.3 (C-3'), 42.4 (C-1'), 55.5, 55.9 (CH₃), 104.6 (C-2''), 111.1, 112.3 (C-5'', C-6''), 126.9 (C-2), 129.5 (C-3), 131.8 (C-1), 133.1 (C-1''), 144.8, 145.1 (C-3'', C-4), 148.6 (C-4''), 165.1 (N=C-N), 170.2 (C-4')

4-(N-(3-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidiniumchlorid (90)



Das Produkt **90** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **78** (402 mg, 997 μ mol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 45% erhalten.

90 C₁₉H₂₅ClN₄O₅S×1.9 H₂O
M_{Net} = 456.94 g/mol



Ausbeute 220 mg, 448 μ mol, 45%

Schmelzpunkt 164-166 °C

LC/DAD^a 222-294 nm, $\tau_R = 17.94$ min, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 421.5 [M+H]⁺

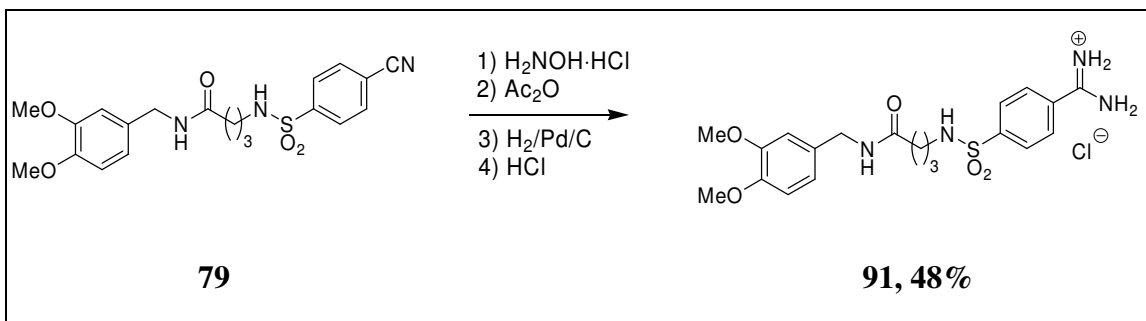
EA ber.: C: 46.46% H: 5.91% N: 11.41%

gef.: C: 46.62% H: 5.78% N: 11.05%

¹H NMR $\delta = 2.34$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H), 2.96-3.00 (m, 2H, 1'-H), 3.70, 3.71
(DMSO-*d*₆) (s, 6H, CH₃), 4.14 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, NCH₂), 6.74 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J =$
2.2 Hz, 1H, 6''-H), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2''-H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz,
5''-H), 8.00, 8.00 (s, 4H, 2-H, 3-H), 8.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, SO₂NH),
8.38 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH), 9.44, 9.61 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 35.7$ (C-2'), 39.4 (C-1'), 42.0 (NCH₂), 55.6, 55.8 (CH₃), 111.6,
(DMSO-*d*₆) 111.9 (C-2'', C-5''), 119.6 (C-6''), 127.0 (C-2), 129.5 (C-3), 131.9,
132.0 (C-1, C-1''), 144.8 (C-4), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 165.2
(N=C-N), 169.6 (C-3')

4-(N-(4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzami-
diniumchlorid (91)

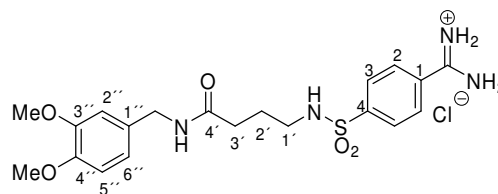


Das Produkt **91** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung b) aus dem korrespondierenden Nitril **79** (490 mg, 1.17 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 48% erhalten.

91 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\times 1.5 \text{H}_2\text{O}$

$M_{\text{Net}} = 470.97 \text{ g/mol}$

Ausbeute 281 mg, 564 μmol , 48%



Schmelzpunkt 134-140 °C

LC/DAD^a 220-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 19.83 \text{ min}$, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 435.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

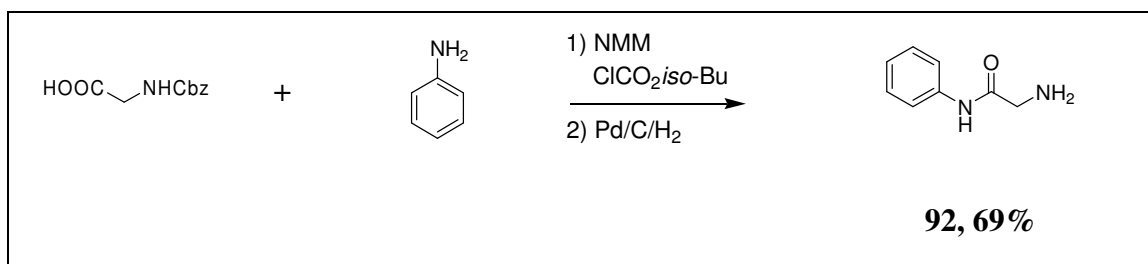
EA ber.: C: 48.24% H: 6.07% N: 11.25%

gef.: C: 48.29% H: 5.88% N: 11.06%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.64 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H) .2.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.76-2.80 (m, 2H, 1'-H), 3.70, 3.70 (s, 6H, CH₃), 4.14 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, NCH₂), 6.72 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6''-H), 6.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 5''-H), 7.98, 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, 2-H, 3-H), 7.97-8.02 (m, 1H, SO₂NH), 8.29 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH), 9.45, 9.61 (s, 4H, NH₂)

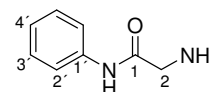
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 25.6 (C-2'), 32.5 (C-3'), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-1'), 55.6, 55.8 (CH₃), 111.6, 111.9 (C-2'', C-5''), 119.5 (C-6''), 126.9 (C-2), 129.5 (C-3), 131.8 (C-1), 132.2 (C-1'), 145.2 (C-4), 147.9, 148.8 (C-3'', C-4''), 165.2 (N=C-N), 171.5 (C-4')

2-Amino-*N*-phenylacetamid (92)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **92** aus Cbz-Glycin (1.26 g, 6.0 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (607 mg, 6.0 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (819 mg, 6.0 mmol, 1 eq) und Anilin (559 mg, 6.0 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 69% erhalten.

92 C₈H₁₀N₂O, M = 150.18 g/mol



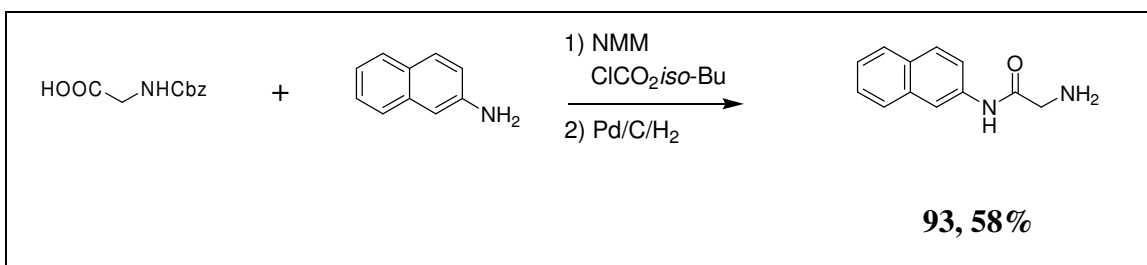
Ausbeute 620 mg, 4.13 mmol, 69%

Schmelzpunkt 108-109 °C, Lit.: 98-100 ^[202]

¹H NMR δ = 3.26 (s, 2H, 2-H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.29 (m, 2H, 3'-H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2'-H),
(DMSO-*d*₆) NH und NH_2 konnten nicht detektiert werden.

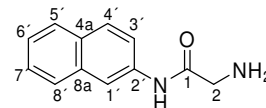
APT-¹³C δ = 45.6 (C-2), 119.2 (C-2'), 123.3 (C-4'), 128.9 (C-3'), 139.0 (C-1'),
(DMSO-*d*₆) 172.1 (C-1)

2-Amino-N-(naphth-2-yl)acetamid (93)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **93** aus Cbz-Glycin (870 mg, 4.16 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (420 mg, 4.16 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (568 mg, 4.16 mmol, 1 eq) und 2-Naphthylamin (595 mg, 4.16 mmol, 1 eq) als niedrig viskose Flüssiggkeit mit einer Ausbeute von 58% erhalten.

93 C₁₂H₁₂N₂O, M = 200.24 g/mol



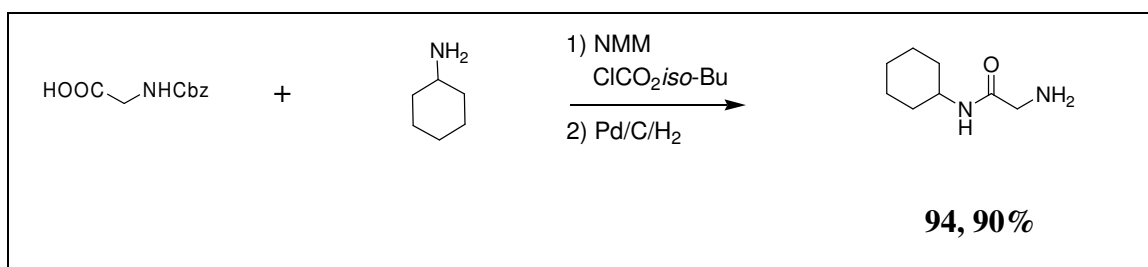
Ausbeute 480 mg, 2.40 mmol, 58%

¹H NMR $\delta = 7.38$ (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.45 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 7'-H), 7.65 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 3'-H), 7.79 - 7.85 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 1'-H)

NH₂, NH und 2-H konnten nicht detektiert werden.

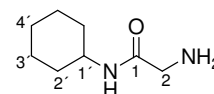
APT-¹³C $\delta = 45.7$ (C-2), 115.1 (C-1'), 120.1 (C-3'), 124.6 , 126.5 , 127.4 , 127.6 , 128.5 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8'), 129.9 (C-4a), 133.6 (C-8a), 136.6 (C-2'), 172.4 (C-1)

2-Amino-N-cyclohexylacetamid (94)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **94** aus Cbz-Glycin (1.26 g, 6.0 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (607 mg, 6.0 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (819 mg, 6.0 mmol, 1 eq) und Cyclohexylamin (595 mg, 6.0 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 90% erhalten.

94 $C_8H_{16}N_2O$, $M = 156.23$ g/mol



Ausbeute 840 mg, 5.38 mmol, 90%

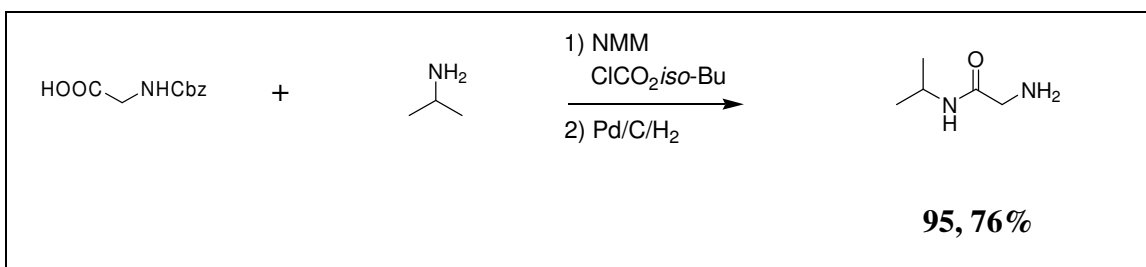
Schmelzpunkt 93-94 °C

EA ber.: C: 61.50% H: 10.32% N: 17.93%
 gef.: C: 61.62% H: 10.10% N: 17.16%

¹H NMR $\delta = 1.08-1.30, 1.52-1.55, 1.63-1.73$ (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.50-3.57 (m, 1H, 1'-H), 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CONH)
(DMSO-*d*₆)
NH₂ und 2-H konnten nicht detektiert werden.

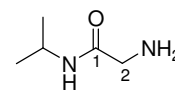
APT-¹³C $\delta = 24.7$ (C-3'), 25.3 (C-4'), 32.6 (C-2'), 44.9 (C-2), 47.2 (C-1'), 171.9
(DMSO-*d*₆) (C-1)

2-Amino-*N*-isopropylacetamid (95)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **95** aus Cbz-Glycin (1.26 g, 6.0 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (607 mg, 6.0 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (819 mg, 6.0 mmol, 1 eq) und Isopropylamin (355 mg, 6.0 mmol, 1 eq) als niedrig viskose Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 76% erhalten.

95 C₅H₁₂N₂O, M = 116.16 g/mol

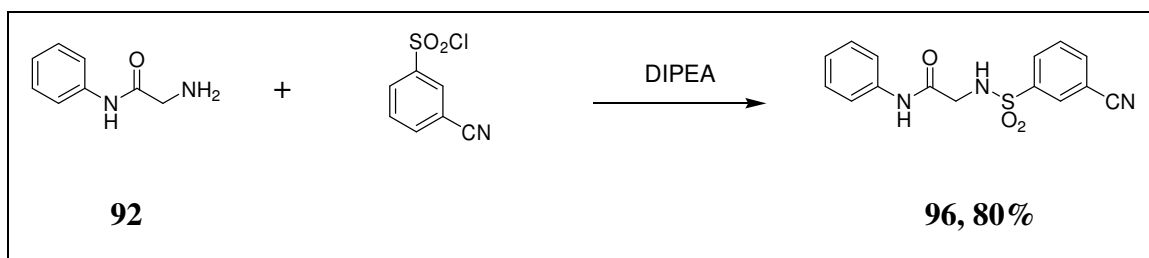


Ausbeute 530 mg, 4.56 mmol, 76%

¹H NMR $\delta = 1.05$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH₃), 3.00 (s, 2H, 2-H), 3.80-3.87 (m, 1H, CH), 7.55 (s, 1H, CONH)
(DMSO-*d*₆)
NH₂ konnte nicht detektiert werden.

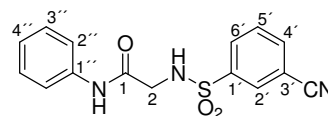
APT-¹³C $\delta = 22.6$ (CH₃), 40.1 (CH), 44.9 (C-2), 172.0 (C-1)
(DMSO-*d*₆)

2-(3-Cyanophenylsulfonamido)-*N*-phenylacetamid (96)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **96** unter Verwendung des Amins **92** (450 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 80% erhalten.

96 C₁₅H₁₃N₃O₃S, M = 315.35 g/mol



Ausbeute 760 mg, 2.41 mmol, 80%

Schmelzpunkt 159-161 °C

EA ber.: C: 57.13% H: 4.16% N: 13.33%

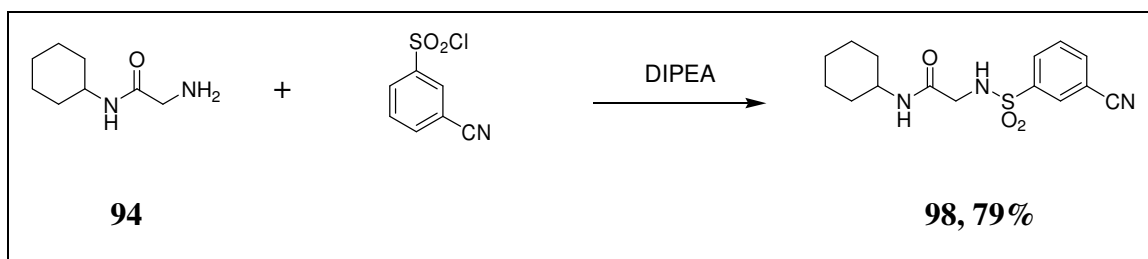
gef.: C: 56.50% H: 4.32% N: 13.17%

¹H NMR $\delta = 3.76$ (s, 2H, 2-H), 7.03 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 4''-H), 7.27 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3''-H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2''-H), 7.77 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 8.05-8.07 (m, 1H, 6'-H), 8.10-8.12 (m, 1H, 4'-H), 8.22 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2'-H), 8.32 (s, 1H, SO₂NH), 9.91 (s, 1H, CONH)

(DMSO-*d*₆)

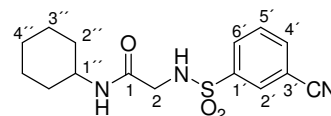
APT-¹³C $\delta = 46.0$ (C-2), 112.4 (C-3'), 115.6 (C-1''), 117.7 (CN), 120.0 (C-3''),
(DMSO-*d*₆) 124.9, 126.6, 127.4, 127.6, 128.5 (C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8''),
 130.0 (C-4a), 130.4, 130.7, 131.2 (C-2', C-5', C-6'), 133.6 (C-8a),
 136.0 (C-4'), 136.1 (C-2'), 142.1 (C-1'), 166.5 (C-1)

2-(3-Cyanophenylsulfonamido)-*N*-cyclohexylacetamid (98)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **98** unter Verwendung des Amins **94** (469 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 79% erhalten.

98 C₁₅H₁₉N₃O₃S, M = 321.39 g/mol



Ausbeute 765 mg, 2.38 mmol, 79%

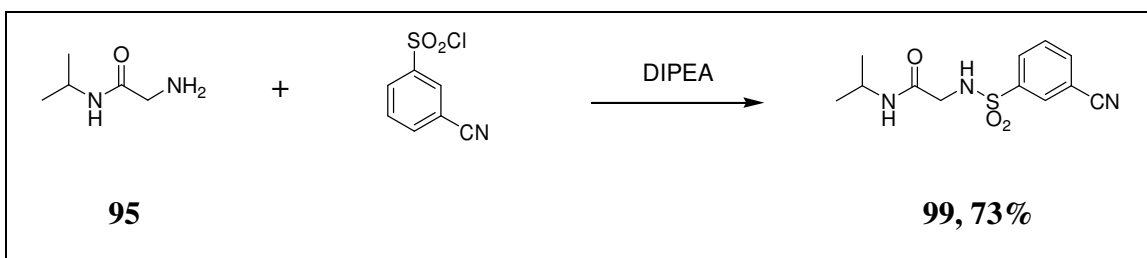
Schmelzpunkt 155-156 °C

EA ber.: C: 56.06% H: 5.96% N: 13.07%
 gef.: C: 55.68% H: 6.00% N: 12.94%

¹H NMR $\delta = 1.01-1.19, 1.48-1.51, 1.57-1.62$ (m, 10H, 2''-H, 3''-H, 4''-H),
(DMSO-*d*₆) $3.31-3.39$ (m, 1H, 1''-H), 3.50 (s, 2H, 2-H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H,
 CONH), 7.78 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, 5'-H), $8.06-8.10$
 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 8.14 (s, 1H, SO₂NH), 8.16 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2'-H)

APT-¹³C $\delta = 24.3$ (C-3''), 25.2 (C-4''), 32.2 (C-2''), 45.2 (C-2), 47.6 (C-1''),
(DMSO-*d*₆) 112.3 (C-3'), 117.8 (CN), $130.4, 130.6, 131.2$ (C-2', C-5', C-6'), 136.0
 (C-4'), 142.1 (C-1'), 166.1 (C-1)

2-(3-Cyanophenylsulfonamido)-*N*-isopropylacetamid (99)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **99** unter Verwendung des Amins **95** (350 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 73% erhalten.

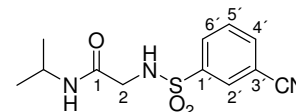
99 $C_{12}H_{15}N_3O_3S$, $M = 281.33$ g/mol

Ausbeute 615 mg, 2.19 mmol, 73%

Schmelzpunkt 152-153 °C

EA ber.: C: 51.23% H: 5.37% N: 14.94%

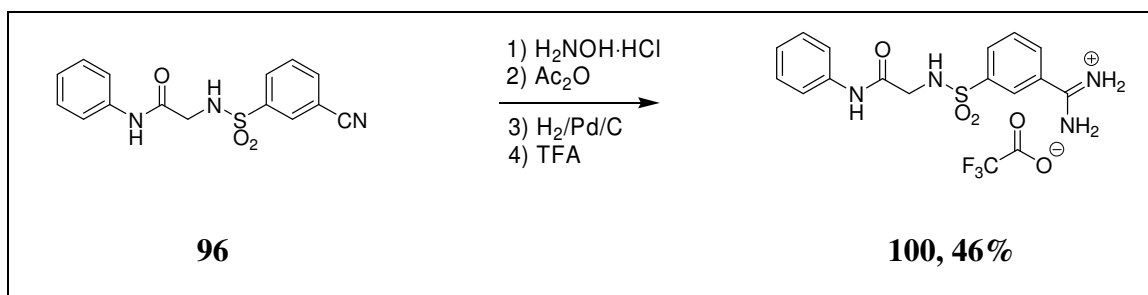
gef.: C: 51.30% H: 5.37% N: 14.70%



¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃), 3.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2-H), 3.61-3.68 (m, 1H, CH), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CONH), 7.78 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 8.06-8.10 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 8.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, SO₂NH), 8.17 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2'-H)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 22.2 (CH₃), 40.6 (CH), 45.2 (C-2), 112.3 (C-3'), 117.8 (CN), 130.4, 130.6, 131.3 (C-2', C-5', C-6'), 136.0 (C-4'), 142.1 (C-1'), 166.2 (C-1)

3-(N-(2-Phenylamino)-2-oxoethyl)-N-sulfamoylbenzamidinium-trifluoracetat (100)



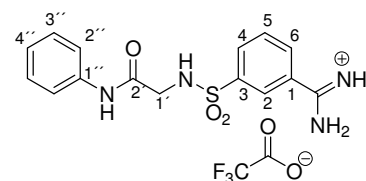
Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **100** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **96** (715 mg, 2.27 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 46 % erhalten.

100 C₁₇H₁₇F₃N₄O₅S×1.0 H₂O

M_{Net} = 446.40 g/mol

Ausbeute 490 mg, 1.06 mmol, 46%

Schmelzpunkt 87-99 °C



LC/DAD^b 220-321 nm, $\tau_R = 8.90$ min, 98%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 333.1 [M+H]⁺

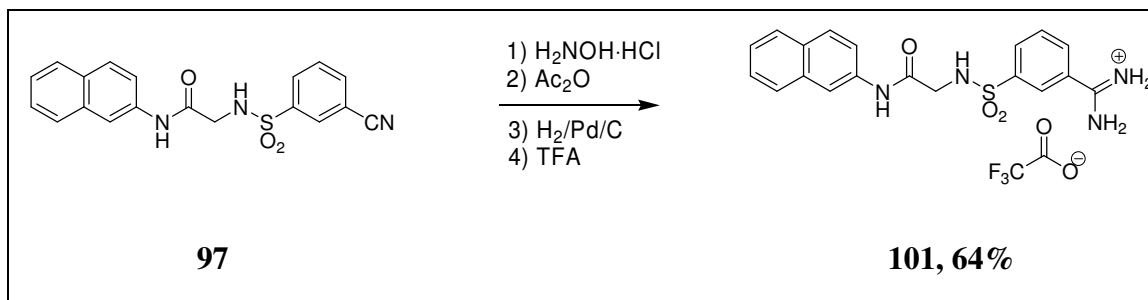
EA ber.: C: 43.96% H: 4.12% N: 12.06%
gef.: C: 43.64% H: 3.73% N: 11.84%

¹H NMR $\delta = 3.75$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 1'-H), 7.03 (tt, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 4''-H), 7.27 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3''-H), 7.44 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, 2''-H), 7.83 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.14-8.17 (m, 1H, 4-H), 8.21 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, SO₂NH), 9.41, 9.49 (s, 4H, NH₂), 9.97 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 45.9$ (C-1'), 119.4 (C-2''), 123.6 (C-4'), 126.4 (C-2), 128.9 (C-3'), 129.3 (C-1), 130.2, 131.5, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 138.6 (C-1'), 141.6 (C-3), 158.7 (q, $J = 31.9$ Hz, CO₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 166.3 (C-2')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

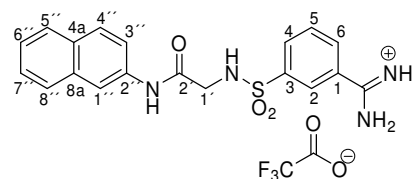
3-(N-(2-(Naphth-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-N-sulfamoyl)benzamidinium-trifluoracetat (101)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **101** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **97** (630 mg, 1.72 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 64% erhalten.

101 $C_{21}H_{19}F_3N_4O_5S$, M = 496.46 g/mol

Ausbeute 550 mg, 1.11 mmol, 64%



Schmelzpunkt 216-220 °C

LC/DAD^b 220-320 nm, $\tau_R = 12.55$ min, 95%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 383.3 [M+H]⁺

EA ber.: C: 50.80% H: 3.86% N: 11.29%
gef.: C: 50.62% H: 3.86% N: 11.06%

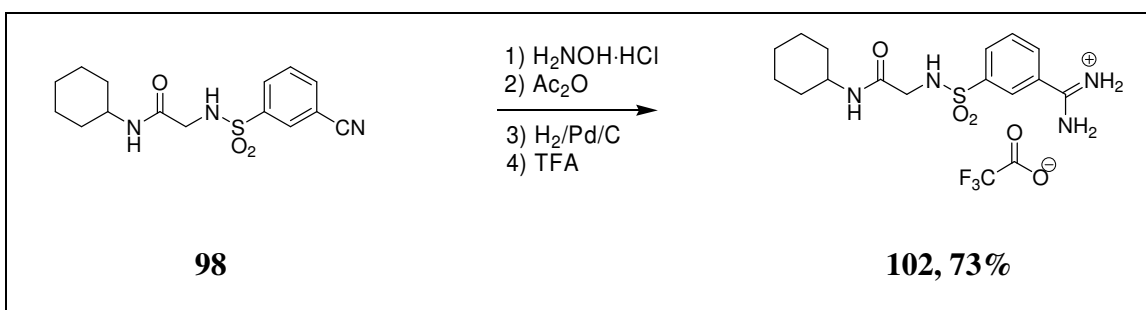
¹H NMR $\delta = 3.83$ (s, 2H, 2-H), 7.40 (ddd, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 6''-H), 7.46 (ddd, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 7''-H), 7.52 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3''-H), 7.78-7.86 (m, 4H, 5-H, 4''-H, 5''-H, 8''-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.14 (d, $J = 1.6$ Hz, 1''-H), 8.17-8.19 (m, 1H, 4-H), 8.24 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 9.24 (s, 4H, NH₂)

SO₂NH konnte nicht detektiert werden.

APT-¹³C $\delta = 46.0$ (C-1'), 115.6 (C-1''), 120.0 (C-3''), 126.4 (C-2), 124.9, 126.6, 127.4, 127.6, 128.6 (C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8''), 130.0 (C-4a), 130.2, 131.5, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 133.4 (C-8a), 136.2 (C-1''), 141.6 (C-3), 158.7 (q, $J = 31.9$ Hz, C=O₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 166.7 (C-2')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

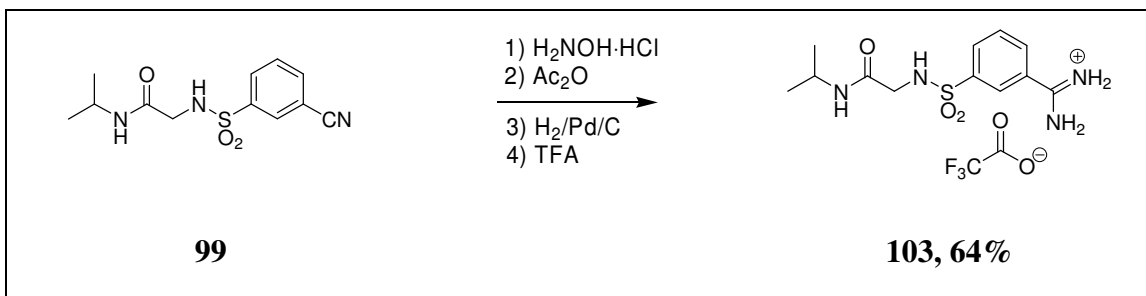
3-(N-(2-Cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-N-sulfamoyl)benzamidinium-trifluoracetat (102)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **102** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **98** (970 mg, 3.02 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 73% erhalten.

102	$C_{17}H_{23}F_3N_4O_5S \times 0.7 H_2O$ $M_{Net} = 452.45 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	1.02 g, 2.19 mmol, 73%	
Schmelzpunkt	194-199 °C	
LC/DAD^b	220-320 nm, $\tau_R = 9.66 \text{ min}$, >99%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 339.4 $[M+H]^+$	
EA	ber.: C: 43.90% H: 5.29% N: 12.05% gef.: C: 43.94% H: 4.82% N: 11.62%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 1.04\text{-}1.25, 1.49\text{-}1.63$ (m, 10H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 3.36-3.43 (m, 1H, 1''-H), 3.49 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 7.68 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 7.82 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.09-8.12 (m, 2H, 4-H, SO ₂ NH), 8.16 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 9.51 (s, 4H, NH ₂)	
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 24.5$ (C-3''), 25.3 (C-4''), 32.3 (C-2''), 45.3 (C-1'), 47.7 (C-1''), 126.4 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 131.5, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 141.5 (C-3), 158.9 (q, $J = 31.9 \text{ Hz}$, $\underline{CO_2CF_3}$), 165.1 (N=C-N), 166.3 (C-2') <i>CF₃ konnte nicht detektiert werden.</i>	

3-(N-(2-Isopropylamino)-2-oxoethyl)-N-sulfamoyl)benzamidinium-trifluoracetat (103)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **103** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **99** (820 mg, 2.92 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 64% erhalten.

103 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\times 0.9 \text{H}_2\text{O}$

$M_{\text{Net}} = 412.38 \text{ g/mol}$

Ausbeute 805 mg, 1.89 mmol, 64%

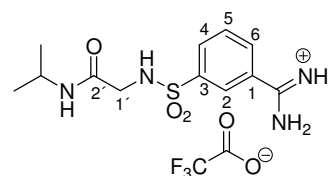
Schmelzpunkt 80-90 °C

LC/DAD^b 220-321 nm, $\tau_{\text{R}} = 3.87 \text{ min}$, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 299.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 39.23% H: 4.89% N: 13.07%

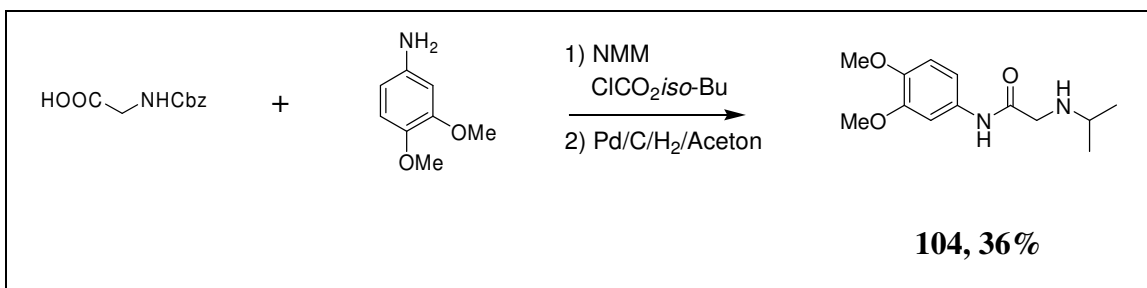
gef.: C: 39.35% H: 4.80% N: 12.29%



¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH₃), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 1'-H), 3.66-3.73 (m, 1H, CH), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CONH), 7.82 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.09-8.12 (m, 2H, 4-H, SO₂NH), 8.17 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.42, 9.49 (s, 4H, NH₂)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 22.3 (CH₃), 40.6 (CH), 45.3 (C-1'), 126.4 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 131.5, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 141.5 (C-3), 158.7 (q, J = 31.9 Hz, CO₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 166.3 (C-2')
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

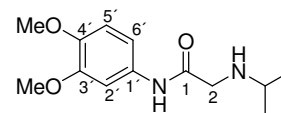
***N*-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)acetamid (104)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **104** aus Cbz-Glycin (1.26 g, 6.0 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (607 mg, 6.0 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (819 mg, 6.0 mmol, 1 eq) und 3,4-Dimethoxyanilin (919 mg, 6.0 mmol, 1 eq) als rotes Öl mit einer Ausbeute von 36% erhalten. Abweichend zur AV7 wurde die Reduktion in EE/Aceton (60 mL, 1:1) über Nacht durchgeführt.

104 C₁₃H₂₀N₂O₃, M = 252.31 g/mol

Ausbeute 760 mg, 2.16 mmol, 36%

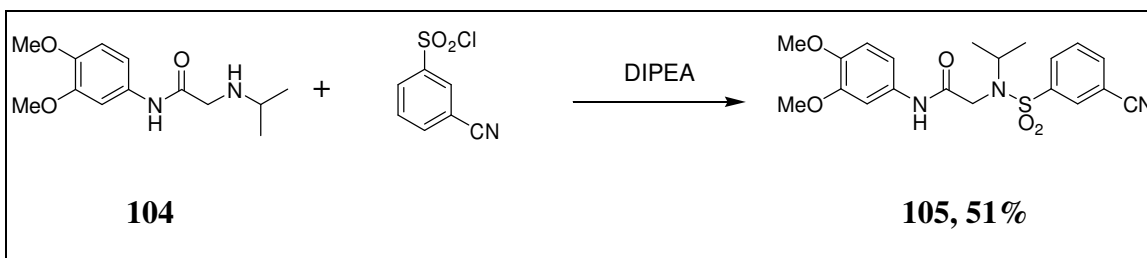


¹H NMR $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.0$ Hz, 6H, CH₃), 2.71 (sep, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 3.22 (DMSO-*d*₆) (s, 2H, 2-H), 3.70, 3.72 (s, 6H, OCH₃), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.12 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2'-H), 9.63 (s, 1H, CONH)

NH konnte nicht detektiert werden.

APT-¹³C $\delta = 22.9$ (CH₃), 48.4 (CH), 50.7 (C-2), 55.6, 55.9 (OCH₃), 104.6 (C-2'), 111.1 (C-5'), 112.3 (C-6'), 132.5 (C-1'), 145.0 (C-3'), 148.8 (C-4'), 170.3 (C-1)

2-(3-Cyano-N-isopropylphenylsulfonamido)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetamid (105)

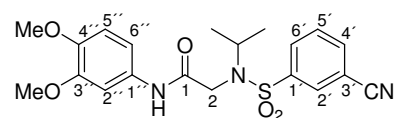


Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **105** unter Verwendung des Amins **104** (757mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 51% erhalten. Abweichend dazu wurde das Produkt säulenchromatographisch (DCM/EE= 15:1) gereinigt.

105 $C_{20}H_{23}N_3O_5S$, $M = 417.48$ g/mol

Ausbeute 638 mg, 1.53 mmol, 51%

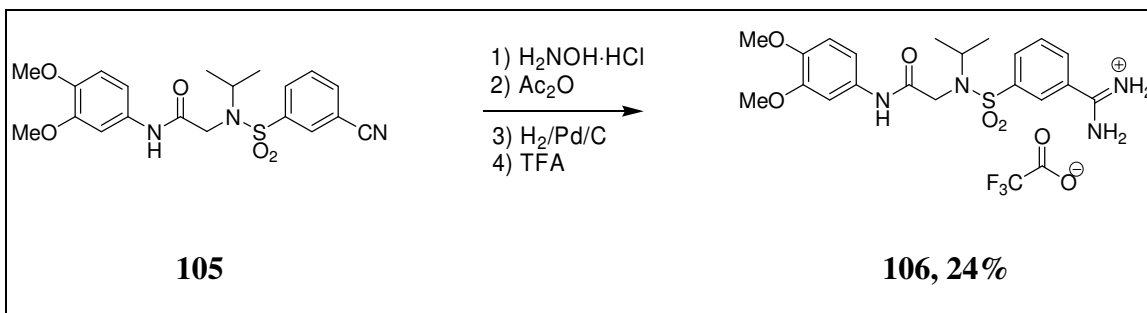
Schmelzpunkt 151-153 °C



$^1\text{H NMR}$ $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH_3), 3.71, 3.73 (s, 6H, OCH_3), 3.96 (sep, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 4.04 (s, 2H, 2-H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 5''-H), 7.06 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6''-H), 7.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2''-H), 7.81 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 8.12-8.14 (m, 1H, 6'-H), 8.24-8.27 (m, 1H, 4'-H), 8.41 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 9.86 (s, 1H, CONH)

APT- ^{13}C $\delta = 20.2$ (CH_3), 44.8 (C-2), 49.6 (CH), 55.5, 55.9 (OCH_3), 104.5 (C-2'), 111.3 (C-5''), 112.4 (C-6''), 112.5 (C-3'), 117.8 (CN), 130.7, 131.1, 131.8 (C-2', C-5', C-6'), 132.5 (C-1''), 136.3 (C-4'), 141.9 (C-1'), 145.1 (C-3''), 148.8 (C-4''), 167.1 (C-1)

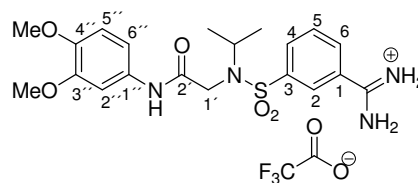
3-(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-2-oxoethyl)-N-isopropylsulfamoyl)benzamidiniumtrifluoracetat (106)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **106** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **105** (810 mg, 1.94 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 24% erhalten.

106 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\times 1.0 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 548.53 \text{ g/mol}$

Ausbeute 266 mg, 470 μmol , 24%



Schmelzpunkt 110-119 °C

LC/DAD^b 220-320 nm, $\tau_R = 11.53$ min, 96%

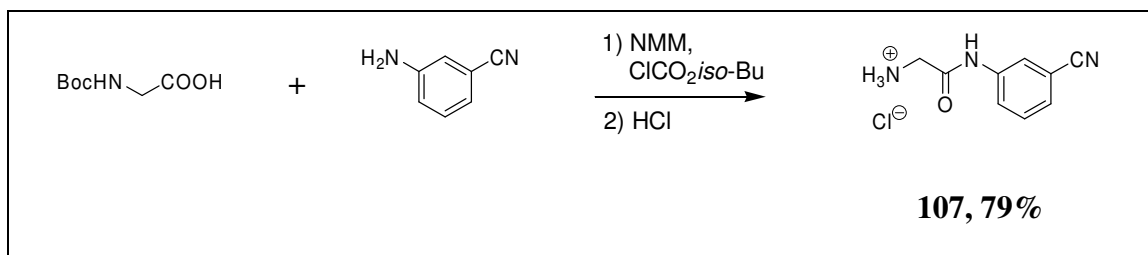
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 435.5 [M+H]⁺

EA ber.: C: 46.64% H: 5.16% N: 9.89%
gef.: C: 46.68% H: 5.20% N: 9.59%

¹H NMR $\delta = 0.98$ (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH₃), 3.71, 3.73 (s, 6H, OCH₃), 3.96 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 4.06 (s, 2H, 1'-H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5''-H), 7.07 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6''-H), 7.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2''-H), 7.86 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.04-8.06 (m, 1H, 6-H), 8.31 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.32-8.34 (m, 1H, 4-H), 9.31, 9.52 (s, 4H, NH₂), 9.92 (s, 1H, CONH)

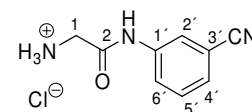
APT-¹³C $\delta = 20.2$ (CH₃), 44.8 (C-1'), 49.4 (CH), 55.6, 55.9 (OCH₃), 104.6 (C-2'), 111.3 (C-5'), 112.4 (C-6'), 127.2 (C-2), 129.3 (C-1), 130.3, 132.0, 132.4 (C-4, C-5, C-6), 132.6 (C-1'), 141.5 (C-3), 145.1 (C-3'), 148.8 (C-4'), 158.6 (q, $J = 31.9$ Hz, CO₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 167.2 (C-2')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

2-(3-Cyanophenylamino)-2-oxoethan ammoniumchlorid (107)

Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **107** aus Boc-Gly-OH (5.26 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.03 g, 30 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 3-Aminobenzonitril (3.54 g, 30 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 79% erhalten.

107 C₉H₁₀ClN₃O, M = 211.65 g/mol



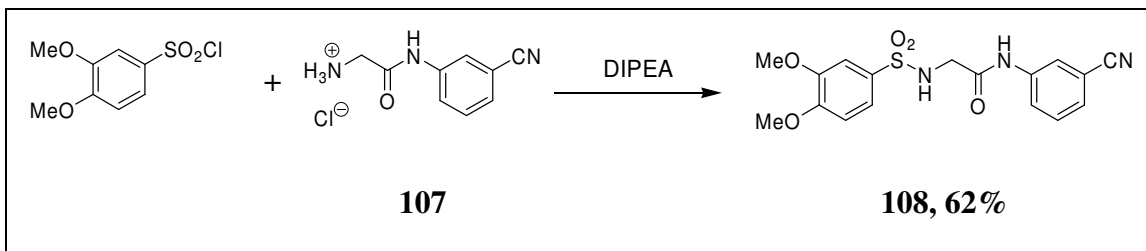
Ausbeute 5.00 g, 23.62 mmol, 79%

Schmelzpunkt 235-238 °C

¹H NMR δ = 3.84 (s, 2H, 1-H), 7.53-7.55 (m, 1H, 4'-H), 7.56 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.89 (ddd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, 6'-H), 8.09-8.10 (m, 1H, 2'-H), 8.33 (s, 3H, NH₃), 11.40 (s, 1H, NH)

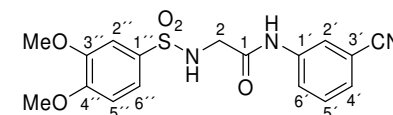
APT-¹³C δ = 41.2 (C-1), 111.8 (C-3'), 118.7 (CN), 121.9 (C-6'), 123.9 (C-2'),
(DMSO-*d*₆) 127.5 (C-4'), 130.6 (C-5'), 139.4 (C-1'), 165.7 (C-2)

N-(3-Cyanophenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenylsulfonamido)acetamid (108)



Das Produkt **108** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **107** (635 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Toluol mit einer Ausbeute von 62% erhalten.

108 C₁₇H₁₇N₃O₅S, M = 375.40 g/mol



Ausbeute 698 mg, 1.86 mmol, 62%

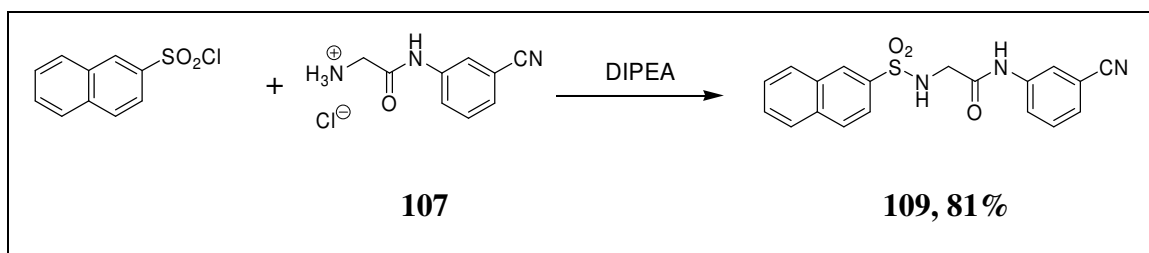
Schmelzpunkt 150-152 °C

EA ber.: C: 54.39% H: 4.56% N: 11.19%

gef.: C: 54.52% H: 4.48% N: 10.56%

¹H NMR δ = 3.65 (s, 2H, 2-H), 3.78 (s, 6H, CH₃), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 2''-H), 7.37 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6''-H), 7.49-7.50 (m, 4'-H, 5'-H), 7.67-7.70 (m, 1H, 6'-H), 7.92-7.93 (m, 2H, 2'-H, SO₂NH), 10.20 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C δ = 46.1 (C-2), 55.8, 55.9 (CH₃), 109.8, 111.2 (C-2'', C-5''), 111.7 (C-3'), 118.7 (CN), 120.6 (C-6''), 122.0 (C-6'), 123.9 (C-2'), 127.1 (C-4'), 130.3 (C-5'), 131.8 (C-1''), 139.4 (C-1'), 148.7 (C-3''), 152.1 (C-4''), 167.2 (C-1)

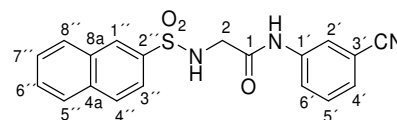
N-(3-Cyanophenyl)-2-(naphthyl-2-sulfonamido)acetamid (109)

Das Produkt **109** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **107** (635 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Toluol mit einer Ausbeute von 81% erhalten.

109 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, M = 365.41 g/mol

Ausbeute 885 mg, 2.42 mmol, 81%

Schmelzpunkt 199-205 °C



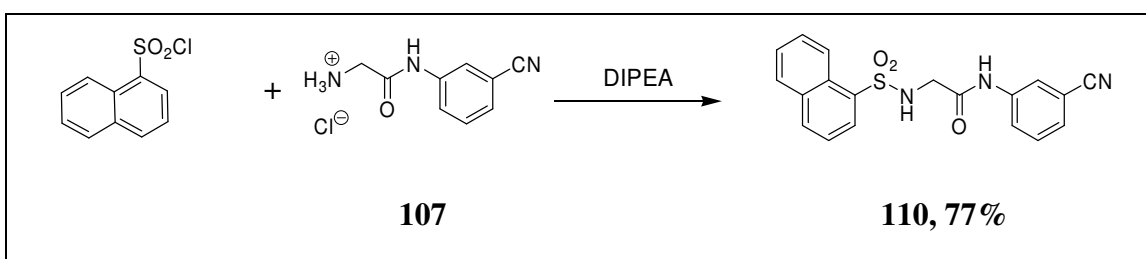
EA ber.: C: 62.45% H: 4.14% N: 11.50%

gef.: C: 62.13% H: 4.11% N: 11.18%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.73 (s, 2H, 2-H), 7.43-7.44 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.59-7.68 (m, 3H, 4''-H, 6''-H, 7'-H), 7.79-7.80 (m, 1H, H_{arom}), 7.84 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{arom}), 8.06-8.09 (m, 2H, H_{arom}), 8.20 (s, 1H, SO₂NH), 8.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1''-H), 10.21 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 46.1$ (C-2), 111.6 (C-3'), 118.7 (CN), 121.9 (C-6'), 122.6 (C-3''),
(DMSO-*d*₆) 123.8 (C-2'), 127.1 (C-4'), 127.6, 127.6, 127.9 (C-1'', C-6'', C-7''),
 128.8, 129.2, 129.4 (C-4'', C-5'', C-8''), 130.3 (C-5), 131.8 (C-8a),
 134.3 (C-2''), 137.5 (C-4a), 139.3 (C-1'), 167.1 (C-1)

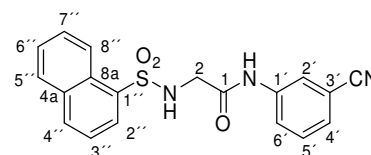
N-(3-Cyanophenyl)-2-(naphthyl-1-sulfonamido)acetamid (110)



Das Produkt **110** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV6 unter Verwendung des Amins **107** (635 mg, 3 mmol, 1 eq) nach Umkristallisation aus EE/Toluol mit einer Ausbeute von 77% erhalten.

110 C₁₉H₁₅N₃O₃S, M = 365.41 g/mol

Ausbeute 840 mg, 2.30 mmol, 77%



Schmelzpunkt 207-210 °C

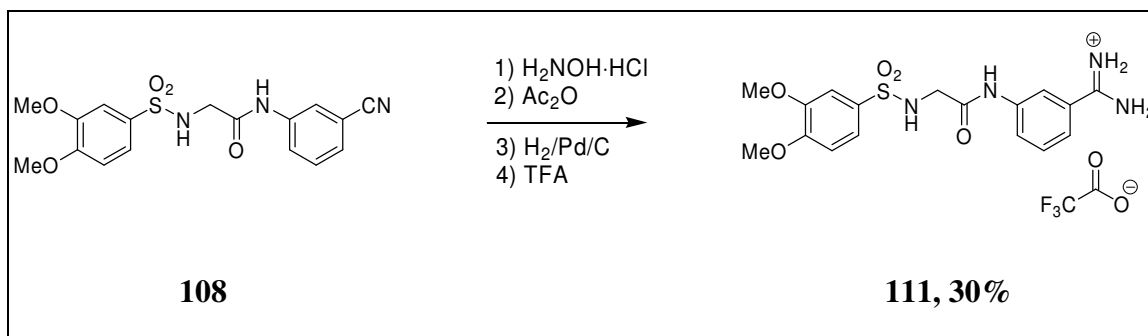
EA ber.: C: 62.45% H: 4.14% N: 11.50%

gef.: C: 62.11% H: 4.29% N: 11.18%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.74 (s, 2H, 2-H), 7.46-7.48 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.58-7.66 (m, 3H, 6'-H, 6''-H, 7''-H), 7.70 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.79-7.80 (m, 1H, 2'-H), 8.04 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.15-8.17 (m, 2H, H_{arom}), 8.48 (s, 1H, SO₂NH), 8.68 (dd, J = 8.2 Hz, J = 0.6 Hz, 8''-H), 10.15 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 45.9 (C-2), 111.6 (C-3'), 118.7 (CN), 121.9 (C-6'), 123.8 (C-2'), 124.5 (C-2''), 127.1 (C-4'), 127.8 (C-8a), 125.0, 126.9, 128.0, 128.5, 129.0 (C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8''), 130.3 (C-5'), 133.9 (C-4'), 134.0 (C-4a), 135.8 (C-1''), 139.4 (C-1'), 167.3 (C-1)

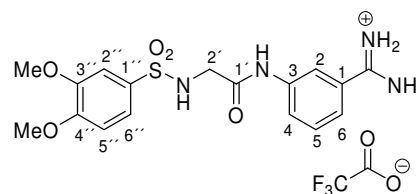
3-(2-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonamido)acetamido)benzamidiniumtri-fluoracetat (111)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **111** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **108** (820 mg, 2.18 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 30% erhalten.

111 C₁₉H₂₁F₃N₄O₇S, M = 506.45 g/mol

Ausbeute 330 mg, 652 μ mol, 30%



Schmelzpunkt 209-212 °C

EA ber.: C: 45.06% H: 4.18% N: 11.06%
gef.: C: 44.85% H: 4.16% N: 10.74%

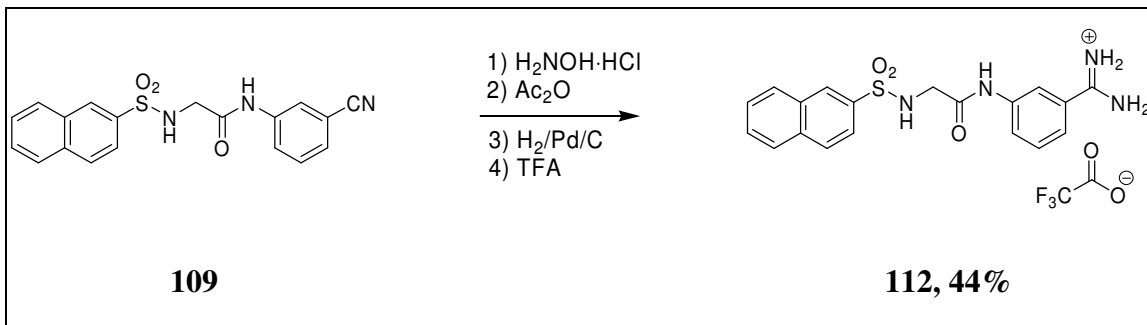
LC/DAD^b 220-400 nm, $\tau_R = 10.37$ min, 96%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 393.4 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 3.65$ (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 2'-H), 3.80 (s, 6H, CH₃), 7.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2''-H), 7.39 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, 6''-H), 7.42-7.44 (m, 1H, 4-H), 7.53 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.75-7.78 (m, 1H, 6-H), 7.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, SO₂NH), 7.97 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 9.15, 9.29 (s, 4H, NH₂), 10.23 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) $\delta = 46.1$ (C-2'), 109.8, 111.3 (C-2'', C-5''), 118.5 (C-2), 120.5 (C-6''), 123.1, 124.1 (C-4, C-6), 129.4 (C-1), 129.7 (C-5), 131.9 (C-1'), 139.2 (C-3), 148.8 (C-3''), 152.2 (C-4''), 158.5 (q, $J = 32.8$ Hz, CO₂CF₃), 166.2 (N=C-N), 167.2 (C-1')
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

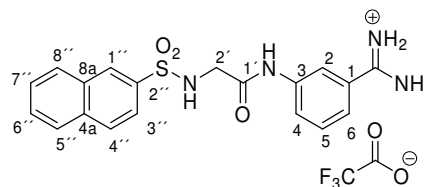
3-(2-(Naphthyl-2-sulfonamido)acetamido)benzamidiniumtrifluoracetat
(112)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **112** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **109** (1.1 g, 3.01 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 44% erhalten.

112 $C_{21}H_{19}F_3N_4O_5S \times 0.4 H_2O$,
 $M_{Net} = 496.46 \text{ g/mol}$

Ausbeute 660 mg, 1.31 mmol, 44%



Schmelzpunkt 249-253 °C

EA ber.: C: 50.08% H: 3.96% N: 11.12%
 gef.: C: 50.42% H: 3.82% N: 10.84%

LC/DAD^b 220-400 nm, $\tau_R = 13.18 \text{ min}$, 95%

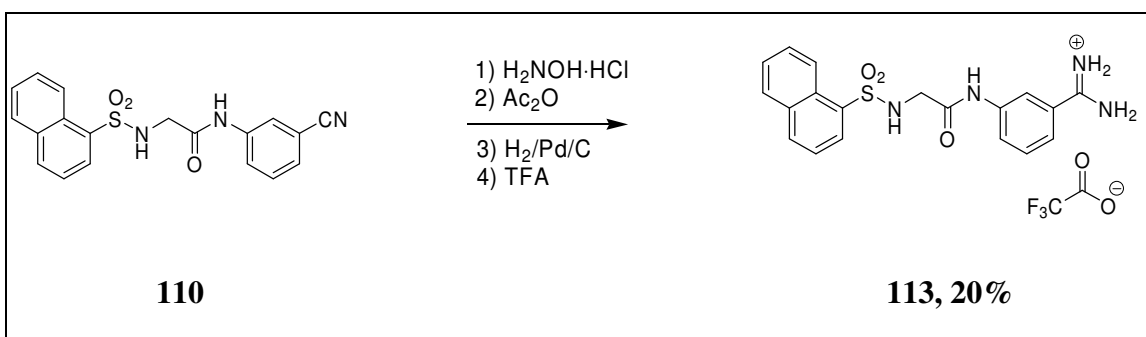
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 383.2 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 2'-H), 7.39-7.41 (m, 1H, 4-H), 7.49 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.63-7.71 (m, 3H, 6-H, 6''-H, 7''-H), 7.86 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.92 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 8.11-8.13 (m, 2H, H_{arom}), 8.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 8.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 1''-H), 9.17, 9.27 (s, 4H, NH₂), 10.26 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 46.0 (C-2'), 118.5 (C-2), 122.5 (C-3'), 123.1, 124.0 (C-4, C-6), 127.5, 127.7, 127.9, 128.9, 129.3, 129.4 (C-1'', C-4'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8'), 129.3 (C-1), 131.8 (C-8a), 134.3 (C-2''), 137.6 (C-4a), 139.2 (C-3), 158.6 (q, *J* = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 166.2 (N=C-N), 167.1 (C-1')

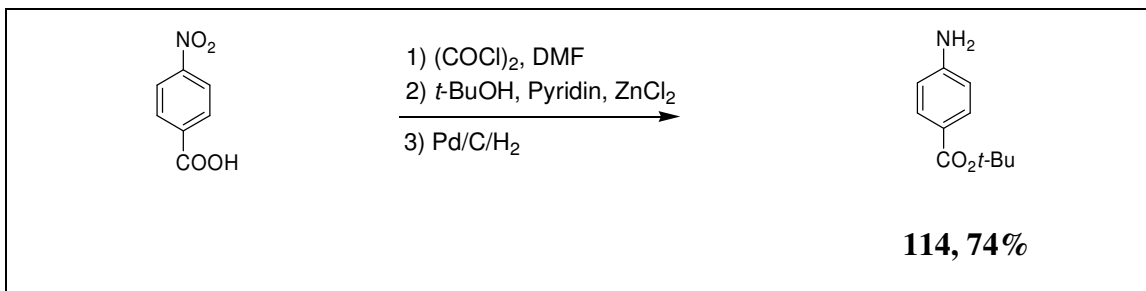
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

3-(2-(Naphthyl-1-sulfonamido)acetamido)benzamidiniumtrifluoracetat (113)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **113** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **110** (1.02 g, 2.79 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 20% erhalten.

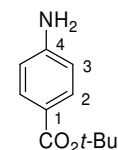
113	$C_{21}H_{19}F_3N_4O_5S \times 0.5 H_2O$, $M_{Net} = 496.46 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	280 mg, 594 μmol , 20%	
Schmelzpunkt	237-241 $^{\circ}\text{C}$	
EA	ber.: C: 49.90% H: 3.99% N: 11.08% gef.: C: 50.08% H: 3.66% N: 10.81%	
LC/DAD^b	220-400 nm, $\tau_R = 12.95 \text{ min}$, 96%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 383.2 $[M+H]^+$	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 3.75$ (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 7.40-7.42 (m, 1H, 4-H), 7.51 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.61-7.73 (m, 4H, 6-H, 6''-H, 7''-H, H_{arom}), 7.92 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 8.07 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 0.6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 8.16 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 8.20 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 8.49 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, SO_2NH), 8.68 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 8''-H), 9.21, 9.29 (s, 4H, NH_2), 10.23 (s, 1H, CONH)	
¹³C-APT (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 45.8$ (C-2'), 118.4 (C-2), 123.1, 123.9 (C-4, C-6), 124.6, 125.0, 127.0, 128.0, 128.4, 129.0 (C-1'', C-3'', C-5'', C-6'', C-7'', C-8''), 127.7 (C-8a), 129.4 (C-1), 129.7 (C-5), 133.9 (C-4'), 134.0 (C-4a), 135.9 (C-1'), 139.1 (C-3), 158.7 (q, $J = 31.0 \text{ Hz}$, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CF}_3$), 166.3 (N=C-N), 167.3 (C-1')	CF_3 konnte nicht detektiert werden.

4-Aminobenzoesäure-*tert*-butylester (114)

In absolutiertem DCM (250 mL) wurden 4-Nitrobenzoesäure (8.35 mg, 50 mmol, 1 eq), Oxalylchlorid (5 mL, 7.4 g, 5.41 mmol, 1.1 eq) und einige Tropfen DMF bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Pyridin/*t*-BuOH (150 mL, 1:4) aufgenommen und nach Zugabe einer Spatelspitze ZnCl_2 über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch verdampft, der Rückstand in EE (400 mL) gelöst, nacheinander mit KHSO_4 (3×100 mL), NaHCO_3 (3×100 mL) und NaCl (1×100 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde direkt nach Zugabe von 1g Pd/C bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar über Nacht reduziert. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde **114** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 74% erhalten.

114 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $M = 193.24 \text{ g/mol}$

Ausbeute 7.15 g, 37.0 mmol, 74%



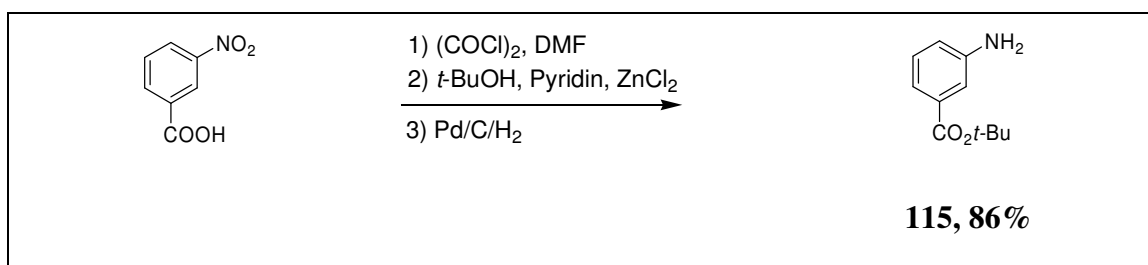
Schmelzpunkt 115-117 °C, Lit.: 111-113 °C^[203]

EA ber.: C: 68.37% H: 7.25% N: 7.25%
gef.: C: 68.73% H: 7.86% N: 7.33%

¹H NMR $\delta = 1.48$ (s, 9H, CH₃), 5.82 (s, 2H, NH₂), 6.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H),
(DMSO-*d*₆) 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2-H)

APT-¹³C $\delta = 28.2$ (C(CH₃)₃), 79.0 (C(CH₃)₃), 112.7 (C-3), 117.9 (C-1), 131.0
(DMSO-*d*₆) (C-2), 153.2 (C-4), 165.4 (CO₂)

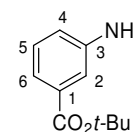
3-Aminobenzoessäure-*tert*-butylester (115)



In absolutiertem DCM (500 mL) wurden 3-Nitrobenzoessäure (16.70 mg, 100 mmol, 1 eq), Oxalylchlorid (10 mL, 14.8 g, 10.81 mmol, 1.1 eq) und einige Tropfen DMF bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Pyridin/*t*-BuOH (250 mL, 1:4) aufgenommen und nach Zugabe einer Spatelspitze ZnCl₂ über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch verdampft, der Rückstand in EE (400 mL) gelöst, nacheinander mit KHSO₄ (3×100 mL), NaHCO₃ (3×100 mL) und NaCl (1×100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde nach Zugabe von 2 g Pd/C direkt bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar über Nacht reduziert. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde **115** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 86% erhalten.

115 C₁₁H₁₅NO₂, M = 193.24 g/mol

Ausbeute 16.6 g, 85.90 mmol, 90%

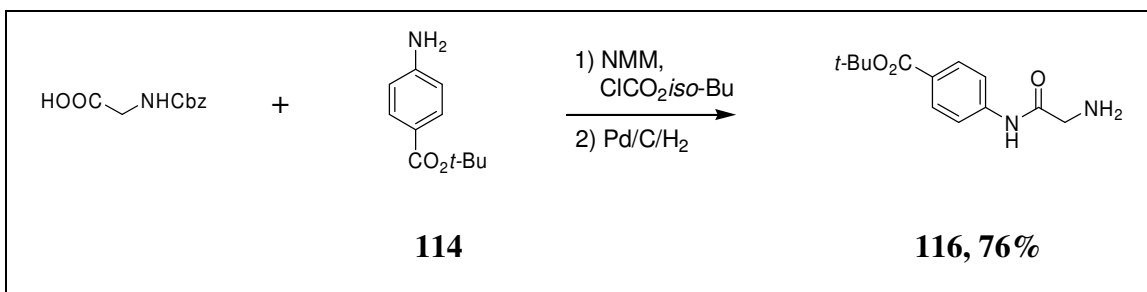


Schmelzpunkt 79-80 °C, Lit.: 80-82 °C^[203]

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.51 (s, 9H, CH₃), 5.27 (s, 2H, NH₂), 6.74-6.76 (m, 1H, 4-H), 7.01-7.03 (m, 1H, 6-H), 7.08 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 7.11 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2-H)

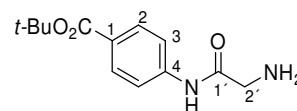
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 27.9 (C(CH₃)₃), 80.1 (C(CH₃)₃), 114.1 (C-2), 116.4, 118.0 (C-4, C-6), 128.9 (C-5), 132.1 (C-1), 148.9 (C-4), 165.6 (CO₂)

4-(2-Aminoacetamido)benzoesäure-*tert*-butylester (116)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **116** aus Cbz-Glycin (1.26 g, 6 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (607 mg, 6 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (820 mg, 6 mmol, 1 eq) und 4-Aminobenzoessäure-*tert*-butylester **114** (1.16 g, 6 mmol, 1 eq) als grauer Feststoff mit einer Ausbeute von 76% erhalten.

116 C₁₃H₁₈N₂O₃, M = 250.29 g/mol



Ausbeute 1.16 g, 4.65 mmol, 76%

Schmelzpunkt 96-98 °C

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 1.52$ (s, 9H, CH_3), 3.29 (s, 2H, 2'-H), 7.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 3-H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 2-H)

($\text{DMSO-}d_6$)

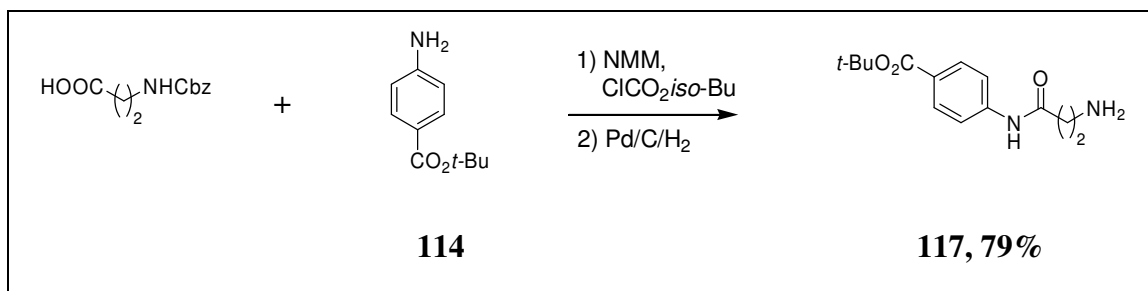
NH und NH_2 konnten nicht detektiert werden.

APT- ^{13}C $\delta = 28.0$ ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 45.8 ($\text{C-}2'$), 80.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 118.4 ($\text{C-}3$), 125.8

($\text{DMSO-}d_6$)

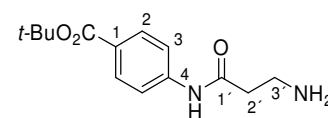
($\text{C-}1$), 130.2 ($\text{C-}2$), 143.0 ($\text{C-}4$), 164.7 (CO_2), 172.8 ($\text{C-}1'$)

4-(3-Aminopropanamido)benzoesäure-*tert*-butylester (117)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **117** aus Cbz- β -Alanin (3.35 g, 15 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (1.52 g, 15 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (2.05 g, 15 mmol, 1 eq) und 4-Aminobenzoesäure-*tert*-butylester **114** (2.90 g, 15 mmol, 1 eq) als gelblicher Feststoff mit einer Ausbeute von 79% erhalten.

117 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 264.32$ g/mol



Ausbeute 3.15 g, 11.92 mmol, 79%

Schmelzpunkt 123-124 °C

EA ber.: C: 63.62% H: 7.63% N: 10.60%

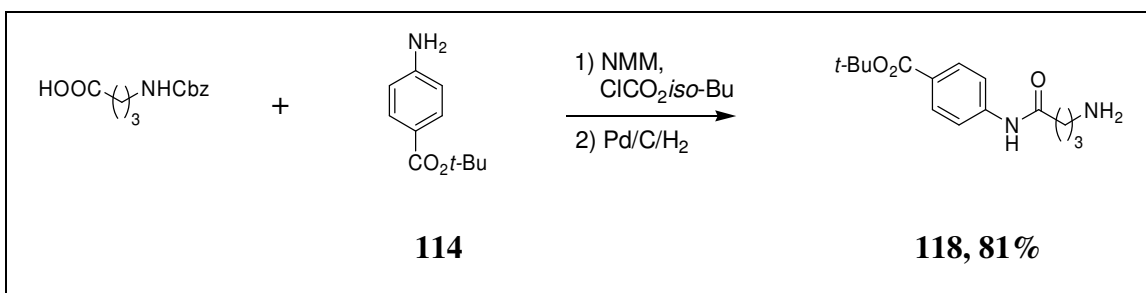
gef.: C: 63.24% H: 7.61% N: 10.34%

¹H NMR $\delta = 1.52$ (s, 9H, CH₃), 2.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 2'-H), 2.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3'-H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2-H)

NH und NH₂ konnten nicht detektiert werden.

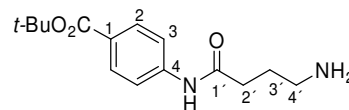
APT-¹³C $\delta = 28.0$ (C(CH₃)₃), 38.2 (C-2'), 40.5 (C-3'), 80.3 (C(CH₃)₃), 118.4 (C-3), 125.6 (C-1), 130.2 (C-2), 143.4 (C-4), 164.7 (CO₂), 171.3 (C-1')

4-(4-Aminobutanamido)benzoesäure-*tert*-butylester (118)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **118** aus Cbz-Glycin (1.26 g, 6 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (607 mg, 6 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (820 mg, 6 mmol, 1 eq) und 4-Aminobenzoesäure-*tert*-butylester **114** (1.16 g, 6 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 81% in öliger Form erhalten.

118 C₁₅H₂₂N₂O₃, M = 278.35 g/mol



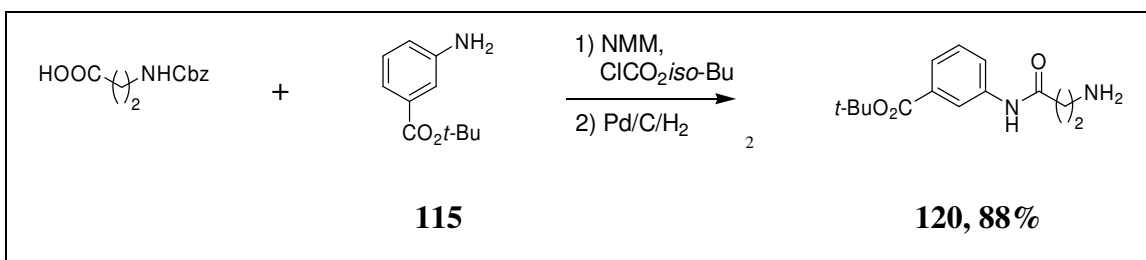
Ausbeute 1.35 g, 4.86 mmol, 81%

¹H NMR $\delta = 1.52$ (s, 9H, CH₃), 1.70 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H), 2.61 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 4'-H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 2-H)

NH und NH₂ konnten nicht detektiert werden.

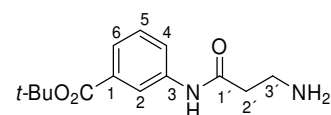
APT-¹³C $\delta = 27.9$ (C(CH₃)₃), 45.7 (C-2'), 80.8 (C(CH₃)₃), 119.7 (C-2), 123.4,
(DMSO-*d*₆) 128.8 (C-4, C-6), 129.1 (C-5), 132.0 (C-1), 139.2 (C-4), 165.0 (CO₂),
 172.4 (C-1')

3-(3-Aminopropanamido)benzoesäure-*tert*-butylester (120)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **120** aus Cbz- β -Alanin (4.62 g, 20.7 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (2.09 g, 20.7 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (2.83 g, 20.7 mmol, 1 eq) und 3-Aminobenzoessäure-*tert*-butylester **115** (4.0 g, 20.7 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 88% erhalten.

120 C₁₄H₂₀N₂O₃, M = 264.32 g/mol



Ausbeute 4.82 g, 18.24 mmol, 88%

Schmelzpunkt 80-81 °C

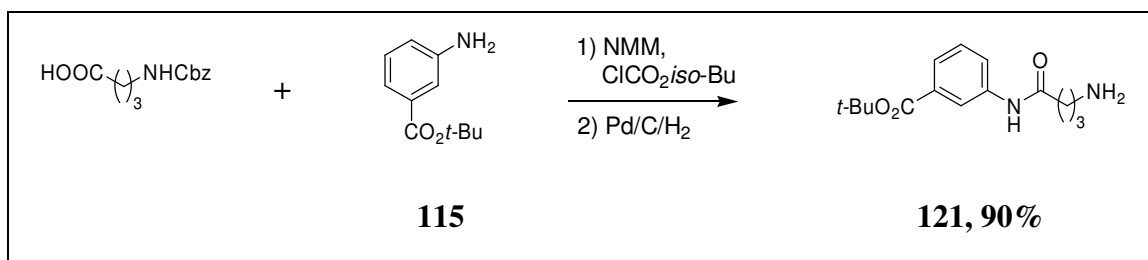
¹H NMR $\delta = 1.53$ (s, 9H, CH₃), 2.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2'-H), 2.84 (t, *J* = 6.6
(DMSO-*d*₆) Hz, 2H, 3'-H), 7.39 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.54-7.57
 (m, 1H, 6-H), 7.82-7.85 (m, 1H, 4-H), 8.14 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.9 Hz,
 1H, 2-H)

NH und *NH*₂ konnten nicht detektiert werden.

APT-¹³C $\delta = 27.9$ (C(CH₃)₃), 38.2 (C-2'), 40.2 (C-3'), 80.8 (C(CH₃)₃), 119.6 (C-2), 123.3, 123.6 (C-4, C-6), 129.0 (C-5), 131.9 (C-1), 139.6 (C-4), 165.0 (CO₂), 170.9 (C-1')

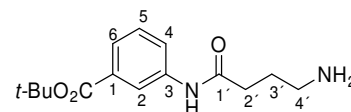
(DMSO-*d*₆)

3-(4-Aminobutanamido)benzoesäure-*tert*-butylester (121)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV7 wurde das Produkt **121** aus Cbz- γ -Aminobuttersäure (1.68 g, 7.09 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (717 mg, 7.09 mmol, 1 eq) Chlorameisensäureisobutylester (968 mg, 7.09 mmol, 1 eq) und 3-Aminobenzoesäure-*tert*-butyl **115** (1.37g, 7.09 mmol, 1 eq) als Öl mit einer Ausbeute von 90% erhalten.

121 C₁₅H₂₂N₂O₃, M = 278.35 g/mol



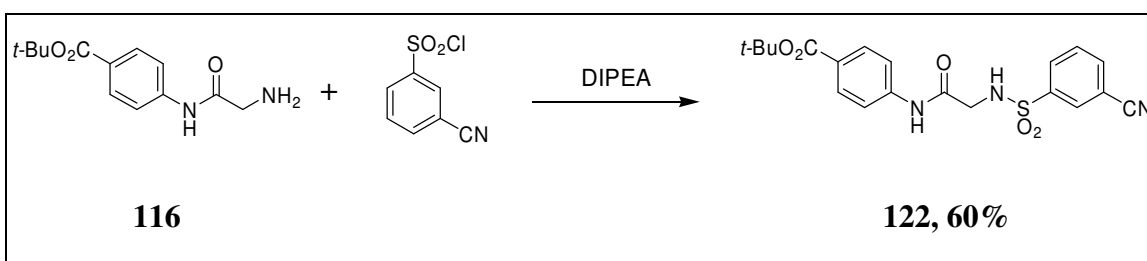
Ausbeute 1.77 g, 6.36 mmol, 90%

¹H NMR $\delta = 1.53$ (s, 9H, CH₃), 1.67 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2'-H), 2.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 4'-H), 7.39 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.53-7.55 (m, 1H, 6-H), 7.83-7.85 (m, 1H, 4-H), 8.14 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz)

NH und *NH*₂ konnten nicht detektiert werden.

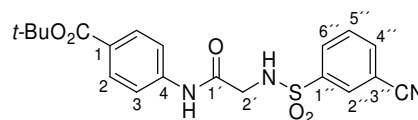
APT-¹³C $\delta = 27.9$ (C(CH₃)₃), 28.6 (C3'), 34.1 (C-2'), 41.0 (C-4'), 80.8
(DMSO-*d*₆) (C(CH₃)₃), 119.6 (C-2), 123.3, 123.6 (C-4, C-6), 129.0 (C-5), 131.9
 (C-1), 139.7 (C-4), 165.0 (CO₂), 171.7 (C-1')

4-(2-(3-Cyanophenylsulfonamido)acetamido)benzoesäure-*tert*-butylester
(122)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **122** unter Verwendung des Amins **116** (751 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 60% erhalten.

122 C₂₀H₂₁N₃O₅S, M = 415.46 g/mol



Ausbeute 750 mg, 1.80 mmol, 60%

Schmelzpunkt 203-207 °C

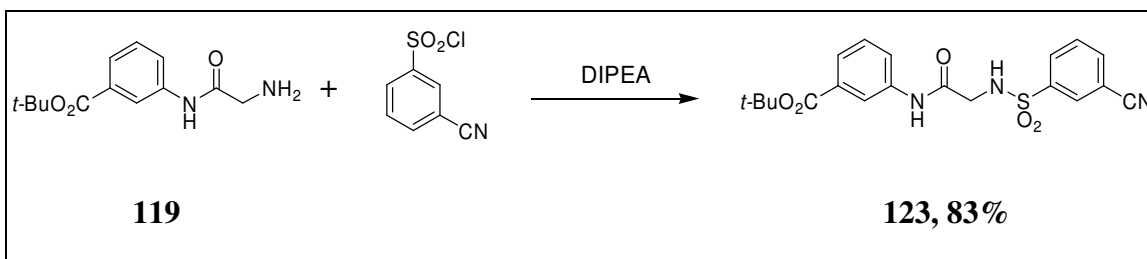
EA ber.: C: 57.82% H: 5.09% N: 10.11%

gef.: C: 57.98% H: 5.38% N: 10.11%

¹H NMR $\delta = 1.52$ (s, 9H, CH₃), 3.80 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 2'-H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 7.77 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, 5''-H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2-H), 8.06-8.08 (m, 1H, 4''-H), 8.09-8.12 (m, 1H, 6''-H), 8.18 (ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, 2''-H), 8.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, SO₂NH), 10.24 (s, 1H, CONH)

¹³C NMR $\delta = 28.0$ (C(CH₃)₃), 45.9(C-2'), 80.4 (C(CH₃)₃), 112.3 (C-3''), 117.7 (CN), 118.5 (C-3), 126.2 (C-1), 130.2 (C-2), 130.4, 130.7, 131.2 (C-2'', C-5'', C-6''), 136.1 (C-4''), 142.1, 142.6 (C-1'', C-4), 164.6 (CO₂), 166.8 (C-1')

3-(2-(3-Cyanophenylsulfonamido)acetamido)benzoesäure-*tert*-butylester
(123)

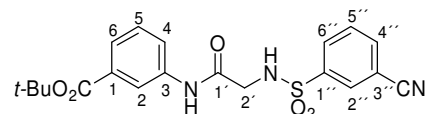


Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **123** unter Verwendung des Amins **119** (751 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 83% erhalten.

123 C₂₀H₂₁N₃O₅S, M = 415.46 g/mol

Ausbeute 1.04 g, 2.50 mmol, 83%

Schmelzpunkt 165-169 °C



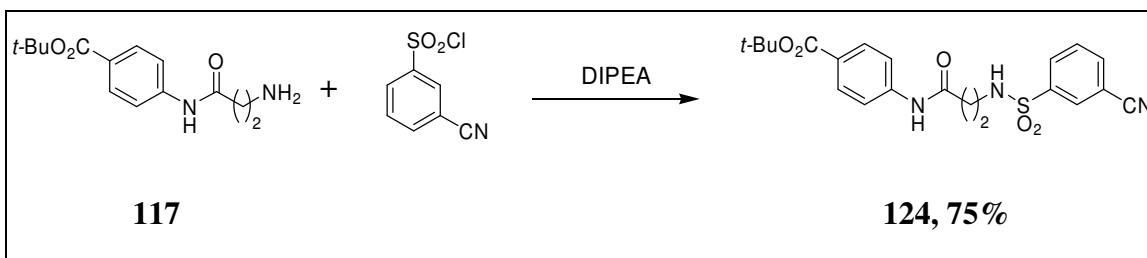
EA ber.: C: 57.82% H: 5.09% N: 10.11%

gef.: C: 57.72% H: 5.38% N: 9.59%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.53 (s, 9H, CH₃), 3.78 (s, 2H, 2'-H), 7.39 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.56-7.58 (m 1H, 6-H), 7.67-7.69 (m, 1H, 4-H), 7.77 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 8.01 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 8.04-8.07 (m, 1H, 4''-H), 8.10-8.12 (m, 1H, 6''-H), 8.21 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 8.34 (s, 1H, SO₂NH), 10.13 (s, 1H, CONH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ = 27.9 (C(CH₃)₃), 45.9 (C-2'), 80.9 (C(CH₃)₃), 112.3 (C-3''), 117.7 (CN), 119.7 (C-2), 123.4 (C-4), 124.2 (C-6), 129.1 (C-5), 130.4, 130.7, 131.2 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.0 (C-1), 136.0 (C-4''), 138.7 (C-3), 142.1 (C-1'), 164.8 (CO₂), 166.5 (C-1')

4-(3-(3-Cyanophenylsulfonamido)propanamido)benzoesäure-*tert*-butylester (124)

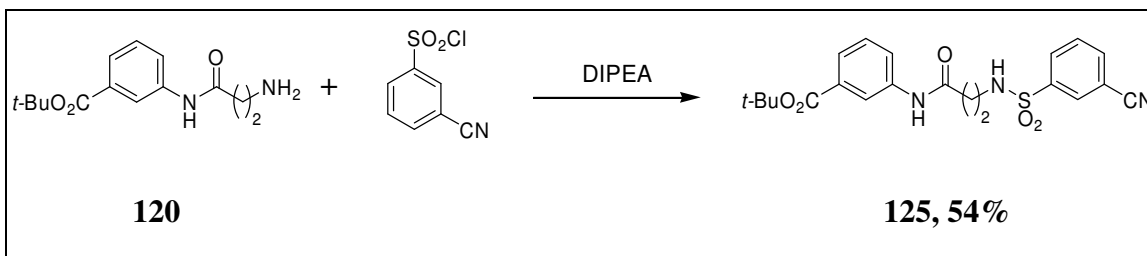


Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **124** unter Verwendung des Amins **117** (793 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 75% erhalten.

124	$C_{21}H_{23}N_3O_5S$, M = 429.49 g/mol	
Ausbeute	960 mg, 2.24 mmol, 75%	
Schmelzpunkt	150-153 °C	
EA	ber.: C: 58.73% H: 5.40% N: 9.78% gef.: C: 58.84% H: 5.45% N: 9.72%	
1H NMR (DMSO-d_6)	δ = 1.52 (s, 9H, CH ₃), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2'-H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 3'-H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 7.79 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 5''-H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H, 2-H), 8.08 (s, 1H, SO ₂ NH), 8.08-8.11 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 8.18 (ddd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 2''-H), 10.21 (s, 1H, CONH)	
^{13}C NMR (DMSO-d_6)	δ = 28.0 (C(CH ₃) ₃), 36.7 (C-2'), 38.7 (C-3'), 80.4 (C(CH ₃) ₃), 112.6 (C-3'), 117.7 (CN), 118.4 (C-3), 125.8 (C-1), 130.2 (C-2), 130.2, 130.8, 131.1 (C-2'', C-5'', C-6''), 136.1 (C-4''), 141.9 (C-1''), 143.2 (C-4), 164.7 (CO ₂), 169.3 (C-1')	

3-(3-(3-Cyanophenylsulfonamido)propan)benzoesäure-*tert*-butylester

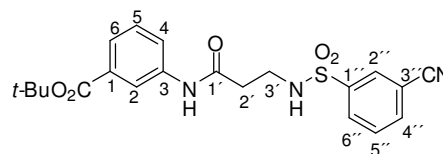
(125)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **125** unter Verwendung des Amins **120** (793 mg, 3 mmol, 1 eq) in öliger Form mit einer Ausbeute von 54% erhalten.

125 $C_{21}H_{23}N_3O_5S$, M = 429.49 g/mol

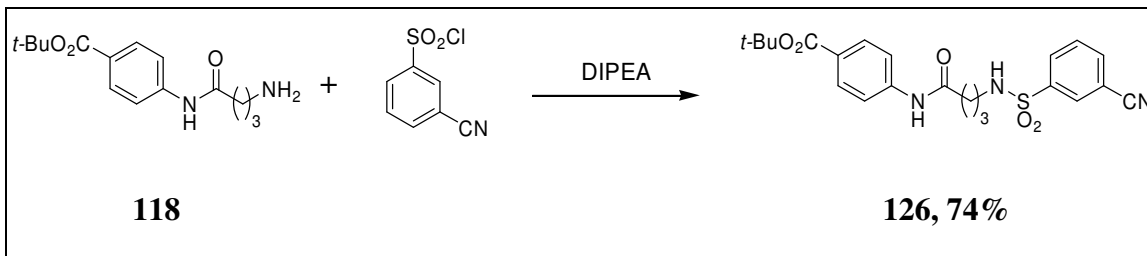
Ausbeute 770 mg, 1.63 mmol, 54%



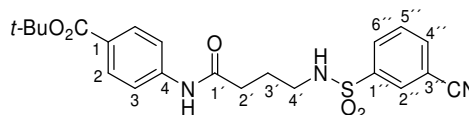
1H NMR δ = 1.53 (s, 9H, CH_3), 2.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2'-H), 3.10-3.14 (m, 2H, 3'-H), 7.38 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.54-7.56 (m 1H, 6-H), 7.77-7.80 (m, 2H, 4-H, 5''-H), 7.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H SO_2NH), 8.07 (dd, J = 1.4 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 2-H), 8.08-8.11 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 8.21 (ddd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, 2''-H), 10.10 (s, 1H, CONH)

^{13}C -APT δ = 27.9 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 36.7 (C-2'), 38.9 (C-3'), 80.8 ($\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 112.6 (C-3''), 117.7 (CN), 119.7 (C-2), 123.3 (C-4), 123.8 (C-6), 129.0 (C-5), 130.2, 130.8, 131.1 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.0 (C-1), 136.1 (C-4''), 139.4 (C-3), 142.0 (C-1''), 164.9 (CO_2), 169.0(C-1')

4-(4-(3-Cyanophenylsulfonamido)butanamido)benzoesäure-tert-butylester (126)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **126** unter Verwendung des Amins **118** (834 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 74% erhalten.

126C₂₂H₂₅N₃O₅S, M = 443.52 g/mol

Ausbeute 980 mg, 2.21 mmol, 74%

Schmelzpunkt 118-119 °C

¹H NMR**(DMSO-*d*₆)**

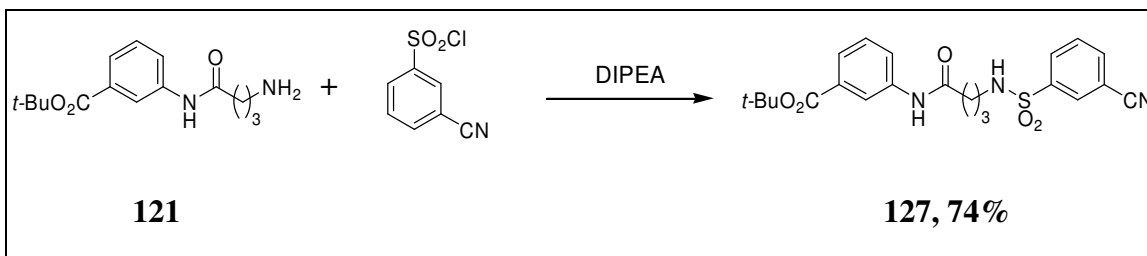
δ = 1.51 (s, 9H, CH₃), 1.69 (tt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, 3'-H), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 2.83 (m 2H, 4'-H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3-H), 7.80 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H), 7.85 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, SO₂NH), 8.07-8.10 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 8.18 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 10.15 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C**(DMSO-*d*₆)**

δ = 24.9 (C-3'), 28.0 (C(CH₃)₃), 33.3 (C-2'), 42.2 (C-4'), 80.3 (C(CH₃)₃), 112.6 (C-3''), 117.7 (CN), 118.4 (C-3), 125.6 (C-1), 130.2 (C-2), 130.2, 130.9, 131.0, (C-2'', C-5'', C-6''), 136.1 (C-4''), 142.0 (C-1''), 143.4 (C-4), 164.8 (CO₂), 171.2 (C-1')

3-(4-(3-Cyanophenylsulfonamido)butan)benzoesäure-*tert*-butylester

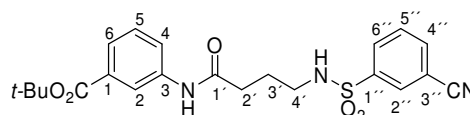
(127)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **127** unter Verwendung des Amins **121** (843 mg, 3 mmol, 1 eq als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 74% erhalten.

127 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, M = 443.52 g/mol

Ausbeute 980 mg, 2.21 mmol, 74%



Schmelzpunkt 106-111 °C

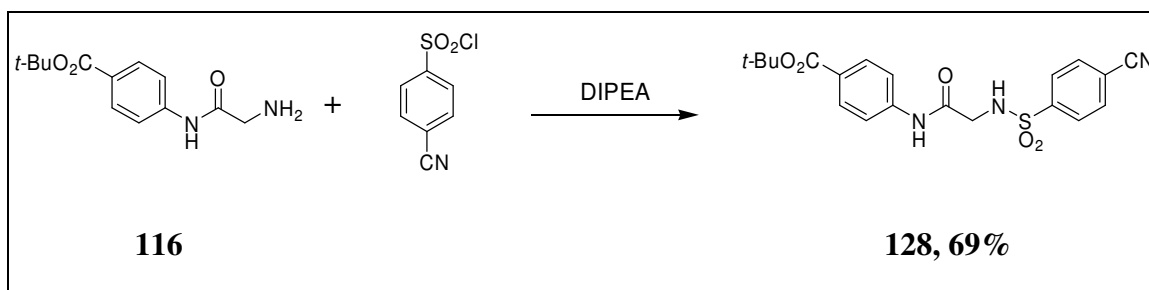
EA ber.: C: 59.58% H: 5.68% N: 9.47%

gef.: C: 58.83% H: 5.78% N: 9.09%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 1.53$ (s, 9H, CH₃), 1.70 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H), 3.82-3.86 (m, 2H, 4'-H), 7.38 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.53-7.56 (m 1H, 6-H), 7.78-7.82 (m, 2H, 4-H, 5''-H), 7.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H SO₂NH), 8.08-8.11 (m, 3H, 2-H, 4''-H, 6''-H), 8.19 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2''-H), 10.03 (s, 1H, CONH)

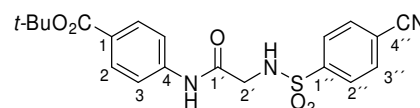
¹³C-APT $\delta = 25.0$ (C-3'), 27.9 (C(CH₃)₃), 33.3 (C-2'), 42.3 (C-4'), 80.8 (C(CH₃)₃), 112.6 (C-3''), 117.7 (CN), 119.6 (C-2), 123.3 (C-4), 123.7 (C-6), 129.0 (C-5), 130.1, 130.9, 131.1 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.0 (C-1), 136.1 (C-4'), 139.5 (C-3), 142.0 (C-1''), 164.9 (CO₂), 170.9 (C-1')

4-(2-(4-Cyanophenylsulfonamido)acetamido)benzoesäure-*tert*-butylester
(128)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **128** unter Verwendung des Amins **116** (751 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 69% erhalten.

128 $C_{20}H_{21}N_3O_5S$, M = 415.46 g/mol



Ausbeute 860 mg, 2.07 mmol, 69%

Schmelzpunkt 218-219 °C

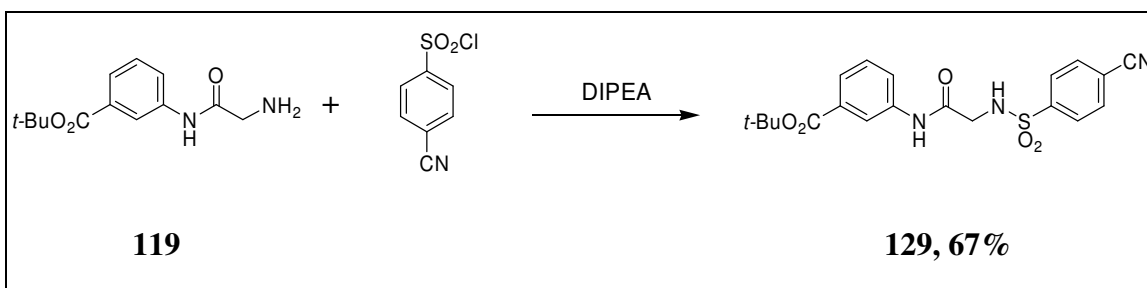
EA ber.: C: 57.82% H: 5.09% N: 10.11%

gef.: C: 57.49% H: 4.94% N: 10.07%

¹H NMR $\delta = 1.51$ (s, 9H, CH₃), 3.78 (s, 2H, 2'-H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H),
(DMSO-*d*₆) 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2-H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2''-H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3''-H), 8.42 (s, 1H, SO₂NH), 10.22 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 28.0$ (C(CH₃)₃), 45.9 (C-2'), 80.5 (C(CH₃)₃), 115.0 (C-4''), 117.9
(DMSO-*d*₆) (CN), 118.5 (C-3), 126.2 (C-1), 127.5 (C-2''), 130.2 (C-2), 133.4 (C-3'), 142.6 (C-4), 144.9 (C-1''), 164.7 (CO₂), 166.8 (C-1')

3-(2-(4-Cyanophenylsulfonamido)acetamido)benzoesäure-*tert*-butylester
(129)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **129** unter Verwendung des Amins **119** (751 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 67% erhalten.

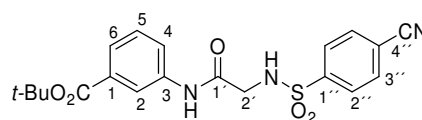
129 $C_{20}H_{21}N_3O_5S$, M = 415.46 g/mol

Ausbeute 836 mg, 2.01 mmol, 67%

Schmelzpunkt 141-142 °C

EA ber.: C: 57.82% H: 5.09% N: 10.11%

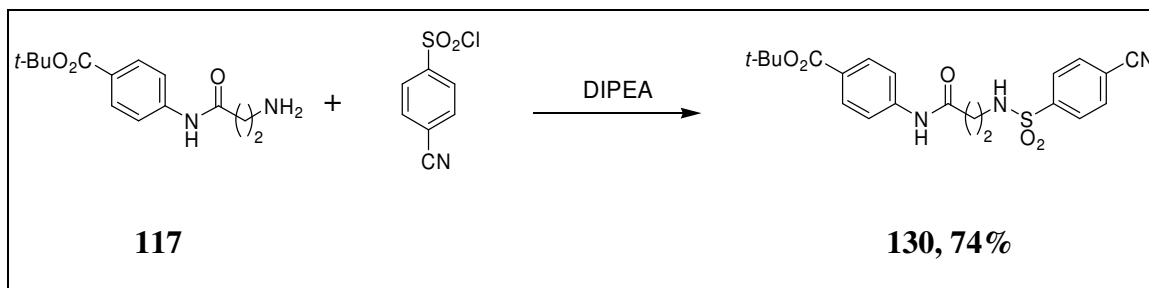
gef.: C: 58.09% H: 5.03% N: 9.95%



¹H NMR $\delta = 1.53$ (s, 9H, CH₃), 3.77 (s, 2H, 2'-H), 7.41 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.56-7.58 (m 1H, 6-H), 7.66-7.68 (m, 1H, 4-H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2''-H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3''-H), 8.12 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 8.43 (s, 1H, SO₂NH), 10.12 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 27.9$ (C(CH₃)₃), 45.9 (C-2'), 80.9 (C(CH₃)₃), 114.9 (C-4''), 117.8 (CN), 119.8 (C-2), 123.4 (C-4), 124.2 (C-6), 127.5 (C-2''), 129.1 (C-5), 132.0 (C-1), 133.3 (C-3''), 138.8 (C-4), 144.9 (C1''), 164.8 (CO₂), 166.5 (C-1')

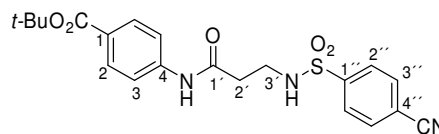
4-(3-(4-Cyanophenylsulfonamido)propanamido)benzoesäure-tert-butylester (130)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **130** unter Verwendung des Amins **117** (793 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 74% erhalten.

130 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, $M = 429.49$ g/mol

Ausbeute 950 mg, 2.21 mmol, 74%



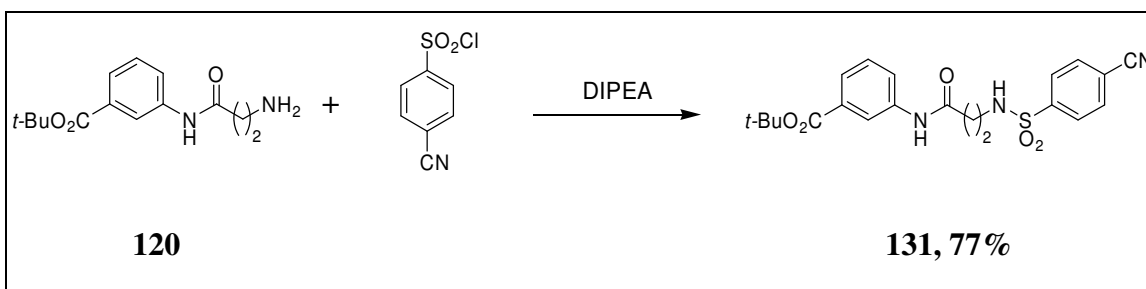
Schmelzpunkt 162-163 °C

EA ber.: C: 58.73% H: 5.40% N: 9.78%
gef.: C: 58.88% H: 5.45% N: 9.62%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.52 (s, 9H, CH₃), 2.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 3.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 3'-H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 3-H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3''-H), 8.04 (s, 1H, SO₂NH), 10.19 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 28.0 (C(CH₃)₃), 36.8 (C-2'), 38.7 (C-3'), 80.4 (C(CH₃)₃), 115.0 (C-4'), 117.8 (CN), 118.4 (C-3), 125.8 (C-1), 127.4 (C-2'), 130.1 (C-2), 133.5 (C-3''), 143.1 (C-4), 144.8 (C-1''), 164.7 (CO₂), 169.3 (C-1')

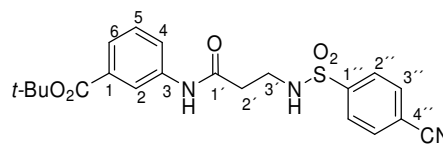
3-(3-(4-Cyanophenylsulfonamido)propanamido)benzoesäure-*tert*-butylester (131)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **131** unter Verwendung des Amins **120** (793 mg, 3 mmol, 1 eq) in öliger Form mit einer Ausbeute von 77% erhalten.

131 $C_{21}H_{23}N_3O_5S$, $M = 429.49$ g/mol

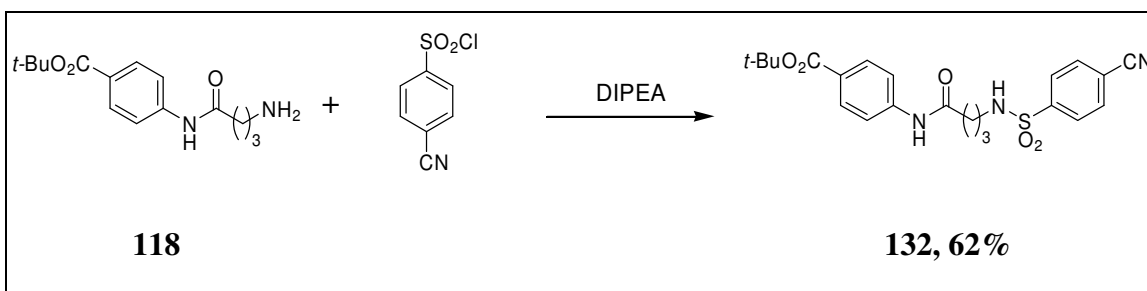
Ausbeute 993 mg, 2.31 mmol, 77%



1H NMR $\delta = 1.53$ (s, 9H, CH_3), 2.48-2.52 (m, 2H, 2'-H), 3.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3'-H), 7.39 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.55-7.57 (m 1H, 6-H), 7.77-7.79 (m, 1H, 4-H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2''-H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3''-H), 8.05 (s, 1H, SO_2NH), 8.10 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 10.08 (s, 1H, CONH)

APT- ^{13}C $\delta = 27.9$ ($C(\underline{C}H_3)_3$), 36.7 (C-2'), 38.9 (C-3'), 80.9 ($\underline{C}(\underline{C}H_3)_3$), 115.0 (C-4'), 117.8 (CN), 119.6(C-2), 123.3 (C-4), 123.8 (C-6), 127.4 (C-2''), 129.0 (C-5), 131.9 (C-1), 133.5 (C-3'), 139.3 (C-4), 144.8 (C1''), 164.9 (CO_2), 169.0 (C-1')

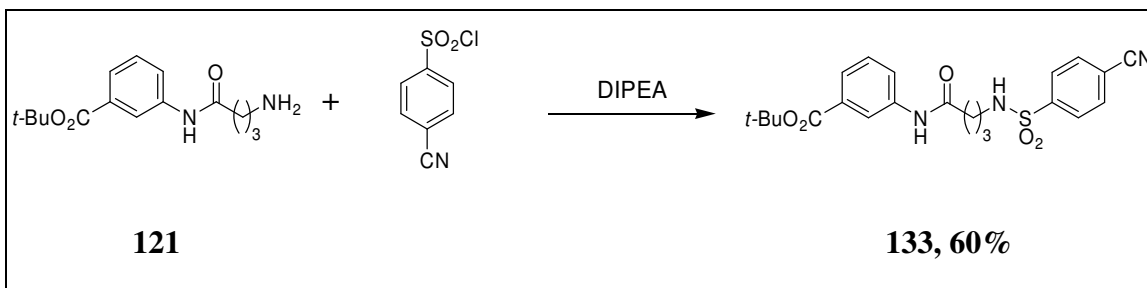
4-(4-(4-Cyanophenylsulfonamido)butanamido)benzoesäure-tert-butylester (132)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **132** unter Verwendung des Amins **118** (834 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 62% erhalten.

132	$C_{22}H_{25}N_3O_5S$, $M = 443.52$ g/mol	
Ausbeute	820 mg, 1.85 mmol, 62%	
Schmelzpunkt	150-151 °C	
EA	ber.: C: 59.58% H: 5.68% N: 9.47% gef.: C: 59.93% H: 6.00% N: 8.84%	
1H NMR (DMSO- d_6)	$\delta = 1.52$ (s, 9H, CH_3), 1.69 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz 2H, 3'-H), 2.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H), 2.83 (m 2H, 4'-H), 7.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, 3-H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2-H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2''-H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3''-H), 7.91-7.94 (s, 1H, SO_2NH), 10.14 (s, 1H, CONH)	
APT-^{13}C (DMSO- d_6)	$\delta = 24.9$ (C-3'), 28.0 (C($\underline{C}H_3$) $_3$), 33.3 (C-2'), 42.2 (C-4'), 80.3 (C($\underline{C}H_3$) $_3$), 115.0 (C-4''), 117.8 (CN), 118.3 (C-3), 125.6 (C-1), 127.3 (C-2'), 130.2 (C-2), 133.6 (C-3''), 143.3 (C-4), 144.8 (C-1''), 164.7 (CO $_2$), 171.1 (C-1')	

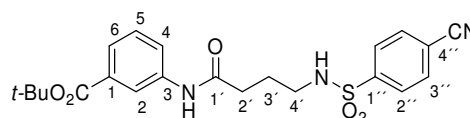
3-(4-(4-Cyanophenylsulfonamido)butanamido)benzoesäure-tert-butylester (133)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV8 wurde das Produkt **133** unter Verwendung des Amins **121** (835 mg, 3 mmol, 1 eq) als weißer amorpher Feststoff mit einer Ausbeute von 60% erhalten.

133 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, M = 443.52 g/mol

Ausbeute 800 mg, 1.80mmol, 60%



Schmelzpunkt 159-167 °C

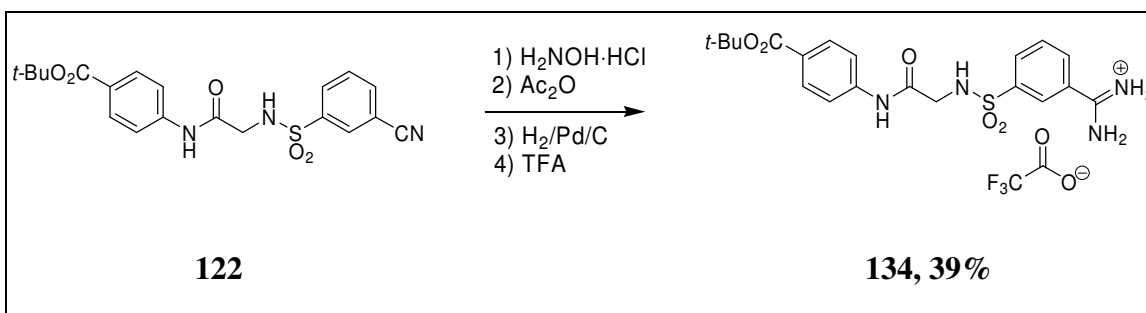
EA ber.: C: 59.58% H: 5.68% N: 9.47%

gef.: C: 59.32% H: 5.59% N: 9.41%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 1.53 (s, 9H, CH_3), 1.69 (tt, $J = 7.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz 2H, 3'-H), 2.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H), 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 4'-H), 7.38 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.54-7.56 (m 1H, 6-H), 7.79-7.82 (m, 1H, 4-H), 7.93 (s, 1H, SO_2NH), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2''-H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3''-H), 8.10 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 10.03 (s, 1H, CONH)

APT-¹³C $\delta = 25.0$ (C-3'), 27.9 (C(CH₃)₃), 33.2 (C-2'), 42.2 (C-4'), 80.8
(DMSO-*d*₆) (C(CH₃)₃), 115.0 (C-4''), 117.8 (CN), 119.6 (C-2), 123.3 (C-4), 123.7
 (C-6), 127.4 (C-2''), 129.0 (C-5), 131.9 (C-1), 133.6 (C-3''), 139.5(C-
 3), 144.8 (C1''), 164.9 (CO₂), 170.9 (C-1')

3-(N-(2-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (134)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **134** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **122** (690 mg, 1.66 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 39% erhalten.

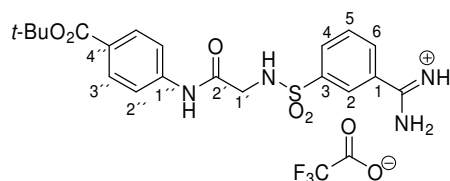
134 C₂₂H₂₅F₃N₄O₇S×1.9 H₂O
 M_{Net} = 546.52 g/mol

Ausbeute 374 mg, 644 μmol, 39%

Schmelzpunkt 112-125 °C

LC/DAD^c 230-310 nm, τ_R =7.65 min, 96%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 433.4 [M+H]⁺



EA ber.: C: 45.50% H: 5.00% N: 9.65%

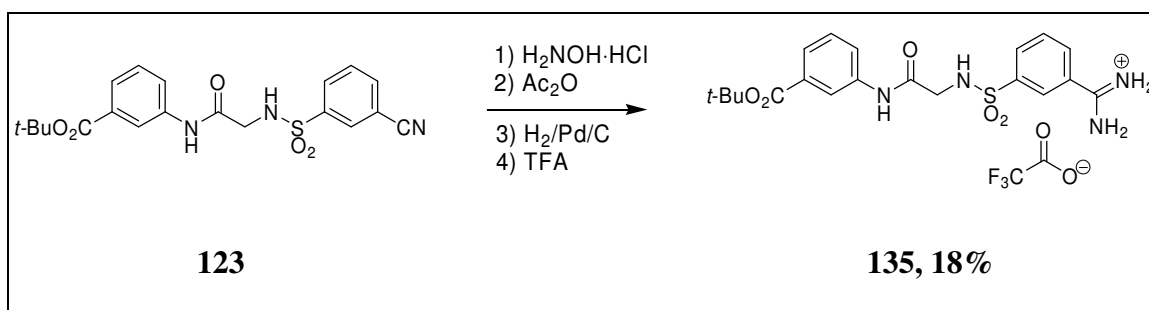
gef.: C: 45.57% H: 4.77% N: 9.72%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 1'-H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 7.83 (d, *J* = 8.98 Hz, 2H, 3''-H), 7.83 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.14-8.16 (m, 1H, 4-H), 8.21 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 8.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 9.34, 9.48 (s, 4H, NH₂), 10.28 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 28.0 (C(CH₃)₃), 45.9 (C-1'), 80.5 (C(CH₃)₃), 118.6 (C-2''), 126.2 (C-4''), 126.4 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 130.2, 131.5, 132.2 (C-3'', C-4, C-5, C-6), 141.6 (C-3), 142.6 (C-1'), 158.6 (q, *J* = 32.5 Hz, CO₂CF₃), 164.7, 164.9 (CO₂, N=C-N), 166.9 (C-2')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

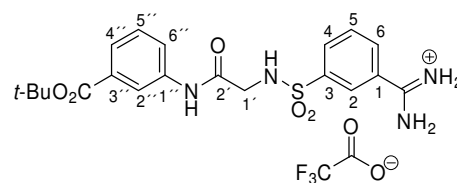
3-(N-(2-(3-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (135)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **135** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **123** (990 mg, 2.38 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 18% erhalten.

135 $C_{22}H_{25}F_3N_4O_7S$

M = 546.52 g/mol



Ausbeute 230 mg, 421 μ mol, 18%

Schmelzpunkt 168-173 °C

LC/DAD^c 215-315 nm, τ_R = 8.04 min, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 433.3 [M+H]⁺

EA ber.: C: 48.35% H: 4.61% N: 10.25%

gef.: C: 48.40% H: 4.63% N: 10.24%

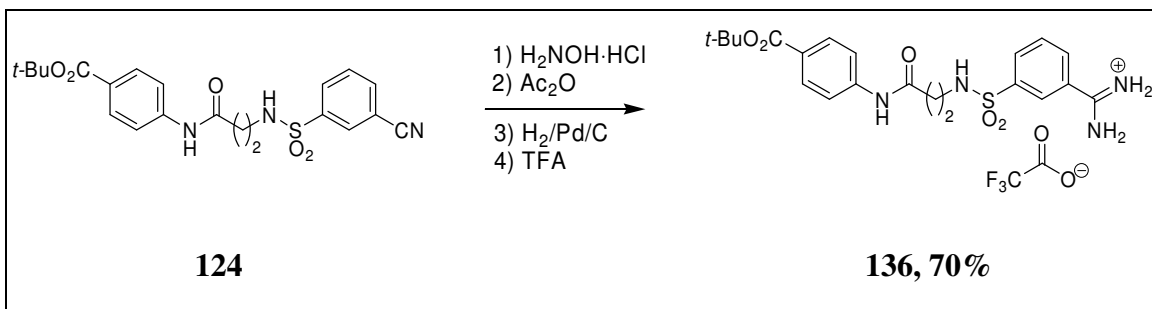
¹H NMR δ = 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.77 (s, 2H, 1'-H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.56-7.59 (m, 1H, 4''-H), 7.72-7.75 (m, 1H, 6''-H), 7.83 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.05 (dd, J = 1.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 8.15-8.17 (m, 1H, 4-H), 8.21 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.42 (s, 4H, NH₂), 10.18 (s, 1H, CONH)

SO₂NH konnte nicht detektiert werden.

¹³C-APT δ = 27.9 (C(CH₃)₃), 45.9 (C-1'), 81.0 (C(CH₃)₃), 119.9 (C-2''), 123.5 (C-6''), 124.2 (C-4''), 126.4 (C-2), 129.2 (C-5''), 129.3 (C-1), 130.2, 131.5, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 132.0 (C-3''), 138.9 (C-1''), 141.6 (C-3), 158.6 (q, J = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 164.8, 165.0 (CO₂, N=C-N), 166.8 (C-2')

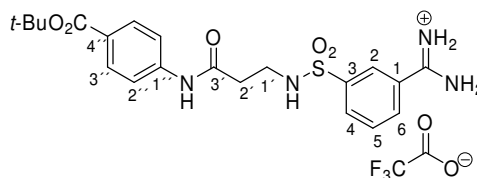
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

3-(N-(3-(4-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (136)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **136** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **124** (900 mg, 2.10 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 70% erhalten.

136 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\times 1.8 \text{ H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 560.54 \text{ g/mol}$



Ausbeute 869 mg, 1.47 mmol, 70%

Schmelzpunkt 127-135 °C

LC/DAD^c 220-300 nm, $\tau_R = 7.74 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

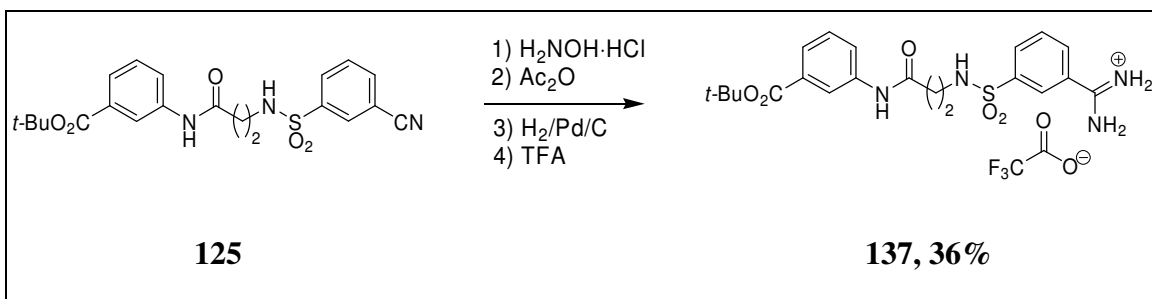
EA ber.: C: 46.59% H: 5.20% N: 9.45%
gef.: C: 46.79% H: 4.99% N: 9.38%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 3.07-3.11 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3''-H), 7.84 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 8.02-8.04 (m, 1H, 6-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 4-H), 8.18 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 9.40, 9.50 (s, 4H, NH₂), 10.28 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 28.0 (C(CH₃)₃), 36.8 (C-2'), 38.8 (C-1'), 80.4 (C(CH₃)₃), 118.5 (C-2''), 125.8 (C-4''), 126.4 (C-2), 129.6 (C-1), 130.2 (C-3''), 130.3, 131.3, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 141.3 (C-3), 143.2 (C-1'), 158.6 (q, *J* = 31.9 Hz, CO₂CF₃), 164.7, 165.1 (CO₂, N=C-N), 169.4 (C-3')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

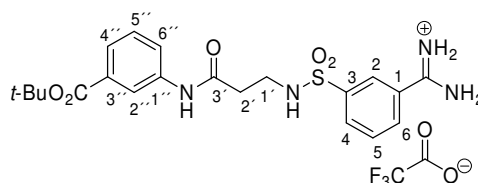
3-(N-(3-(3-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (137)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **137** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **125** (400 mg, 931 μmol , 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 36% erhalten.

137 $C_{23}H_{27}F_3N_4O_7S \times 1.9 H_2O$

$M_{Net} = 560.54 \text{ g/mol}$



Ausbeute 200 mg, 336 μmol , 36%

Schmelzpunkt 100-110 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^c 220-300 nm, $\tau_R = 7.98 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 46.45% H: 5.22% N: 9.42%

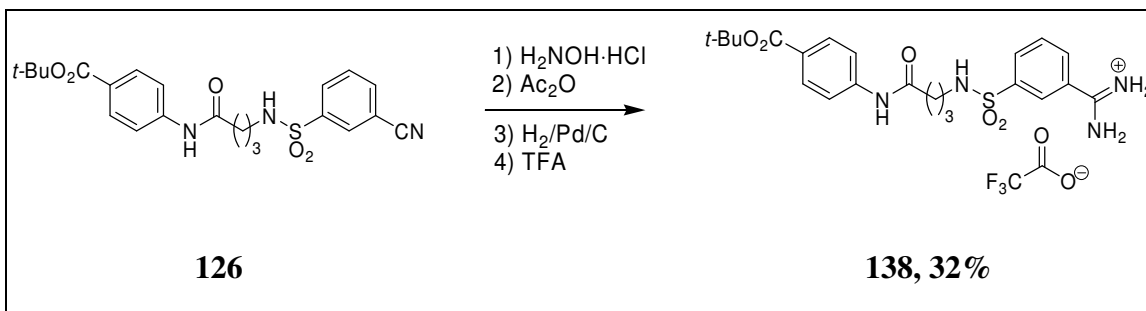
gef.: C: 46.10% H: 4.83% N: 9.13%

¹H NMR $\delta = 1.53$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.54 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 3.07-3.11 (m, 2H, 1'-H), 7.40 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.55-7.57 (m, 1H, 4''-H), 7.79-7.81 (m, 1H, 6''-H), 7.85 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.96 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, SO_2NH), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.11-8.13 (m, 2H, 2''-H, 4-H), 8.17 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 9.19, 9.49 (s, 4H, NH_2), 10.15 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT $\delta = 27.9$ ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.8 (C-2'), 39.0 (C-1'), 80.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 119.7 (C-2'), 123.4 (C-6'), 123.8 (C-4'), 125.7 (C-2), 129.0 (C-5'), 129.9, 130.1, 131.3 (C-4, C-5, C-6), 129.6 (C-1), 132.3 (C-3'), 139.4 (C-1'), 141.1 (C-3), 164.6, 164.9 (CO_2 , $\text{N}=\text{C}-\text{N}$), 169.2 (C-3')

Trifluoracetat konnte nicht detektiert werden.

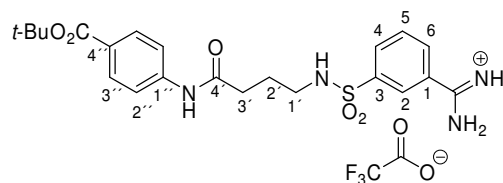
3-(N-(4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (138)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **138** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **126** (890 mg, 2.01 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 32% erhalten.

138 $C_{24}H_{29}F_3N_4O_7S \times 1.6 H_2O$

$M_{Net} = 574.57 \text{ g/mol}$



Ausbeute 385 mg, 638 μmol , 32%

Schmelzpunkt 100-111 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^c 230-310 nm, $\tau_R = 9.14 \text{ min}$, 98%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 461.4 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 47.77% H: 5.38% N: 9.29%

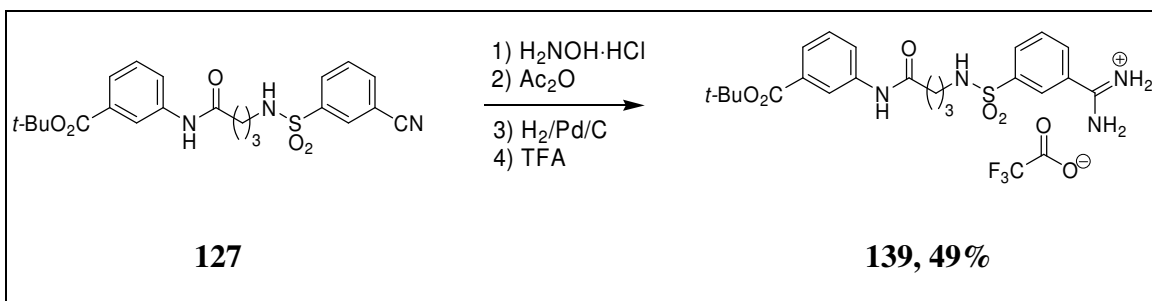
gef.: C: 47.85% H: 5.25% N: 9.28%

¹H NMR $\delta = 1.52$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.70 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H),
(DMSO-*d*₆) 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.82-3.86 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, $J = 8.9$
 Hz, 2H, 2''-H), 7.80-7.87 (m, 4H, 3''-H, 5-H, SO₂NH), 8.00-8.02 (m,
 1H, 6-H), 8.09-8.11 (m, 1H, 4-H), 8.16 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H,
 2-H), 9.32, 9.49 (s, 4H, NH₂), 10.19 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT $\delta = 24.9$ (C-2'), 28.0 (C(CH₃)₃), 33.3 (C-3'), 42.2 (C-1'), 80.4
(DMSO-*d*₆) (C(CH₃)₃), 118.4 (C-2''), 125.6 (C-4''), 126.3 (C-2), 129.5 (C-1), 130.2
 (C-3''), 130.3, 131.2, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 141.5 (C-3), 143.3 (C-1''),
 158.5 (q, $J = 32.8$ Hz, C=O₂CF₃), 164.7, 165.0 (CO₂, N=C-N), 171.2 (C-
 4')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

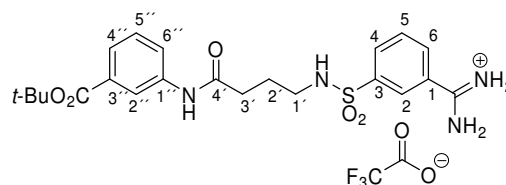
3-(N-(4-(3-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (139)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **139** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **127** (890 mg, 2.01 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 49% erhalten.

139 $C_{24}H_{29}F_3N_4O_7S \times 1.7 H_2O$

$M_{Net} = 575.57 \text{ g/mol}$



Ausbeute 594 mg, 980 μmol , 49%

Schmelzpunkt 91-100 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^c 220-290 nm, $\tau_R = 9.32 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 461.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 47.63% H: 5.40% N: 9.26%

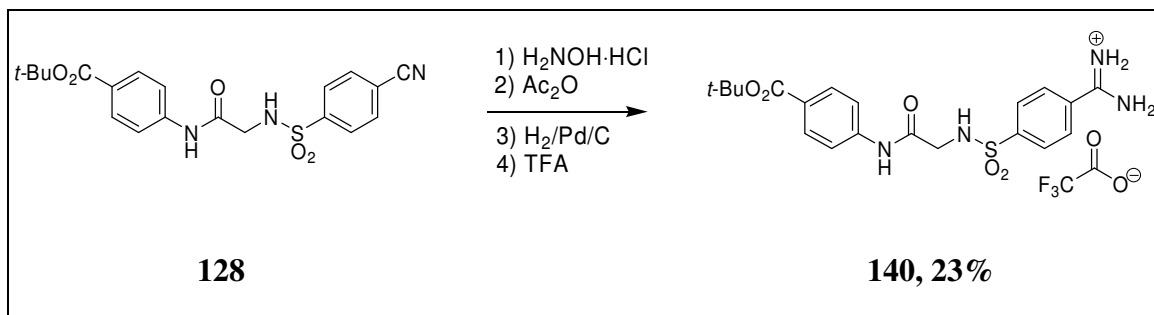
gef.: C: 47.57% H: 5.12% N: 9.18%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 1.53$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.71 (tt, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 2.35 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 2.82-2.86 (m, 2H, 1'-H), 7.39 (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.54-7.56 (m, 1H, 4''-H), 7.80-7.82 (m, 1H, 6''-H), 7.84 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.87 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.10-8.12 (m, 2H, 2''-H, 4-H), 8.16 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 9.39, 9.49 (s, 4H, NH₂), 10.08 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) $\delta = 25.1$ (C-2'), 27.9 (C(CH₃)₃), 33.3 (C-3'), 42.2 (C-1'), 80.9 (C(CH₃)₃), 119.6 (C-2''), 123.3 (C-6''), 123.7 (C-4''), 126.3 (C-2), 129.0 (C-5''), 129.6 (C-1) 130.3 131.2, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 131.9, (C-3''), 139.6 (C-1''), 141.5 (C-1), 158.6 (q, $J = 32.8 \text{ Hz}$, C=O), 165.0, 165.1 (CO₂, N=C-N), 171.0 (C-4')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

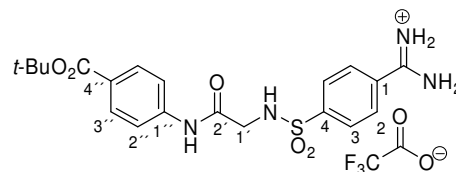
4-(N-(2-(4-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (140)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **140** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **128** (330 mg, 795 μmol , 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 23% erhalten.

140 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$

$M_{\text{Net}} = 546.52 \text{ g/mol}$



Ausbeute 100 mg, 180 μmol , 23%

Schmelzpunkt $>250 \text{ }^\circ\text{C}$

LC/DAD^c 220-320 nm, $\tau_{\text{R}} = 7.92 \text{ min}$, $>99\%$

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 433.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 47.56% H: 4.72% N: 10.09%

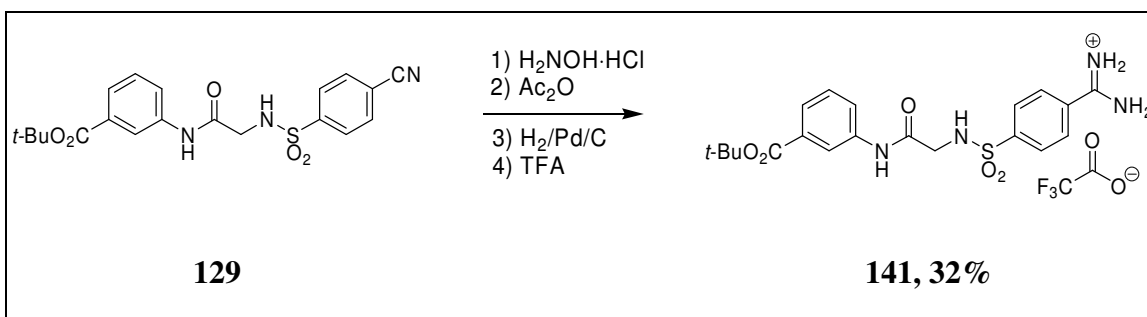
gef.: C: 47.77% H: 4.59% N: 10.20%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 1'-H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3''-H), 7.97, 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 9.45, 9.46 (s, 4H, NH₂), 10.31 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 28.0 (C(CH₃)₃), 45.9 (C-1'), 80.5 (C(CH₃)₃), 118.6 (C-2''), 126.1 (C-4''), 127.0 (C-2), 129.2 (C-3), 130.2 (C-3''), 132.0 (C-1), 142.7 (C-1'), 145.3 (C-4), 158.8 (q, *J* = 31.3 Hz, CO₂CF₃), 164.7, 165.0 (CO₂, N=C-N), 166.9 (C-2')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

4-(N-(2-(3-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (141)

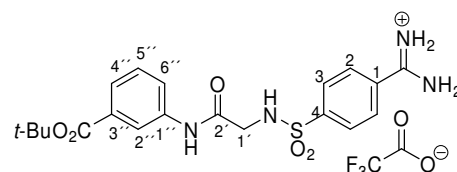


Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **141** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **129** (770 mg, 1.85 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 32% erhalten.

141 C₂₂H₂₅F₃N₄O₇S×1.3 H₂O

M_{Net} = 546.52 g/mol

Ausbeute 340 mg, 597 μmol, 32%



Schmelzpunkt 212-215 °C

LC/DAD^c 215-315 nm, τ_R =6.99 min, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 433.4 [M+H]⁺

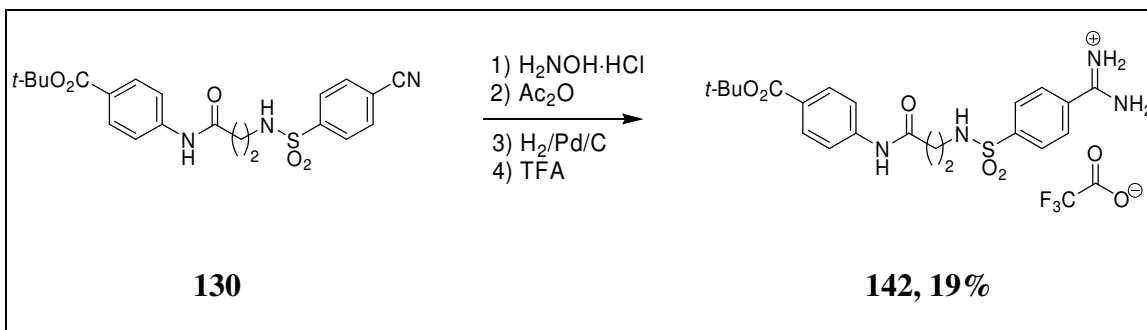
EA ber.: C: 46.36% H: 4.88% N: 9.83%
gef.: C: 45.92% H: 4.37% N: 9.69%

¹H NMR δ = 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.78 (s, 2H, 1'-H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.56-7.58 (m, 1H, 4''-H), 7.71-7.73 (m, 1H, 6''-H), 7.96, 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.04 (dd, J = 1.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 8.41 (s, 1H, SO₂NH), 9.33 (s, 4H, NH₂), 10.18 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT δ = 27.9 (C(CH₃)₃), 46.2 (C-2'), 80.9 (C(CH₃)₃), 119.8 (C-2''), 123.5 (C-6''), 124.1 (C-4''), 126.9 (C-2), 128.5 (C-3), 129.2 (C-5''), 132.0 (C-1), 133.7 (C-3''), 138.9 (C-1''), 144.8 (C-4), 164.8, 165.0 (CO₂, N=C-N), 166.9 (C-2')

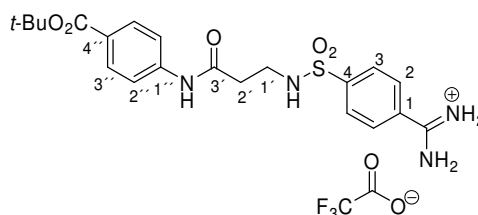
Trifluoracetat konnte nicht detektiert werden.

4-(N-(3-(4-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (142)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **142** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **130** (830 mg, 1.93 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 19% erhalten.

142 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$
 M = 560.54 g/mol



Ausbeute 210 mg, 375 μmol , 19%

Schmelzpunkt 223-225 °C

LC/DAD^c 230-300 nm, $\tau_R = 7.72$ min, >99%

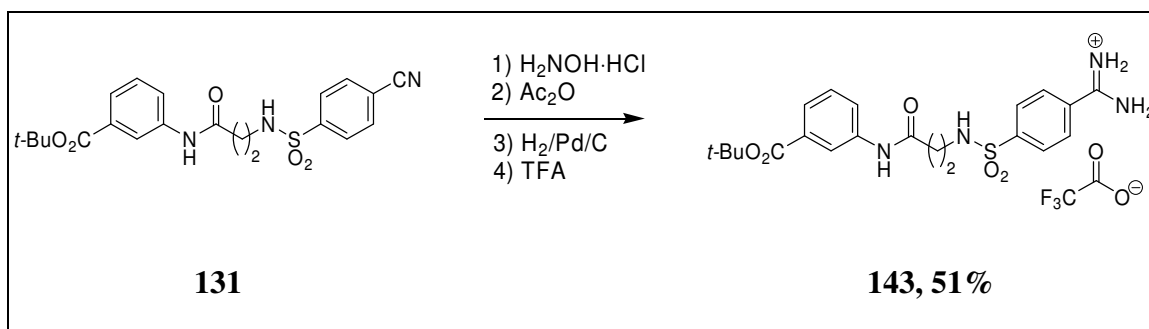
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 49.28% H: 4.86% N: 10.00%
 gef.: C: 49.07% H: 4.97% N: 9.82%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 3.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 1'-H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz 2H, 2''-H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3''-H), 7.97, 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 9.38 (s, 4H, NH₂), 10.28 (s, 1H, CONH)
SO₂NH konnte nicht detektiert werden.

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 28.0 (C(CH₃)₃), 36.8 (C-2'), 38.8 (C-1'), 80.4 (C(CH₃)₃), 118.4 (C-2''), 125.8 (C-4''), 127.0 (C-2), 129.4 (C-3), 130.2 (C-3''), 132.2 (C-1), 143.1 (C-1''), 144.7 (C-4), 158.4 (q, *J* = 31.3 Hz, CO₂CF₃), 164.7, 165.1 (CO₂, N=C-N), 169.3 (C-3')
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

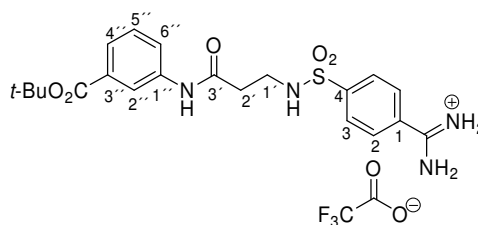
4-(N-(3-(3-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (143)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **143** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **131** (323 mg, 753 μmol , 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 51% erhalten.

143 $C_{23}H_{27}F_3N_4O_7S \times 1.0 H_2O$

$M_{Net} = 560.54 \text{ g/mol}$



Ausbeute 224 mg, 387 μmol , 51%

Schmelzpunkt 194-199 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^c 215-315 nm, $\tau_R = 8.85 \text{ min}$, 96%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 47.75% H: 5.05% N: 9.68%

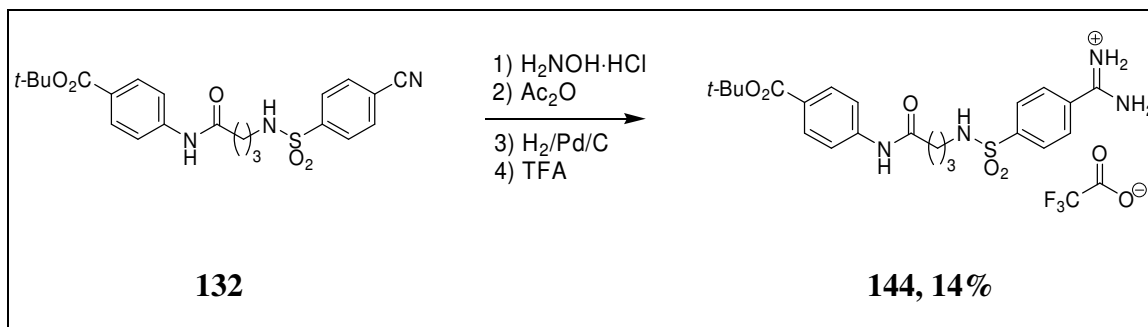
gef.: C: 47.36% H: 4.66% N: 9.33%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) $\delta = 1.53$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.54 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 3.05-3.09 (m, 2H, 1'-H), 7.39 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.55-7.57 (m, 1H, 4''-H), 7.78-7.80 (m, 1H, 6''-H), 7.97-8.05 (m, 5H, 2-H, 3-H, SO₂NH), 8.13 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 9.30, 9.44 (s, 4H, NH₂), 10.16 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) $\delta = 27.9$ (C(CH₃)₃), 36.7 (C-2'), 39.1 (C-1'), 80.9 (C(CH₃)₃), 119.7 (C-2''), 123.4 (C-6''), 123.8 (C-4''), 126.9 (C-2), 128.7 (C-3), 129.0 (C-5''), 132.2 (C-1), 134.6 (C-3''), 139.4 (C-1''), 143.8 (C-4), 164.9, 164.9 (CO₂, N=C-N), 169.1 (C-3')

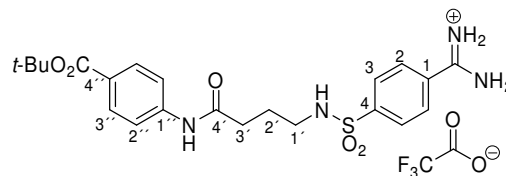
Trifluoracetat konnte nicht detektiert werden.

4-(N-(4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (144)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **144** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **132** (790 mg, 1.78 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 14% erhalten.

144 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7 \times 1.1 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 574.57 \text{ g/mol}$



Ausbeute 150 mg, 252 μmol , 14%

Schmelzpunkt 122-137 °C

LC/DAD^c 230-310 nm, $\tau_{\text{R}} = 9.00 \text{ min}$, 95%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 461.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

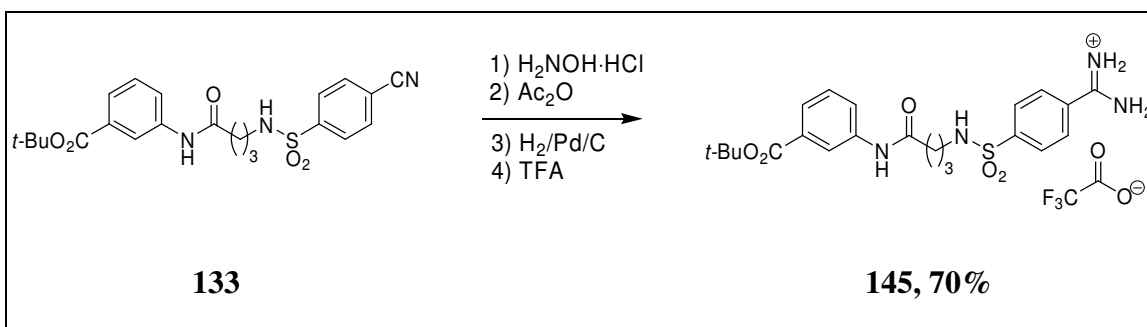
EA ber.: C: 48.50% H: 5.29% N: 9.43%
 gef.: C: 48.25% H: 4.93% N: 9.24%

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 1.52$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.71 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H),
(DMSO- d_6) 2.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.81-2.85 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, $J = 8.9$
 Hz, 2H, 2''-H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3''-H), 7.93-7.99 (m, 5H, 2-H,
 3-H, SO_2NH), 9.22, 9.43 (s, 4H, NH_2), 10.18 (s, 1H, CONH)

$^{13}\text{C-APT}$ $\delta = 25.0$ (C-2'), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.4 (C-3'), 42.3 (C-1'), 80.4
(DMSO- d_6) ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.4 (C-2''), 125.6 (C-4'), 126.8 (C-2), 128.7 (C-3), 130.2
 (C-3''), 132.1 (C-1), 143.2 (C-1'), 144.1 (C-4), 164.7, 165.0 (CO_2 ,
 N=C-N), 171.2 (C-4')

Trifluoracetat konnte nicht detektiert werden.

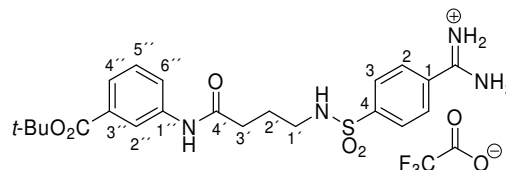
4-(N-(4-(3-(tert-Butoxycarbonyl)phenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)-benzamidiniumtrifluoracetat (145)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV4 (Aufarbeitung c) wurde das Produkt **145** unter Verwendung des korrespondierenden Nitrils **133** (760 mg, 1.71 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 70% erhalten.

145 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\times 1.5 \text{H}_2\text{O}$
 $M_{\text{Net}} = 574.57$ g/mol

Ausbeute 715 mg, 1.19 mmol, 70%



Schmelzpunkt 123-138 °C

LC/DAD^c 220-300 nm, $\tau_R = 8.79$ min, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 461.4 [M+H]⁺

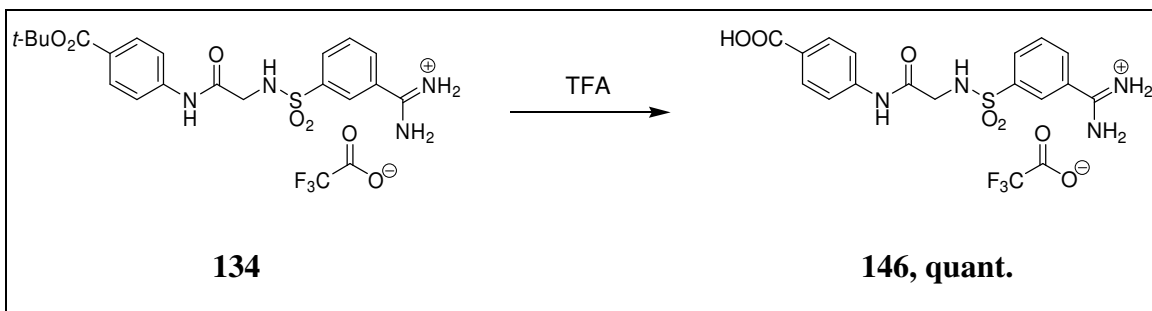
EA ber.: C: 47.92% H: 5.36% N: 9.31%
gef.: C: 47.83% H: 5.03% N: 9.01%

¹H NMR $\delta = 1.53$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72 (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H),
(DMSO-*d*₆) 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.82-2.85 (m, 2H, 1'-H), 7.39 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5''-H), 7.54-7.56 (m, 1H, 4''-H), 7.79-7.82 (m, 1H, 6''-H), 7.94-7.98 (m, 5H, 2-H, 3-H, SO₂NH), 8.13 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 2''-H), 9.44, 9.45 (s, 4H, NH₂), 10.08 (s, 1H, CONH)

¹³C-APT $\delta = 25.1$ (C-2'), 27.9 (C(CH₃)₃), 33.3 (C-3'), 42.3 (C-1'), 80.9
(DMSO-*d*₆) (C(CH₃)₃), 119.6 (C-2''), 123.3 (C-6''), 123.7 (C-4''), 126.9 (C-2), 129.0 (C-5''), 129.4 (C-3), 132.0, 132.1 (C-1, C-3''), 139.5 (C-1''), 145.1 (C-4), 158.7 (q, $J = 32.8$, CO₂CF₃), 165.0, 165.2 (CO₂, N=C-N), 170.9 (C-4')

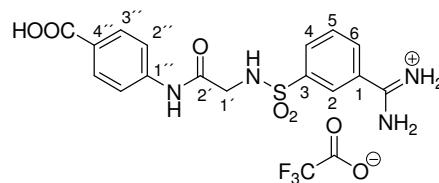
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

**3-(N-(2-(4-Carboxylphenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (146)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **146** unter Verwendung von **134** erhalten.

146 $C_{18}H_{17}F_3N_4O_7 \times 2.0 H_2O$
 $M_{Net} = 490.41 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 140-151 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 8.08 \text{ min}$, 95%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 377.4 $[M+H]^+$

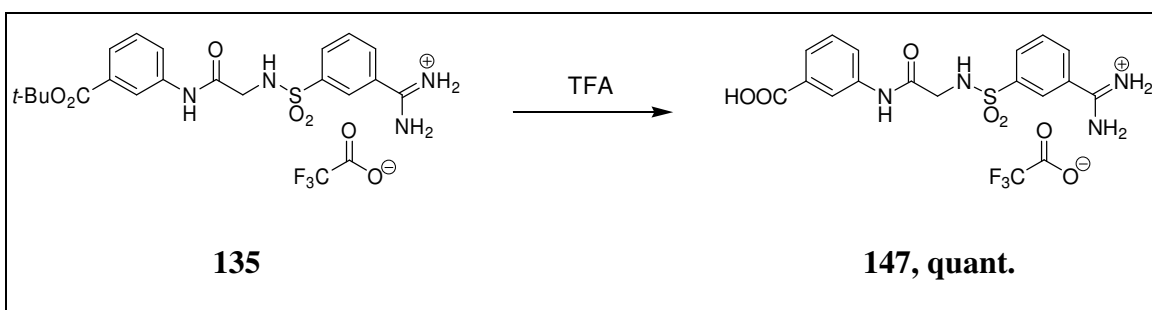
EA ber.: C: 41.07% H: 4.02% N: 10.64%
 gef.: C: 41.11% H: 4.01% N: 10.47%

¹H NMR $\delta = 3.80$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 1'-H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3''-H), 7.84 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2''-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.14-8.16 (m, 1H, 4-H), 8.21 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.24 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, SO₂NH), 9.39, 9.48 (s, 4H, NH₂), 10.28 (s, 1H, CONH), 12.72 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT $\delta = 46.0$ (C-1'), 118.6 (C-3''), 125.6 (C-4''), 126.3 (C-2), 129.3 (C-1), 130.2, 131.5, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 130.5 (C-2''), 141.6 (C-3), 142.6 (C-1''), 158.7 (q, $J = 31.9$ Hz, CO₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 166.9, 167.0 (CO₂, C-2')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

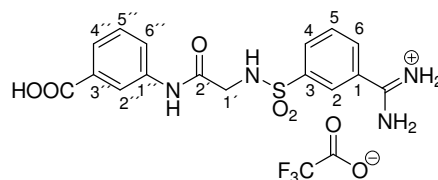
3-(N-(2-(3-Carboxylphenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidi- niumtrifluoracetat (147)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **147** unter Verwendung von **135** erhalten.

147 $C_{18}H_{17}F_3N_4O_7S \times 0.5 H_2O$
 $M_{Net} = 490.41$ g/mol

Ausbeute quant.



Schmelzpunkt >250 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 8.19$ min, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 377.3 [M+H]⁺

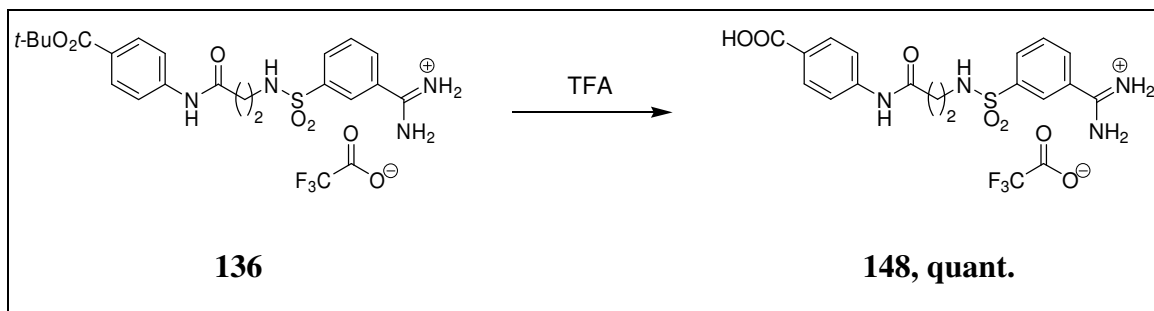
EA ber.: C: 43.29% H: 3.63% N: 11.22%
gef.: C: 43.33% H: 3.65% N: 11.04%

¹H NMR $\delta = 3.77$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 1'-H), 7.41 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5''-H), 7.61-7.63 (m, 1H, 6''-H), 7.70-7.73 (m, 1H, 4''-H), 7.83 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.11 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2''-H), 8.15-8.17 (m, 1H, 4-H), 8.21 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H, 2-H), 8.31 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, SO₂NH), 9.37, 9.49 (s, 4H, NH₂), 10.16 (s, 1H, CONH), 12.96 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT $\delta = 45.9$ (C-1'), 120.2 (C-2''), 123.5 (C-4''), 124.4 (C-6''), 126.3 (C-2), 129.2 (C-5''), 129.3 (C-1), 130.2, 131.5, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 131.5 (C-3''), 138.8 (C-1''), 141.6 (C-3), 158.7 (q, $J = 31.0$ Hz, CO₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 166.7, 167.2 (CO₂, C-2')

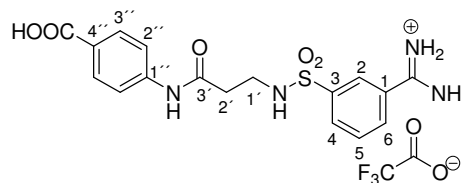
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

**3-(N-(3-(4-Carboxylphenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (148)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **148** unter Verwendung von **136** erhalten.

148 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_7 \times 1.1 H_2O$
 $M_{Net} = 504.44 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 224-229 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 9.00 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 391.4 $[M+H]^+$

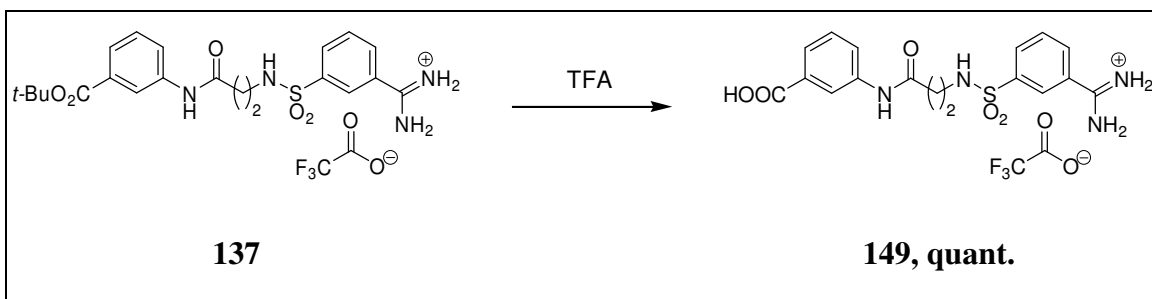
EA ber.: C: 43.53% H: 4.08% N: 10.68%
gef.: C: 43.82% H: 3.90% N: 10.81%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 2'-H), 3.07-3.11 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3''-H), 7.84 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 7.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 4-H), 8.18 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 9.43, 9.49 (s, 4H, NH₂), 10.27 (s, 1H, CONH), 12.66 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 36.9 (C-2'), 38.8 (C-1'), 118.5 (C-3''), 125.3 (C-4''), 126.4 (C-2), 129.6 (C-1), 130.3, 131.3, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 130.5 (C-2''), 141.3 (C-3), 143.2 (C-1'), 158.8 (q, *J* = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 165.1 (N=C-N), 167.0 (CO₂), 169.4 (C-3')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

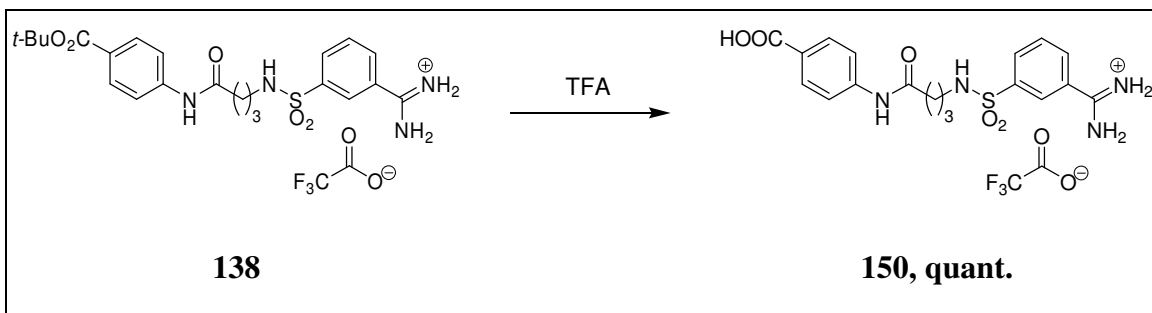
**3-(N-(3-(3-Carboxylphenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (149)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **149** unter Verwendung von **137** erhalten.

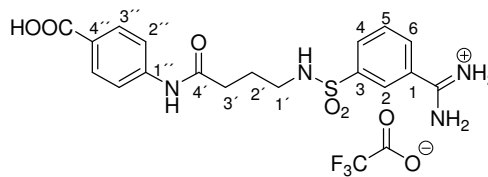
149	$C_{19}H_{19}F_3N_4O_7S \times 1.6 H_2O$ $M_{Net} = 504.44 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	quant.	
Schmelzpunkt	113-125 °C	
LC/DAD^d	240-300 nm, $\tau_R = 9.26 \text{ min}$, 98%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 391.3 $[M+H]^+$	
EA	ber.: C: 42.79% H: 4.20% N: 10.51% gef.: C: 42.64% H: 3.81% N: 10.17%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 2.53$ (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 3.07-3.11 (m, 2H, 1'-H), 7.40 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, 5''-H), 7.59-7.61 (m, 1H, 6''-H), 7.76-7.78 (m, 1H, 4''-H), 7.85 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.96 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, SO ₂ NH), 8.01-8.03 (m, 1H, 6-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 4-H), 8.18, 8.20 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H, 2-H), 9.35, 9.49 (s, 4H, NH ₂), 10.15 (s, 1H, CONH), 12.89 (s, 1H, COOH)	
¹³C-APT (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 36.8$ (C-2'), 38.9 (C-1'), 120.1 (C-2''), 123.3 (C-4''), 124.1 (C-6''), 126.4 (C-2), 129.1 (C-5'), 129.6 (C-1), 130.3, 131.3, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 131.4 (C-3''), 139.4 (C-1'), 141.3 (C-3), 158.5 (q, $J = 31.3 \text{ Hz}$, $\underline{C}O_2CF_3$), 165.1 (N=C-N), 167.3 (CO ₂), 169.1 (C-3')	<i>CF₃ konnte nicht detektiert werden.</i>

**3-(N-(4-(4-Carboxylphenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (150)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **150** unter Verwendung von **138** erhalten.

150 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_7S \times 0.6 H_2O$
 $M_{Net} = 518.46 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 152-155 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 10.12 \text{ min}$, 95%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 405.5 $[M+H]^+$

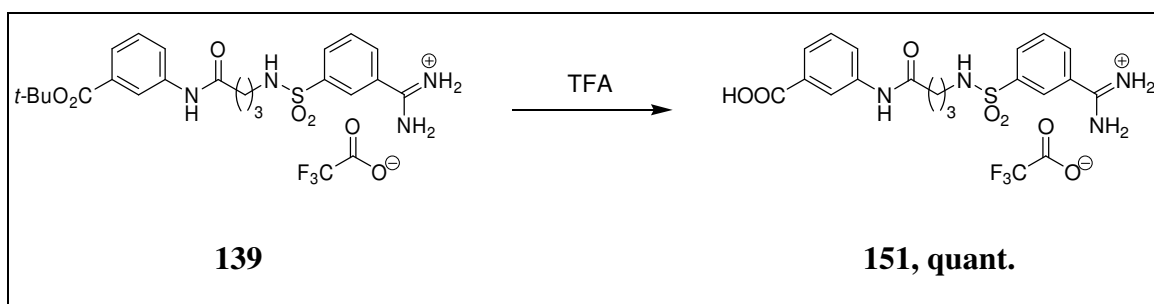
EA ber.: C: 45.39% H: 4.23% N: 10.59%
 gef.: C: 45.74% H: 4.47% N: 10.47%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.71 (tt, $J = 7.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2'-H), 2.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.83-2.86 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3''-H), 7.82-7.87 (m, 4H, 2''-H, 5-H, SO₂NH), 8.00-8.02 (m, 1H, 6-H), 8.09-8.11 (m, 1H, 4-H), 8.16 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 9.36, 9.49 (s, 4H, NH₂), 10.19 (s, 1H, CONH), 12.66 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 25.0 (C-2'), 33.4 (C-3'), 42.2 (C-1'), 118.4 (C-3''), 125.1 (C-4''), 126.3 (C-2), 129.5 (C-1), 130.3, 131.2, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 130.5 (C-2''), 141.5 (C-3), 143.3 (C-1''), 158.7 (q, $J = 31.9$ Hz, CO₂CF₃), 165.1 (N=C-N), 167.0 (CO₂), 171.2 (C-4')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

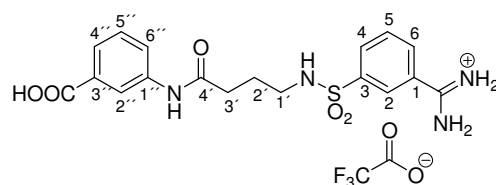
3-(N-(4-(3-Carboxylphenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidi- niumtrifluoracetat (151)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **151** unter Verwendung von **139** erhalten.

151 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_7 \times 1.0 H_2O$
 $M_{Net} = 518.46$ g/mol

Ausbeute quant.



Schmelzpunkt 92-111 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 10.15$ min, 96%

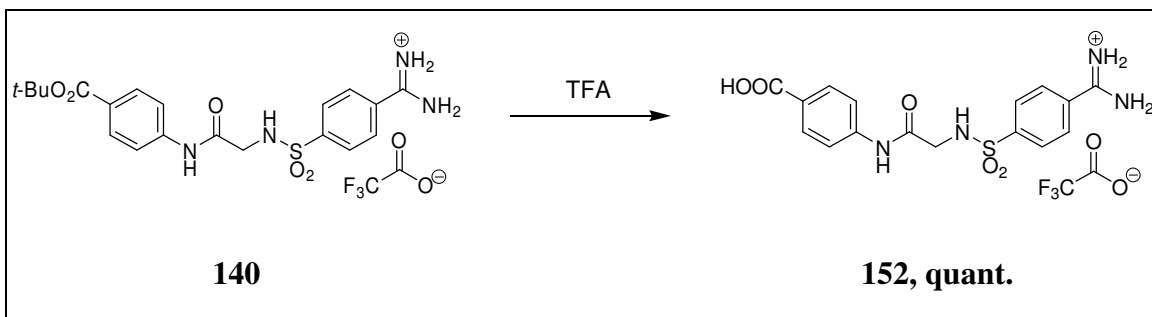
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 405.4 [M+H]⁺

EA ber.: C: 44.78% H: 4.32% N: 10.44%
gef.: C: 45.03% H: 4.60% N: 10.22%

¹H NMR $\delta = 1.71$ (tt, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2'-H), 2.35 (t, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 2.82-2.86 (m, 2H, 1'-H), 7.39 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5''-H), 7.58-7.60 (m, 1H, 6''-H), 7.76-7.78 (m, 1H, 4''-H), 7.84 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, SO₂NH), 8.00-8.02 (m, 1H, 6-H), 8.10-8.12 (m, 1H, 4-H), 8.16 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2''-H), 8.20 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 9.35, 9.49 (s, 4H, NH₂), 10.06 (s, 1H, CONH), 12.81 (s, 1H, COOH)

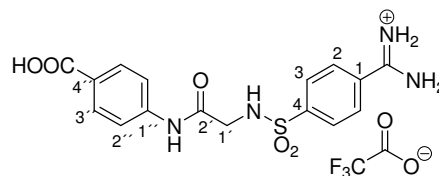
¹³C-APT $\delta = 25.1$ (C-2'), 32.2 (C-3'), 42.2 (C-1'), 119.9 (C-2''), 123.2 (C-4'), 123.9 (C-6'), 126.3 (C-2), 129.0 (C-5''), 129.5 (C-1), 130.3, 131.1, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 131.4 (C-3''), 139.5 (C-1'), 141.5 (C-3), 158.5 (q, $J = 33.7$ Hz, CO₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 167.2 (CO₂), 170.9 (C-4')
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

**4-(N-(2-(4-Carboxylphenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (152)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **152** unter Verwendung von **140** erhalten.

152 $C_{18}H_{17}F_3N_4O_7 \times 1.1 H_2O$
 $M_{Net} = 490.41 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt >250 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 8.33 \text{ min}$, 98%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 377.5 $[M+H]^+$

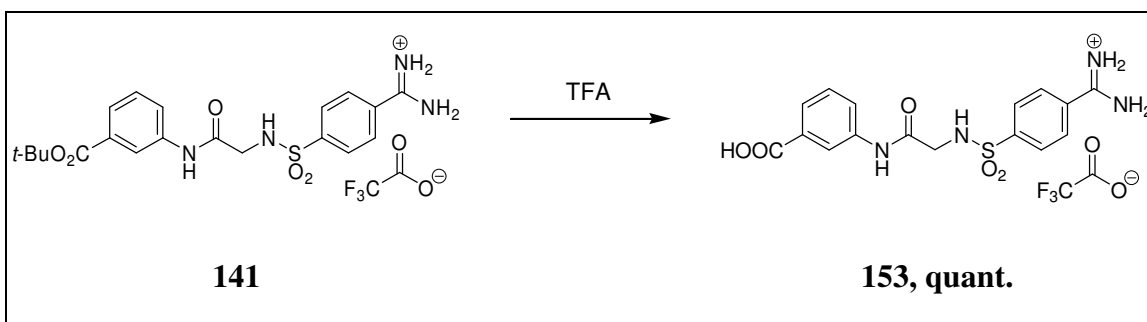
EA ber.: C: 42.37% H: 3.79% N: 10.98%
 gef.: C: 42.01% H: 3.60% N: 10.84%

¹H NMR $\delta = 3.81$ (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 7.58 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.86 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.96, 8.02 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 8.43 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 9.35, 9.44 (s, 4H, NH₂), 10.29 (s, 1H, CONH), 12.66 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT $\delta = 45.9$ (C-1'), 118.7 (C-3''), 125.6 (C-4''), 127.0 (C-2), 129.2 (C-3),
 (DMSO-*d*₆) 130.5 (C-2''), 131.9 (C-1), 142.6 (C-1''), 145.4 (C-4), 165.0 (N=C-N),
 166.9, 167.0 (C-2', CO₂)

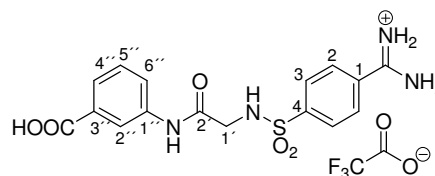
Trifluoracetat konnte nicht detektiert werden.

**4-(N-(2-(3-Carboxylphenylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzamidi-
 niumtrifluoracetat (153)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **153** unter Verwendung von **141** erhalten.

153 $C_{18}H_{17}F_3N_4O_7S \times 1.4 H_2O$
 $M_{Net} = 490.41$ g/mol



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 236-240 °C

LC/DAD^d 230-300 nm, $\tau_R = 8.14$ min, 94%

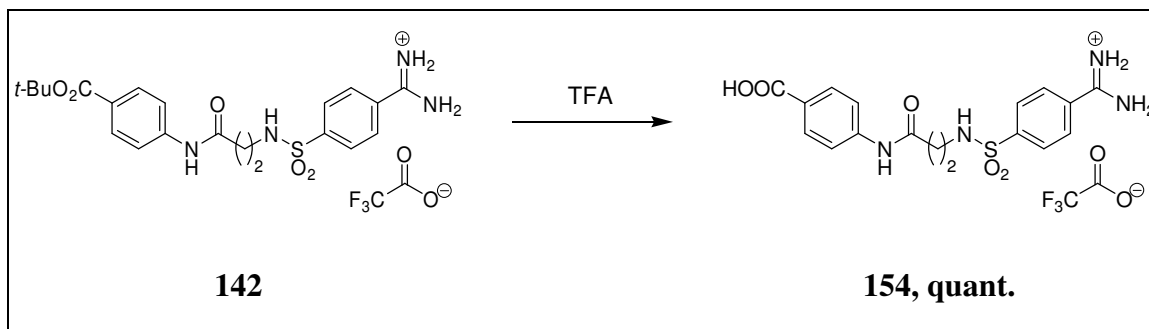
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 377.4 [M+H]⁺

EA ber.: C: 41.93% H: 3.87% N: 10.87%
 gef.: C: 42.30% H: 3.86% N: 10.22%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 1'-H), 7.40 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.60-7.62 (m, 1H, 6''-H), 7.69-7.72 (m, 1H, 4''-H), 7.97, 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.12 (dd, J = 1.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 9.36, 9.45 (s, 4H, NH₂), 10.18 (s, 1H, CONH), 12.85 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 45.9 (C-1'), 120.2 (C-2''), 123.5 (C-4''), 124.5 (C-6''), 127.0 (C-2), 129.1 (C-5''), 129.2 (C-3), 131.5, 131.9 (C-3'', C-1), 138.9 (C-1'), 145.4 (C-4), 158.7 (q, J = 32.8 Hz, C=O₂CF₃), 165.0 (N=C-N), 166.6 (CO₂), 167.2 (C-2')
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

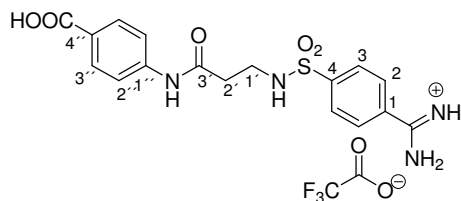
**4-(N-(3-(4-Carboxylphenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidi-
 niumtrifluoracetat (154)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **154** unter Verwendung von **142** erhalten.

154 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_7S \times 1.8 H_2O$

$M_{Net} = 504.44 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 146-152 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 9.01 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 391.3 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 42.51% H: 4.24% N: 10.44%

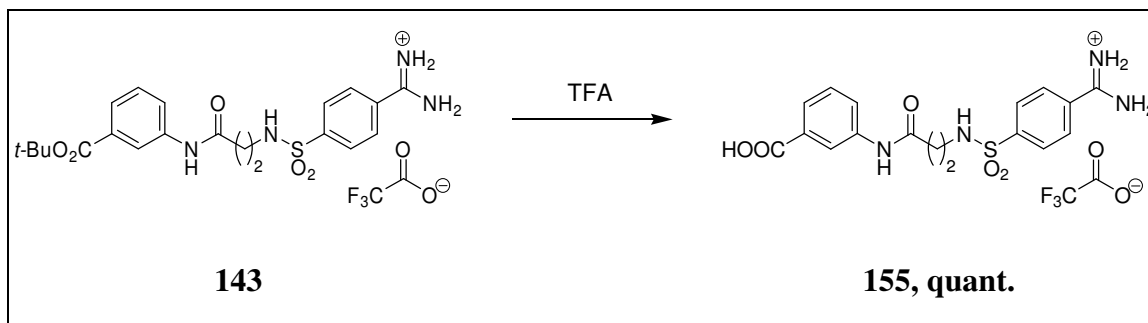
gef.: C: 42.72% H: 3.98% N: 10.42%

¹H NMR $\delta = 2.57$ (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 3.07-3.10 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.86 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.97, 8.00 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 8.05 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 9.37, 9.45 (s, 4H, NH₂), 10.27 (s, 1H, CONH), 12.63 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT $\delta = 36.8$ (C-2'), 38.9 (C-1'), 118.5 (C-3''), 125.2 (C-4''), 127.0 (C-2), 129.4 (C-3), 130.5 (C-2''), 132.1 (C-1), 143.1 (C-1'), 144.7 (C-4), 158.5 (q, $J = 31.9 \text{ Hz}$, $\underline{C}O_2CF_3$), 165.1 (N=C-N), 167.0 (CO₂), 169.3 (C-3')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

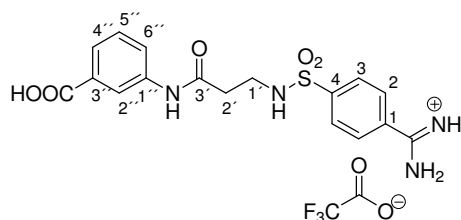
**4-(N-(3-(3-Carboxylphenylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (155)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **155** unter Verwendung von **143** erhalten.

155 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_7S \times 1.0 H_2O$

$M_{Net} = 504.44 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 122-132 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 8.93 \text{ min}$, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 391.5 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 43.68% H: 4.05% N: 10.72%

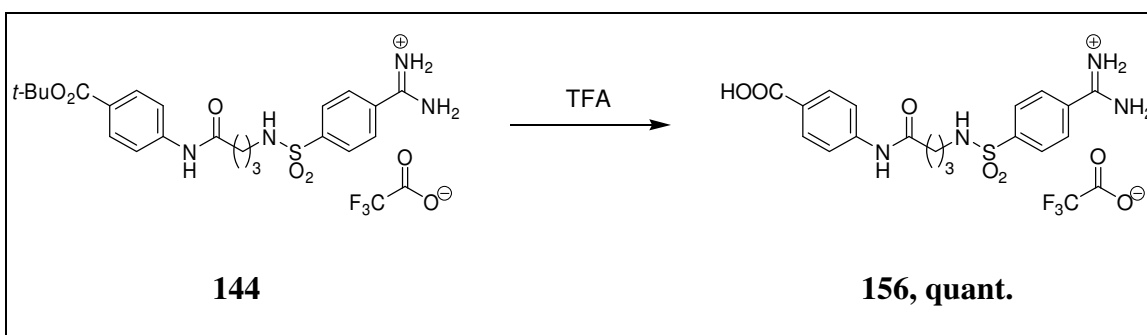
gef.: C: 43.24% H: 4.00% N: 10.70%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 3.06-3.10 (m, 2H, 1'-H), 7.40 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.59-7.61 (m, 1H, 6''-H), 7.75-7.77 (m, 1H, 4''-H), 7.99, 8.00 (s, 4H, 2-H, 3-H), 8.04 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, SO₂NH), 8.21 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 9.44, 9.45 (s, 4H, NH₂), 10.16 (s, 1H, CONH), 12.81 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 36.8 (C-2'), 39.0 (C-1'), 120.1 (C-2''), 123.3 (C-4''), 124.1 (C-6''), 127.0 (C-2), 129.1 (C-5''), 129.4 (C-3), 131.4 (C-3''), 132.2 (C-1), 139.4 (C-1''), 144.8 (C-4), 158.7 (q, *J* = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 165.2 (N=C-N), 167.3 (CO₂), 169.0 (C-3')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

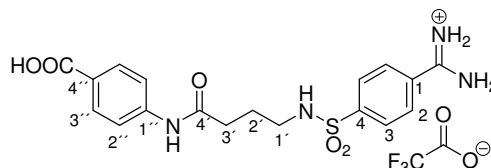
**4-(N-(4-(4-Carboxylphenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (156)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **156** unter Verwendung von **144** erhalten.

156 C₂₀H₂₁F₃N₄O₇S×1.1 H₂O
M_{Net} = 518.46 g/mol

Ausbeute quant.



Schmelzpunkt 156-162 °C

LC/DAD^d 230-300 nm, τ_R = 9.66 min, 95%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 405.4 [M+H]⁺

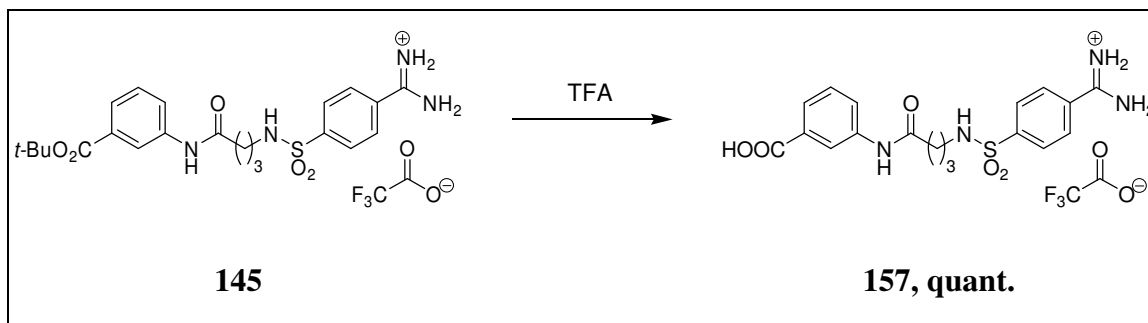
EA ber.: C: 44.63% H: 4.34% N: 10.41%
gef.: C: 44.96% H: 4.49% N: 10.05%

¹H NMR δ = 1.72 (tt, J = 7.0 Hz, J = 7.0 Hz, 2H, 2'-H), 2.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3'-H), 2.82-2.86 (m, 2H, 1'-H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3''-H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 7.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H, SO₂NH), 7.98 (s, 4H, 2-H, 3-H), 9.45 (s, 4H, NH₂), 10.19 (s, 1H, CONH), 12.64 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT δ = 25.1 (C-2'), 33.4 (C-3'), 42.3 (C-1'), 118.4 (C-3''), 125.1 (C-4'), 126.9 (C-2), 129.5 (C-3), 130.5 (C-2''), 132.1 (C-1), 143.4 (C-1''), 145.1 (C-4), 165.2 (N=C-N), 167.0 (CO₂), 171.2 (C-4')

Trifluoracetat konnte nicht detektiert werden.

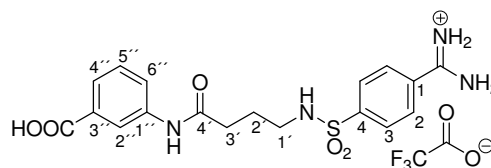
**4-(N-(4-(3-Carboxylphenylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidi-
niumtrifluoracetat (157)**



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV9 wurde das Produkt **157** unter Verwendung von **145** erhalten.

157 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_7S \times 1.0 H_2O$

$M_{Net} = 518.46 \text{ g/mol}$



Ausbeute quant.

Schmelzpunkt 167-171 °C

LC/DAD^d 240-300 nm, $\tau_R = 9.87 \text{ min}$, 96%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 405.4 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 44.78% H: 4.32% N: 10.44%

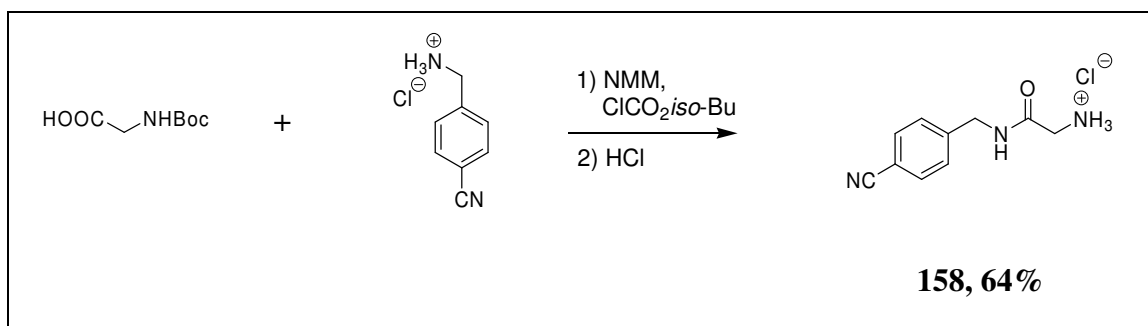
gef.: C: 44.90% H: 4.41% N: 10.27%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.72 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3'-H), 2.82-2.86 (m, 2H, 1'-H), 7.39 (dd, J = 8.2 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.58-7.60 (m, 1H, 6''-H), 7.75-7.78 (m, 1H, 4''-H), 7.95 (t, J = 6.0 Hz, 1H, SO₂NH), 7.97, 7.98 (s, 4H, 2-H, 3-H), 8.20 (dd, J = 1.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, 2''-H), 9.37, 9.44 (s, 4H, NH₂), 10.06 (s, 1H, CONH), 12.90 (s, 1H, COOH)

¹³C-APT (DMSO-*d*₆) δ = 25.1 (C-2'), 33.3 (C-3'), 42.3 (C-1'), 119.9 (C-2''), 123.3 (C-4'), 124.0 (C-6''), 126.9 (C-2), 129.0 (C-5''), 129.5 (C-3), 131.4 (C-3''), 132.1 (C-1), 139.5 (C-1''), 145.1 (C-4), 158.6 (q, J = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 165.1 (N=C-N), 167.3 (CO₂), 170.9 (C-4')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

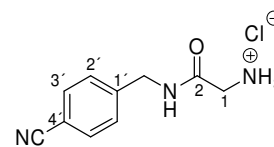
2-(4-Cyanobenzylamino)-2-oxoethan ammoniumchlorid (158)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **158** aus Boc-Glycin (5.26 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (6.07 g, 60 mmol, 2 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid (5.06 g, 30 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 64% erhalten.

158 $C_{10}H_{12}ClN_3O$, M = 225.67 g/mol

Ausbeute 4.35 g, 19.28 mmol, 64%



Schmelzpunkt 214-216 °C

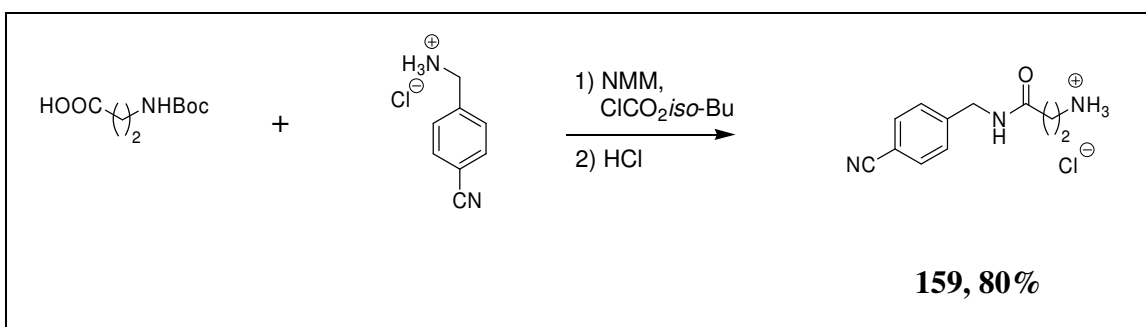
EA ber.: C: 53.22% H: 5.36% N: 18.62%

gef.: C: 53.32% H: 5.23% N: 18.12%

1H NMR δ = 3.64 (s, 2H, 1-H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2'-H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 8.27 (s, 3H, NH₃), 9.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH)

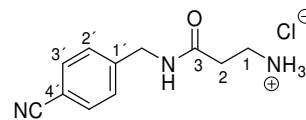
APT- ^{13}C δ = 40.3 (C-1), 42.0 (NCH₂), 109.9 (C-4'), 119.0 (CN), 128.3 (C-2'), 132.4 (C-3'), 144.8 (C-1'), 166.4 (C-2)

3-(4-Cyanobenzylamino)-3-oxopropanammoniumchlorid (159)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **159** aus Boc- β -Alanin (5.68 g, 30 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (6.07 g, 60 mmol, 2 eq) Chlorameisensäureisobutylester (4.10 g, 30 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid (5.06 g, 30 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 80% erhalten.

159 $C_{11}H_{14}ClN_3O$, M = 239.70 g/mol



Ausbeute 5.72 g, 23.87 mmol, 80%

Schmelzpunkt 183-185 °C

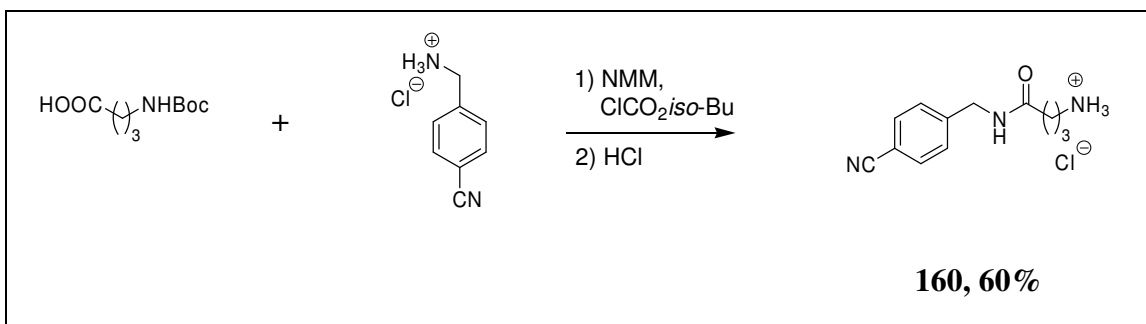
EA ber.: C: 55.12% H: 5.89% N: 17.53%

gef.: C: 55.29% H: 5.76% N: 17.31%

1H NMR δ = 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.95-3.03 (m, 2H, 1-H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 8.04 (s, 3H, NH₃), 8.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH)

APT- ^{13}C δ = 32.2 (C-2), 35.3 (C-1), 42.0 (NCH₂), 109.7 (C-4'), 118.9 (CN),
(DMSO- d_6) 128.2 (C-2'), 132.4 (C-3'), 145.3 (C-1'), 169.8 (C-3)

4-(4-Cyanobenzylamino)-4-oxobutanammoniumchlorid (160)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **160** aus Boc- γ -Aminobuttersäure (3.0 g, 17.79 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (63.4 g, 35.58 mmol, 2 eq) Chlorameisensäureisobutylester (2.43 g, 17.79 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid (3.0g, 17.79 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 60% erhalten.

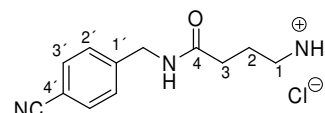
160 $C_{12}H_{16}ClN_3O$, M = 253.73 g/mol

Ausbeute 2.73g, 10.76 mmol, 60%

Schmelzpunkt 127-131 °C

EA ber.: C: 56.80% H: 6.36% N: 16.56%

gef.: C: 56.48% H: 6.39% N: 16.16%



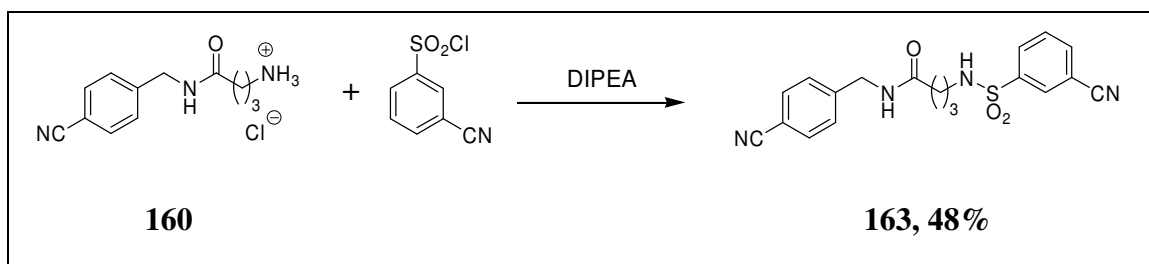
1H NMR δ = 1.81 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 3-H), 2.73-2.79 (m, 2H, 1-H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH_2), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3'-H), 8.06 (s, 3H, NH_3), 8.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH)

(DMSO- d_6)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 2-H), 3.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 3-H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3''-H), 7.78 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 8.1 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.89 (s, 1H, SO₂NH), 8.08-8.12 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2'-H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CONH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 35.6 (C-2), 39.2 (C-3), 41.9 (NCH₂), 109.7 (C-4''), 112.6 (C-3'), 117.7, 119.0 (CN), 128.1 (C-2'), 130.2, 130.9, 131.1 (C-2', C-5', C-6'), 132.3 (C-3'), 136.1 (C-4'), 141.9 (C-1'), 145.5 (C-1''), 170.0 (C-1)

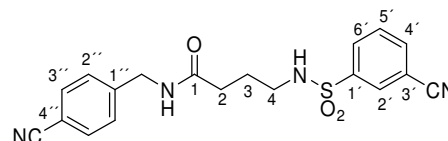
***N*-(4-Cyanobenzyl)-4-(3-cyanophenylsulfonamido)butanamid (163)**



Das Produkt **163** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **160** (761 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 48% erhalten.

163 C₁₉H₁₈N₄O₃S, M = 382.44 g/mol

Ausbeute 551 mg, 1.44 mmol, 48%



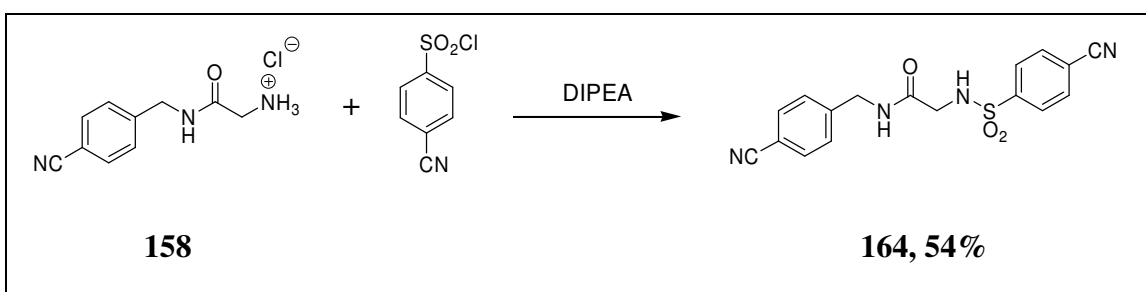
Schmelzpunkt 139-140 °C

EA ber.: C: 59.67% H: 4.74% N: 14.65%
 gef.: C: 59.41% H: 4.90% N: 14.28%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.62 (tt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 2.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3''-H), 7.81 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (s, 1H, SO₂NH), 8.07-8.09 (m, 1H, 4'-H), 8.11-8.13 (m, 1H, 6'-H), 8.17 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2'-H), 8.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CONH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 25.3 (C-3), 32.2 (C-2), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-4), 109.6 (C-4'), 112.6 (C-3'), 117.7, 119.0 (CN), 128.1 (C-2'), 130.1, 130.9, 131.0 (C-2', C-5', C-6'), 132.3 (C-3'), 136.1 (C-4'), 142.0 (C-1'), 145.7 (C-1''), 171.80 (C-1)

N-(4-Cyanobenzyl)-2-(4-cyanophenylsulfonamido)acetamid (164)



Das Produkt **164** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **158** (677 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 54% erhalten.

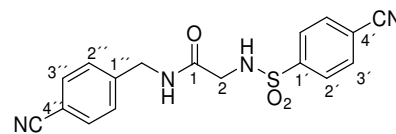
164 $C_{17}H_{14}N_4O_3S$, M = 354.38 g/mol

Ausbeute 570 mg, 1.61 mmol, 54%

Schmelzpunkt 187-189 °C

EA ber.: C: 57.62% H: 3.98% N: 15.81%

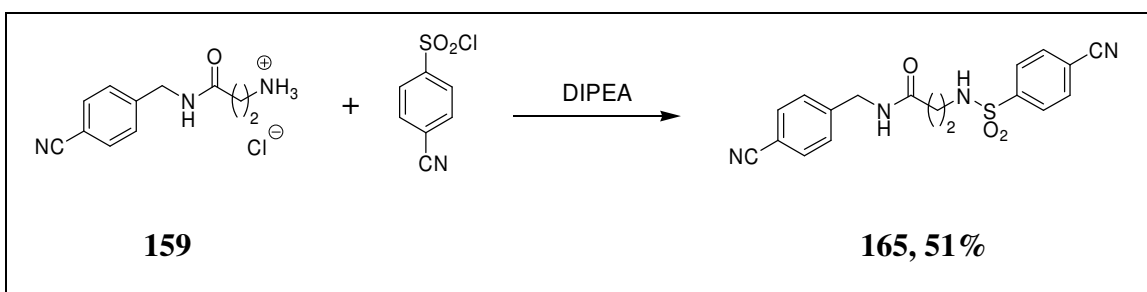
gef.: C: 57.62% H: 3.98% N: 15.54%



1H NMR δ = 3.58 (s, 2H, 2-H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 2'-H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 8.36 (s, 1H, SO₂NH), 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CONH)

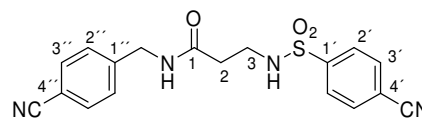
APT- ^{13}C δ = 42.0 (NCH₂), 45.2 (C-2), 109.9 (C-4'), 115.0 (C-4''), 117.9, 119.0 (CN), 127.5 (C-2'), 128.1 (C-2''), 132.3 (C-3'), 133.4 (C-3''), 144.7 (C-1'), 145.1 (C-1''), 167.8 (C-1)

N-(4-Cyanobenzyl)-3-(4-cyanophenylsulfonamido)propanamid (**165**)



Das Produkt **165** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **159** (719 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 51% erhalten.

165 $C_{18}H_{16}N_4O_3S$, M = 368.41 g/mol



Ausbeute 564 mg, 1.53 mmol, 51%

Schmelzpunkt 140-141 °C

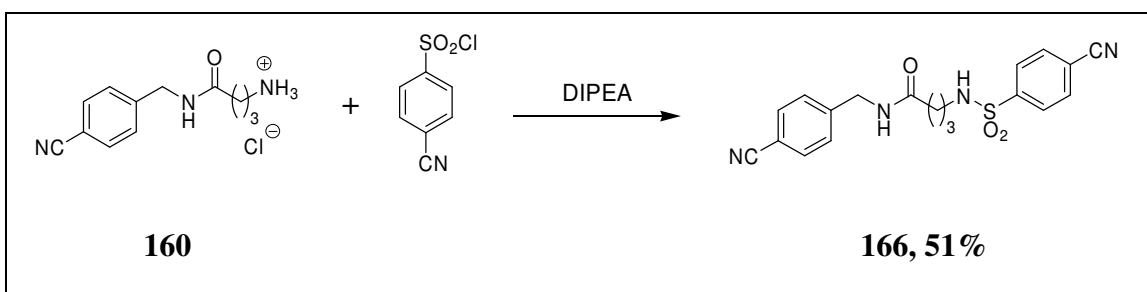
EA ber.: C: 58.68% H: 4.38% N: 15.21%

gef.: C: 58.74% H: 4.36% N: 14.92%

1H NMR δ = 2.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 3.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2'-H), 7.97 (s, 1H, SO₂NH), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 3'-H), 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CONH)

APT- ^{13}C δ = 35.6 (C-2), 39.2 (C-3), 42.0 (NCH₂), 109.7 (C-4''), 115.0 (C-4'), 117.9, 119.0 (CN), 127.4 (C-2''), 128.1 (C-2'), 132.3 (C-3''), 133.6 (C-3'), 144.7 (C-1'), 145.5 (C-1''), 170.0 (C-1)

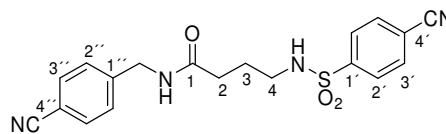
N-(4-Cyanobenzyl)-4-(4-cyanophenylsulfonamido)butanamid (166)



Das Produkt **166** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **160** (761 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 51% erhalten.

166 $C_{19}H_{18}N_4O_3S$, $M = 382.44$ g/mol

Ausbeute 585 mg, 1.53 mmol, 51%



Schmelzpunkt 161-163 °C

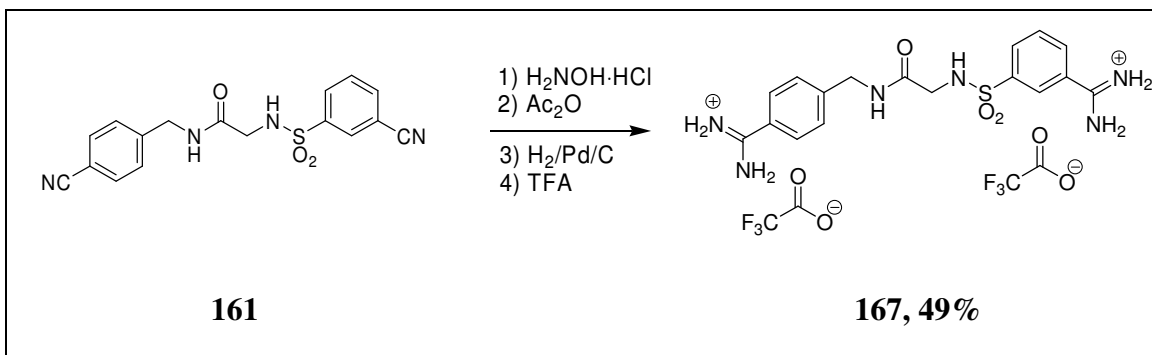
EA ber.: C: 59.67% H: 4.74% N: 14.65%

gef.: C: 59.36% H: 4.77% N: 14.39%

1H NMR $\delta = 1.63$ (tt, $J = 7.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 3-H), 2.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2-H),
(DMSO- d_6) 2.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 4-H), 4.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH $_2$), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2''-H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H), 7.92 (s, 1H, SO $_2$ NH), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2'-H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3'-H), 8.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH)

APT- ^{13}C $\delta = 25.3$ (C-3), 32.2 (C-2), 41.9 (NCH $_2$), 42.3 (C-4), 109.6 (C-4''),
(DMSO- d_6) 115.0 (C-4'), 117.9, 119.0 (CN), 127.3 (C-2'), 128.0 (C-2''), 132.3 (C-3''), 133.6 (C-3'), 144.8 (C-1'), 145.7 (C-1''), 171.8 (C-1)

**3-(N-(2-(4-Amidiniobenzylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzami-
dinium-bis-trifluoracetat (167)**

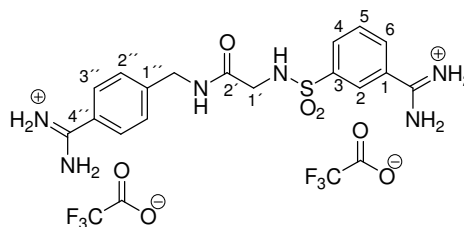


Analog zur AV11 (Methode A) wurde das Produkt **167** unter Verwendung des Dinitrils **161** (552 mg, 1.56 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (866 mg, 12.46 mmol, 8 eq), DIPEA (1.61 g, 12.46 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.91 g, 18.72 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 49% erhalten.

167 $C_{21}H_{22}F_6N_6O_7S \times 0.5 H_2O$,

$M_{Net} = 616.49 \text{ g/mol}$

Ausbeute 475 mg, 759 μmol , 49%



Schmelzpunkt 232-235 °C

LC/DAD^d 220-300 nm, $\tau_R = 1.72 \text{ min}$, 97%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 389.5 $[M+H]^+$

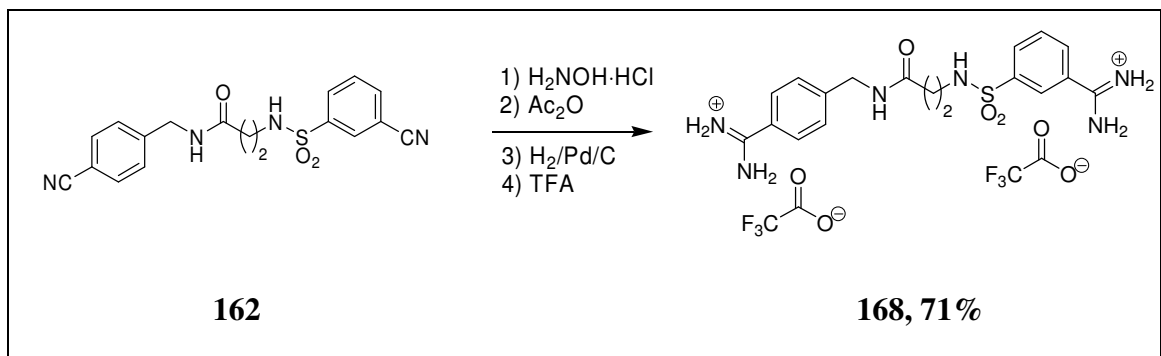
EA ber.: C: 40.32% H: 3.71% N: 13.44%

gef.: C: 40.07% H: 3.91% N: 13.43%

¹H NMR $\delta = 3.56$ (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1'-H), 4.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H), 7.84 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 8.03-8.05 (m, 1H, 4-H), 8.12-8.14 (m, 1H, 6-H), 8.19 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, SO₂NH), 8.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH), 9.26, 9.50 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 41.9$ (NCH₂), 45.3 (C-1'), 117.2 (q, $J = 297.0$, CO₂CF₃), 126.4 (C-2), 126.7 (C-4'), 127.5 (C-3'), 128.2 (C-2'), 129.4 (C-1), 130.3, 131.4, 132.2 (C-4, C-5, C-6), 141.2 (C-3), 145.7 (C-1'), 158.8 (q, $J = 31.0$ Hz, CO₂CF₃), 165.1, 165.6 (N=C-N), 168.1 (C-2')

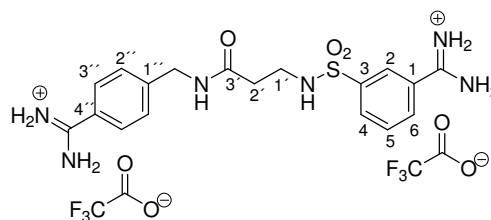
3-(N-(3-(4-Amidiniobenzylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (168)



Analog zur AVII (Methode A) wurde das Produkt **168** unter Verwendung des Dinitrils **162** (368 mg, 1.00 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (555 mg, 7.99 mmol, 8 eq), DIPEA (1.03 g, 7.99 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.22 g, 11.99 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 71% erhalten.

168 $C_{22}H_{24}F_6N_6O_7S \times 1.0 H_2O$,

$M_{Net} = 630.52 \text{ g/mol}$



Ausbeute 460 mg, 709 μmol , 71%

Schmelzpunkt 216-220 °C

LC/DAD^d 220-300 nm, $\tau_R = 2.01 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 403.5 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 40.74% H: 4.04% N: 12.96%

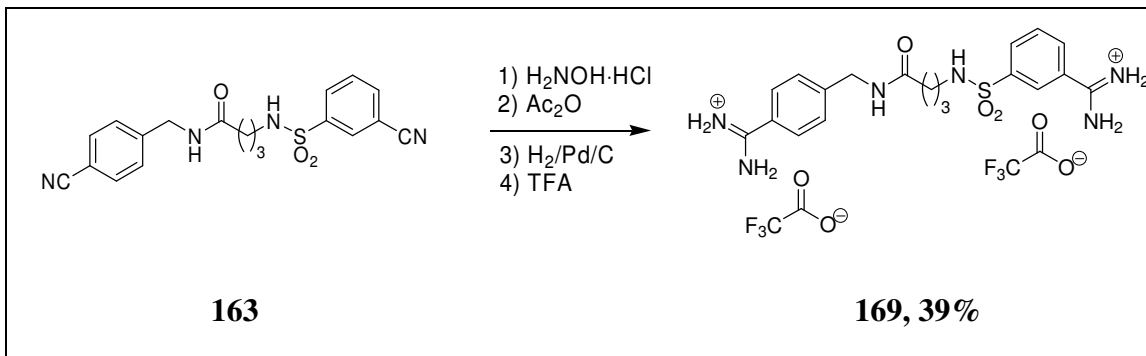
gef.: C: 40.62% H: 4.36% N: 13.16%

¹H NMR $\delta = 2.38$ (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 3.00-3.04 (m, 2H, 1'-H), 4.33 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, NCH₂), 7.45 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.75 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.84 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.91 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 8.02-8.04 (m, 1H, 4-H), 8.10-8.12 (m, 1H, 6-H), 8.17 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 8.56 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 9.24, 9.26, 9.48, 9.51 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 35.6$ (C-2'), 41.9 (NCH₂), 126.3 (C-2), 126.6 (C-4'), 127.6 (C-3'), 128.2 (C-2''), 129.6 (C-1), 130.3, 131.2, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 141.3 (C-3), 146.0 (C-1'), 158.8 (q, $J = 31.0 \text{ Hz}$, $\underline{C}O_2CF_3$), 165.1, 165.6 (N=C-N), 170.1 (C-3')

CF₃ und C-1' konnten nicht detektiert werden.

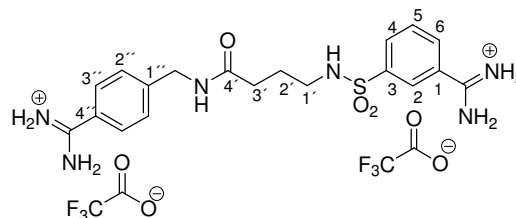
**3-(N-(4-(4-Amidiniobenzylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzami-
dinium-bis-trifluoracetat (169)**



Analog zur AVII (Methode A) wurde das Produkt **169** unter Verwendung des Dinitrils **163** (476 mg, 1.25 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (692 mg, 9.96 mmol, 8 eq), DIPEA (1.29 g, 9.96 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.53 g, 14.94 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 39% erhalten.

169 $C_{23}H_{26}F_6N_6O_7S \times 2.0 H_2O$,
 $M_{Net} = 644.54 \text{ g/mol}$

Ausbeute 330 mg, 485 μmol , 39%



Schmelzpunkt 212-218 °C

LC/DAD^d 219-299 nm, $\tau_R = 5.06 \text{ min}$, 98%

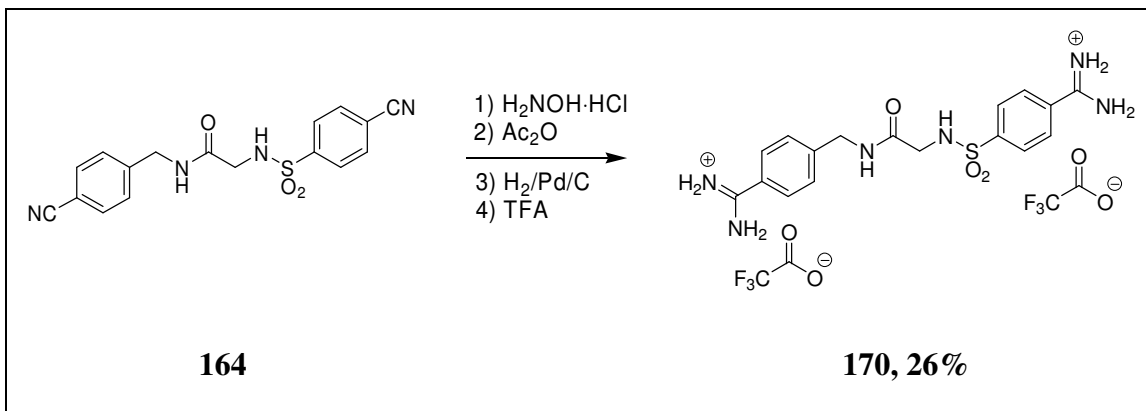
LC/MS (ESI) m/z (pos.): 417.3 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 40.59% H: 4.44% N: 12.35%
gef.: C: 40.83% H: 4.13% N: 12.34%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.63 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 3'-H), 2.78-2.82 (m, 2H, 1'-H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H), 7.82-7.86 (m, 2H, 5-H, SO₂NH), 8.02-8.04 (m, 1H, 4-H), 8.08-8.10 (m, 1H, 6-H), 8.16 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CONH), 9.24, 9.26, 9.49, 9.51 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 25.4 (C-2'), 32.3 (C-3'), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-1'), 117.3 (q, J = 297.9 Hz, CO₂CF₃), 126.3 (C-2), 126.6 (C-4'), 127.5 (C-3'), 128.3 (C-2''), 129.6 (C-1), 130.3, 131.2, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 141.5 (C-3), 146.2 (C-1'), 158.8 (q, J = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 165.2, 165.6 (N=C-N), 171.9 (C-4')

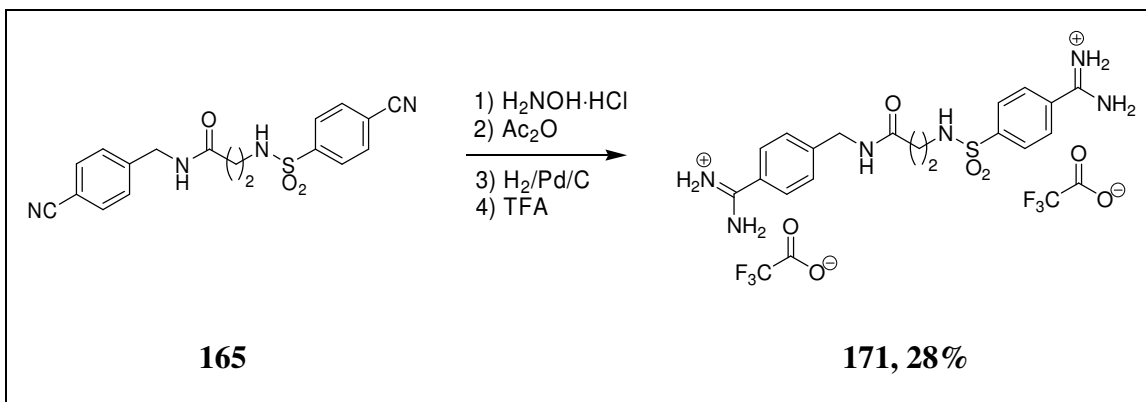
**4-(N-(2-(4-Amidiniobenzylamino)-2-oxoethyl)sulfamoyl)benzami-
dinium-bis-trifluoracetat (170)**



Analog zur AVII (Methode A) wurde das Produkt **170** unter Verwendung des Dinitrils **164** (490 mg, 1.38 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (768 mg, 11.06 mmol, 8 eq), DIPEA (1.43 g, 11.06 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.69 g, 16.59 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 26% erhalten.

170	$C_{21}H_{22}F_6N_6O_7S \times 0.7 H_2O$, $M_{Net} = 616.49 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	225 mg, 358 μmol , 26%	
Schmelzpunkt	211-216 °C	
LC/DAD^d	220-301 nm, $\tau_R = 2.26 \text{ min}$, 99%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 389.4 $[M+H]^+$	
EA	ber.: C: 39.54% H: 3.58% N: 13.25% gef.: C: 39.71% H: 3.84% N: 13.36%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 3.55$ (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 4.34 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, NCH ₂), 7.45 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.76 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.98, 8.01 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 8.40 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, SO ₂ NH), 8.61 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 9.22, 9.25, 9.47, 9.49 (s, 8H, NH ₂)	
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 41.9$ (NCH ₂), 45.4 (C-1'), 126.7 (C-4'), 127.0 (C-2), 127.6 (C-3'), 128.2 (C-2''), 129.3 (C-3), 132.1 (C-1), 144.9 (C-1''), 145.7 (C-4), 158.7 (q, $J = 31.0 \text{ Hz}$, C=O, CF ₃), 165.1, 165.6 (N=C-N), 168.0 (C-2') <i>CF₃ konnte nicht detektiert werden.</i>	

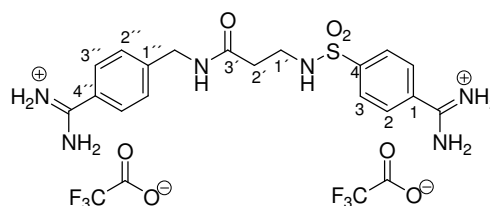
**4-(N-(3-(4-Amidiniobenzylamino)-3-oxopropyl)sulfamoyl)benzami-
dinium-bis-trifluoracetat (171)**



Analog zur AV11 (Methode A) wurde das Produkt **171** unter Verwendung des Dinitrils **165** (415 mg, 1.13 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (626 mg, 9.01 mmol, 8 eq), DIPEA (1.16 g, 9.01 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.23 g, 12.00 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 28% erhalten.

171 $C_{22}H_{24}F_6N_6O_7S \times 0.3 H_2O$,
 $M_{Net} = 630.52 \text{ g/mol}$

Ausbeute 198 mg, 311 μmol , 28%



Schmelzpunkt 210-211 °C

LC/DAD^d 220-301 nm, $\tau_R = 1.98 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 403.5 $[M+H]^+$

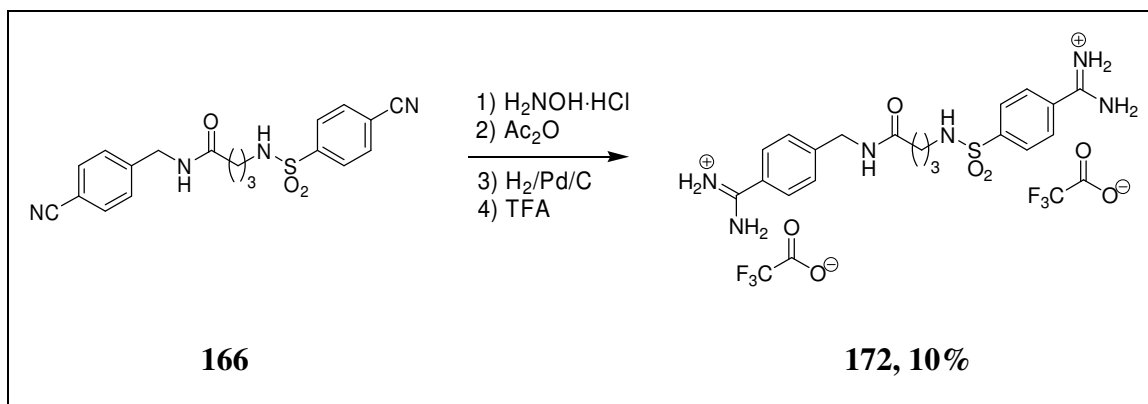
EA ber.: C: 41.31% H: 3.82% N: 13.17%
gef.: C: 41.04% H: 4.15% N: 13.08%

¹H NMR $\delta = 2.39$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2'-H), 2.98-3.02 (m, 2H, 1'-H), 4.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2''-H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H), 7.99 (s, 5H, 2-H, 3-H, SO₂NH), 8.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH), 9.26, 9.47, 9.53 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 35.7$ (C-2'), 39.3 (C-1'), 41.9 (NCH₂), 126.7 (C-4''), 127.0 (C-2), 127.6 (C-3''), 128.2 (C-2''), 129.4 (C-3), 132.2 (C-1), 144.7 (C-1''), 146.0 (C-4), 158.9 (q, $J = 31.9$ Hz, CO₂CF₃), 165.2, 165.6 (N=C-N), 170.0 (C-3')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

4-(N-(4-(4-Amidiniobenzylamino)-4-oxobutyl)sulfamoyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (172)



Analog zur AV11 (Methode A) wurde das Produkt **172** unter Verwendung des Dinitrils **166** (431 mg, 1.13 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (626 mg, 9.02 mmol, 8 eq), DIPEA (1.17 g, 9.02 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.38 g, 13.52 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 10% erhalten.

172 $C_{23}H_{26}N_6O_7S \times 0.4 H_2O$,

$M_{Net} = 644.54 \text{ g/mol}$

Ausbeute 76 mg, 117 μmol , 10%

Schmelzpunkt 238-239 $^{\circ}\text{C}$

LC/DAD^d 220-301 nm, $\tau_R = 3.26 \text{ min}$, 98%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 417.4 $[M+H]^+$

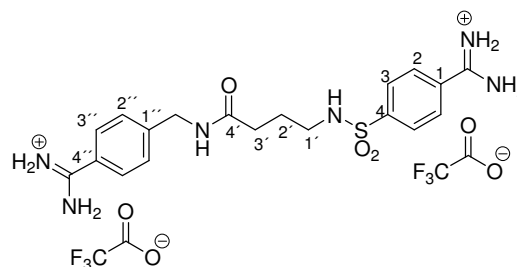
EA ber.: C: 42.06% H: 4.04% N: 12.84%

gef.: C: 41.88% H: 4.27% N: 12.46%

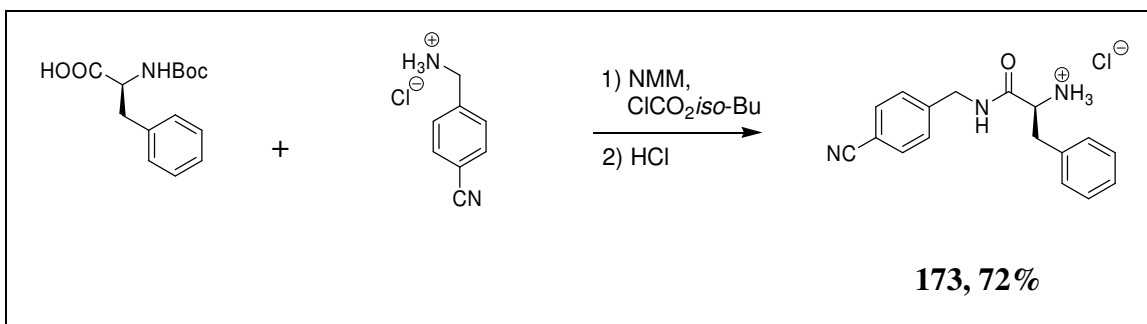
¹H NMR $\delta = 1.65$ (tt, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 2.19 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 2.78-2.81 (m, 2H, 1'-H), 4.32 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, NCH₂), 7.44 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.76 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.93 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 7.98 (s, 4H, 2-H, 3-H), 8.46 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 9.25, 9.47, 9.53 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 25.5$ (C-2'), 32.3 (C-3'), 41.9 (NCH₂), 42.4 (C-1'), 126.6 (C-4'), 126.9 (C-2), 127.5 (C-3''), 128.2 (C-2''), 129.4 (C-3), 132.1 (C-1), 145.1 (C-1''), 146.2 (C-4), 158.8 (q, $J = 31.9 \text{ Hz}$, \underline{CO}_2CF_3), 165.2, 165.6 (N=C-N), 171.8 (C-4')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.



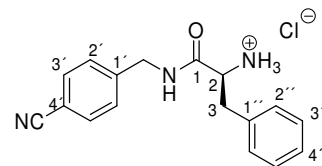
(S)-1-(4-Cyanobenzylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ammoniumchlorid (173)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **173** aus (S)-Boc-Phe-OH (3.98 g, 15 mmol, 1 eq), N-Methylmorpholin (3.03 g, 30 mmol, 2 eq), Chlorameisensäureisobutylester (2.05 g, 15 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid (2.53 g, 15 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 72% erhalten.

173 $C_{17}H_{18}ClN_3O$, M = 315.80 g/mol

Ausbeute 3.41 g, 10.8 mmol, 72%



Schmelzpunkt 199-205 °C

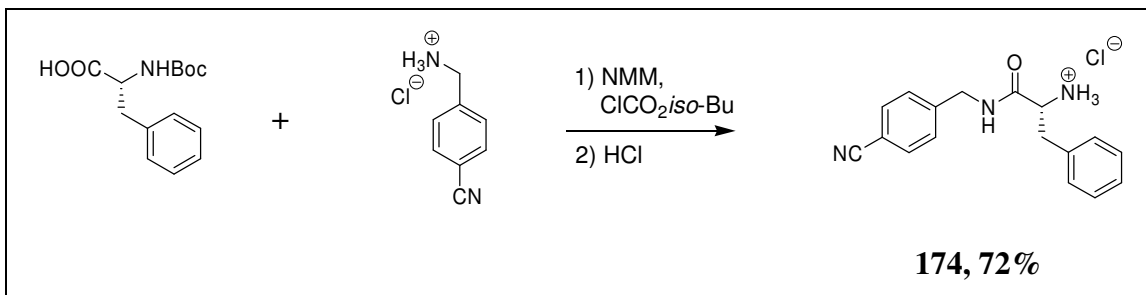
EA ber.: C: 64.66% H: 5.75% N: 13.31%

gef.: C: 64.53% H: 5.78% N: 12.94%

1H NMR (DMSO- d_6) δ = 3.06, 3.13 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.6 Hz, 2H, 3-H), 4.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 4.27, 4.38 (dd, J = 16.1 Hz, J = 6.3 Hz, 2H, NCH₂), 7.23-7.24, 7.27-7.30 (m, 7H, 2'-H, 2''-H, 3'-H, 4''-H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 8.50 (s, 3H, NH₃), 9.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH)

APT-¹³C $\delta = 37.0$ (C-3), 41.9 (NCH₂), 53.7 (C-2), 109.8 (C-4'), 119.0 (CN),
(DMSO-*d*₆) 127.3 (C-4''), 128.2, 128.6 (C-2', C-2''), 129.7 (C-3''), 132.2 (C-3'),
 135.1 (C-1''), 144.4 (C-1'), 168.2 (C-1)

(R)-1-(4-Cyanobenzylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ammoniumchlorid (174)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **174** aus (*R*)-Boc-Phe-OH (4.80 g, 18.1 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.66 g, 36.2 mmol, 2 eq), Chlorameisensäureisobutylester (2.47 g, 18.1 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid (3.05 g, 18.1 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 72% erhalten.

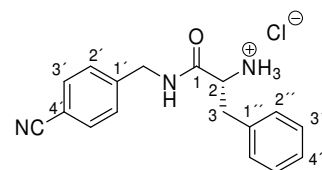
174 C₁₇H₁₈ClN₃O, M = 315.80 g/mol

Ausbeute 4.11 g, 13.0 mmol, 72%

Schmelzpunkt 205-206 °C

EA ber.: C: 64.66% H: 5.75% N: 13.31%

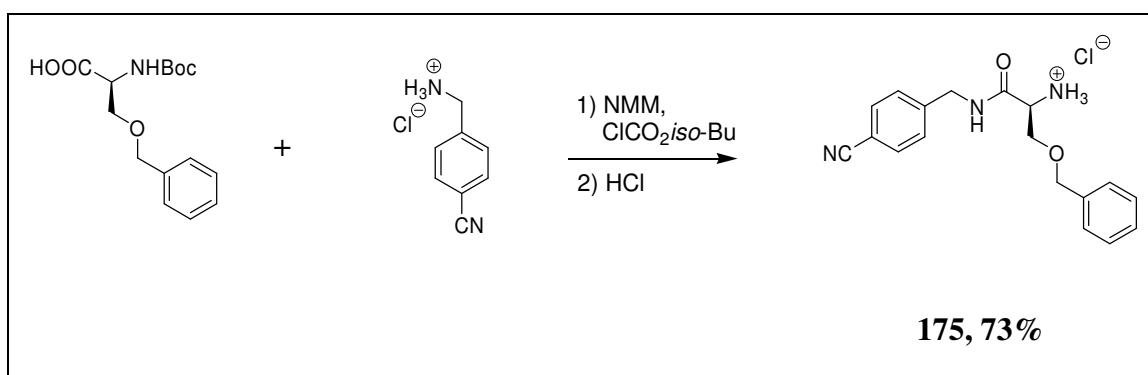
gef.: C: 64.65% H: 5.78% N: 13.12%



¹H NMR $\delta = 3.06, 3.12$ (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3-H), 4.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 2-H), $4.27, 4.38$ (d, $J = 15.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), $7.23-7.24, 7.28-7.30$ (m, 7H, 2'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3'-H), 8.50 (s, 3H, NH₃), 9.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH)

APT-¹³C $\delta = 37.0$ (C-3), 41.9 (NCH₂), 53.7 (C-2), 109.8 (C-4'), 119.0 (CN), 127.3 (C-4''), $128.2, 128.6$ (C-2', C-2''), 129.6 (C-3''), 132.2 (C-3'), 135.1 (C-1''), 144.4 (C-1'), 168.2 (C-1)

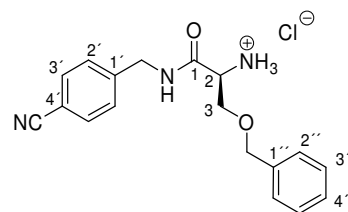
(S)-3-(Benzyloxy)-1-(4-cyanobenzylamino)-1-oxopropan-2-ammonium-chlorid (175)



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **175** aus (S)-Boc-Ser(OBz)-OH (4.43 g, 15 mmol, 1 eq), N-Methylmorpholin (3.03 g, 30 mmol, 2 eq), Chlorameisensäureisobutylester (2.05 g, 15 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid (2.53g, 15 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 73% erhalten.

175 $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$, M = 345.82 g/mol

Ausbeute 3.8 g, 11.0 mmol, 73%

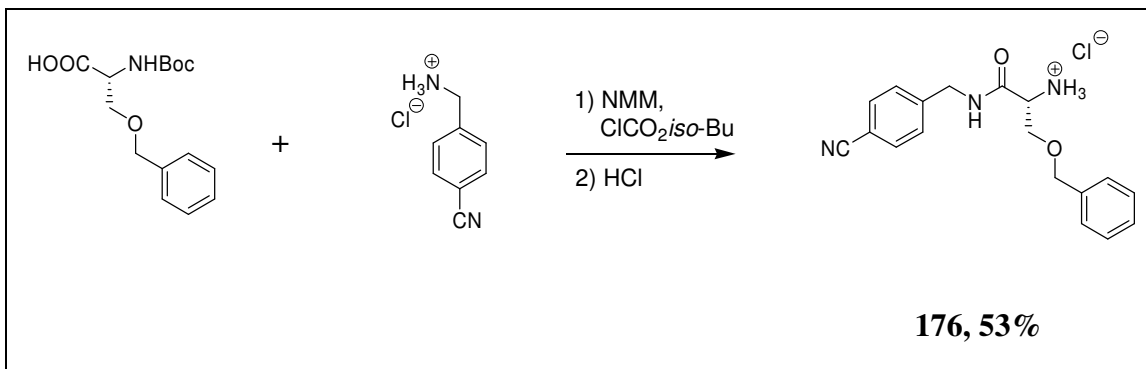


Schmelzpunkt 171-174 °C

1H NMR δ = 3.85, 3.90 (dd, J = 10.4 Hz, J = 5.1 Hz, 2H, 3-H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 4.38, 4.47 (d, J = 16.1 Hz, J = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 4.50-4.57 (m, 2H, OCH₂), 7.28-7.36, (m, 5H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2'-H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3'-H), 8.45 (s, 3H, NH₃), 9.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH)

APT- ^{13}C δ = 42.1 (NCH₂), 52.5 (C-2), 68.5 (C-3), 72.6 (OCH₂), 109.8 (C-4'), 119.0 (CN), 127.8, 127.8, 128.2, 128.4 127.3 (C-2', C-2'', C-3'', C-4'), 132.3 (C-3'), 137.7 (C-1'), 144.7 (C-1'), 167.0 (C-1)

(R)-3-(Benzyloxy)-1-(4-cyanobenzylamino)-1-oxopropan-2-ammonium-chlorid (176)



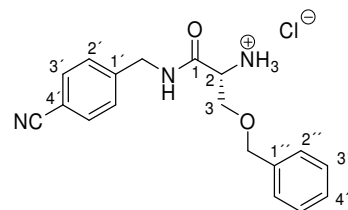
Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV5 wurde das Produkt **176** aus (*R*)-Boc-Ser(OBz)-OH (4.86 g, 16.5 mmol, 1 eq), *N*-Methylmorpholin (3.33 g, 32.9 mmol, 2 eq), Chlorameisensäureisobutylester (2.25 g, 16.5 mmol, 1 eq) und 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid (2.77g, 16.5 mmol, 1 eq) als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 53% erhalten.

176 C₁₈H₂₀ClN₃O₂, M = 345.82 g/mol

Ausbeute 3.0 g, 8.7 mmol, 53%

Schmelzpunkt 189-192 °C

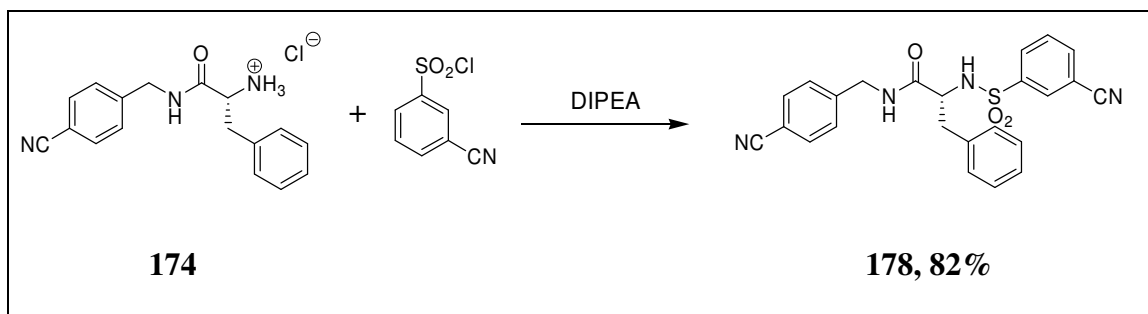
¹H NMR δ = 3.85, 3.90 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 2H, 3-H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 4.38, 4.47 (d, *J* = 16.1 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 4.50-4.57 (m, 2H, OCH₂), 7.28-7.36, (m, 5H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2'-H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3'-H), 8.45 (s, 3H, NH₃), 9.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH)



¹H NMR $\delta = 2.72, 2.87$ (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 2H, 3-H), 4.03-4.06 (m, 1H, 2-H), 4.07, 4.17 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 7.10-7.17 (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.64 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5''-H), 7.69, (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3'-H), 7.86-7.89 (m, 1H, 4''-H), 7.91 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 2''-H), 7.98-7.80 (m, 1H, 6''-H), 8.55 (s, 1H, SO₂NH), 8.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH)

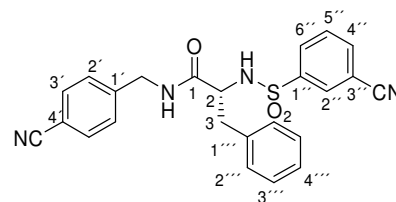
APT-¹³C $\delta = 38.6$ (C-3), 41.8 (NCH₂), 58.0 (C-2), 109.7 (C-4'), 112.1 (C-3'), 117.8, 119.0 (CN), 126.7 (C-4'''), 127.9, 128.2, 129.3 (C-2', C-2''', C-3'''), 130.0, 130.4, 130.8 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.3 (C-3'), 135.7 (C-4'), 136.8 (C-1'''), 142.3 (C-1''), 144.7 (C-1'), 170.3 (C-1)

(R)-N-(4-Cyanobenzyl)-2-(3-cyanophenylsulfonamido)-3-phenylpropanamid (178)



Das Produkt **178** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **174** (947 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 82% erhalten.

178 $C_{24}H_{20}N_4O_3S$,
M = 444.51 g/mol



Ausbeute 1.09 g, 2.45 mmol, 82%

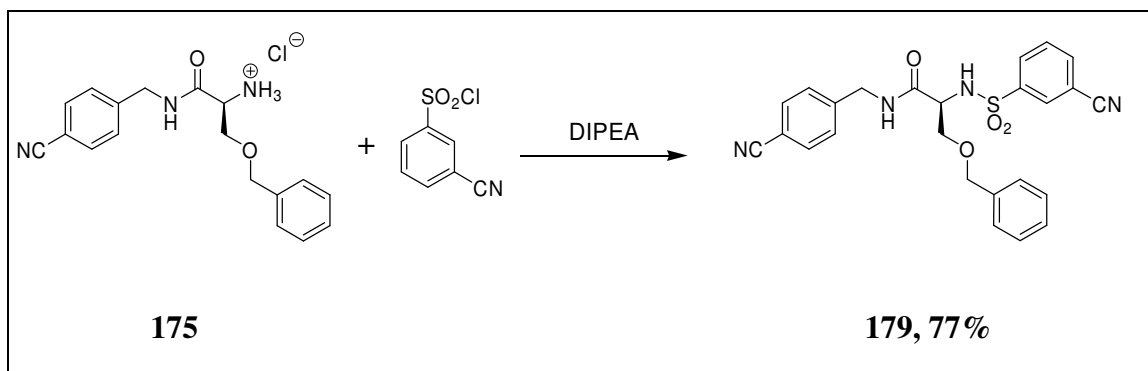
Schmelzpunkt 200-202 °C

EA ber.: C: 64.85% H: 4.54% N: 12.60%
gef.: C: 64.73% H: 4.96% N: 12.14%

1H NMR δ = 2.72, 2.87 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 4.03-4.06 (m, 1H, 2-H), 4.07, 4.17 (dd, J = 16.1 Hz, J = 6.3 Hz, 2H, NCH₂), 7.10-7.17 (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.64 (dd, J = 8.2 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, 5''-H), 7.70, (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3'-H), 7.86-7.89 (m, 1H, 4''-H), 7.91 (dd, J = 1.3 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 2''-H), 7.98-7.80 (m, 1H, 6''-H), 8.57 (s, 1H, SO₂NH), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CONH)

APT- ^{13}C δ = 38.6 (C-3), 41.8 (NCH₂), 58.0 (C-2), 109.7 (C-4'), 112.1 (C-3''), 117.8, 119.0 (CN), 126.7 (C-4'''), 127.9, 128.2, 129.3 (C-2', C-2''', C-3'''), 130.0, 130.4, 130.8 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.2 (C-3'), 135.7 (C-4'), 136.8 (C-1'''), 142.4 (C-1'), 144.8 (C-1'), 170.3 (C-1)

(S)-3-(Benzyloxy)-N-(4-cyanobenzyl)-2-(3-cyanophenylsulfonamido)-propanamid (179)



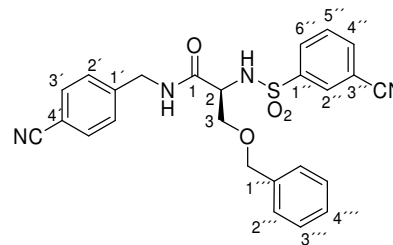
Das Produkt **179** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift *AV10* unter Verwendung des Amins **175** (1.04 g, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 77% erhalten.

179 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$,
 M = 474.53 g/mol

Ausbeute 1.1 g, 2.32 mmol, 77%

Schmelzpunkt 184-187 °C

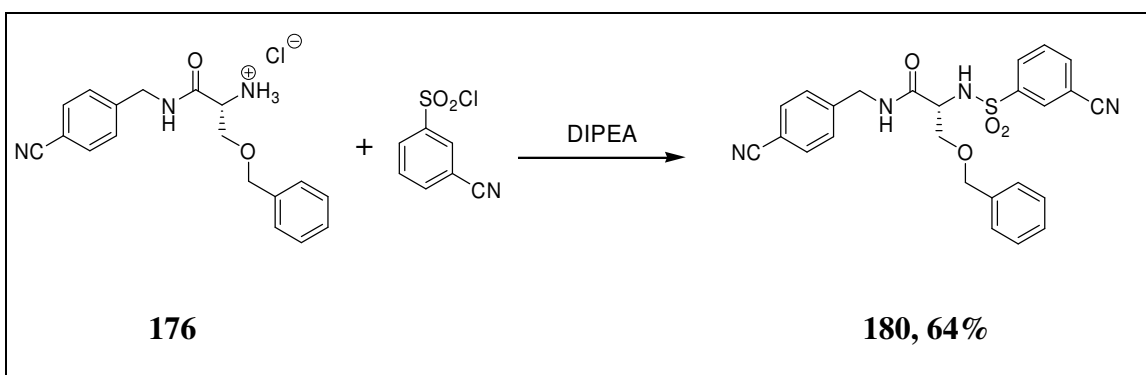
EA ber.: C: 63.28% H: 4.67% N: 11.81%
 gef.: C: 62.95% H: 4.90% N: 11.15%



¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 3.50, 3.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 3-H), 4.09 (m, 1H, 2-H), 4.17, 4.24 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂), 4.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, NCH₂), 7.17-7.19, 7.25-7.33 (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 7.71 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 8.03-8.09 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 8.19 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 8.58 (s, 1H, SO₂NH), 8.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CONH)

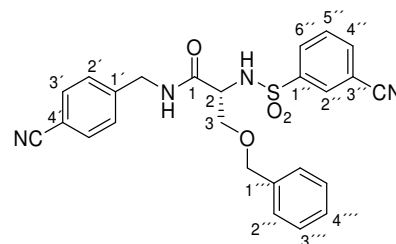
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 41.9 (NCH₂), 56.2 (C-2), 70.2 (C-3), 72.2 (OCH₂), 109.7 (C-4'), 112.1 (C-3''), 117.8, 118.9 (CN), 127.5, 127.6, 127.9, 128.3 (C-2', C-2''', C-3''', C-4'''), 130.3, 130.5, 131.1 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.2 (C-3'), 135.9 (C-4'), 137.9 (C-1'''), 142.46 (C-1''), 144.9 (C-1'), 169.0 (C-1)

(R)-3-(Benzyloxy)-N-(4-cyanobenzyl)-2-(3-cyanophenylsulfonamido)-propanamid (180)



Das Produkt **180** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **176** (1.04 g, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 64% erhalten.

180 $C_{25}H_{22}N_4O_4S$,
M = 474.53 g/mol



Ausbeute 910 mg, 1.92 mmol, 64%

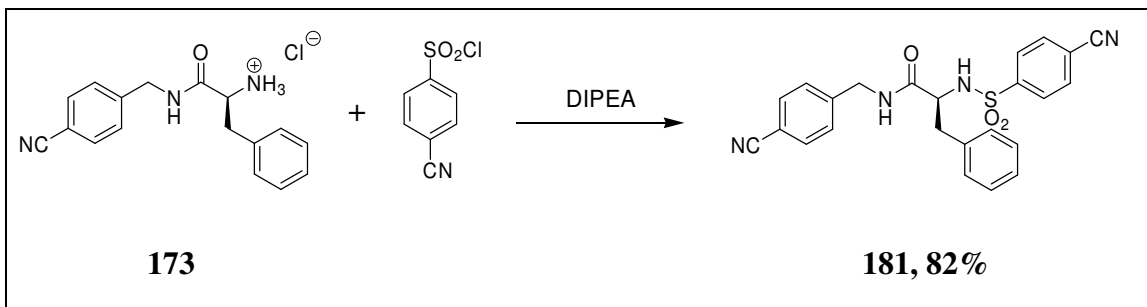
Schmelzpunkt 184-187 °C

EA ber.: C: 63.28% H: 4.67% N: 11.81%
gef.: C: 63.12% H: 4.77% N: 11.36%

1H NMR δ = 3.50, 3.50, (d, J = 6.3 Hz, 2H, 3-H), 4.09 (m, 1H, 2-H), 4.16, 4.22 (dd, J = 15.8 Hz, J = 6.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 2H, NCH₂), 7.17-7.19, 7.26-7.33 (m, 7H, 2'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3'-H), 7.72 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5''-H), 8.04-8.09 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 8.20 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 8.50 (s, 1H, SO₂NH), 8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CONH)

APT- ^{13}C δ = 41.9 (NCH₂), 56.1 (C-2), 70.1 (C-3), 72.2 (OCH₂), 109.6 (C-4'), 112.2 (C-3'), 117.9, 118.9 (CN), 127.5, 127.6, 127.9, 128.3 (C-2', C-2'', C-3'', C-4''), 130.4, 130.5, 131.1 (C-2'', C-5'', C-6''), 132.2 (C-3'), 136.0 (C-4'), 137.9 (C-1''), 142.4 (C-1'), 144.8 (C-1'), 168.8 (C-1)

**(S)-N-(4-Cyanobenzyl)-2-(4-cyanophenylsulfonamido)-3-phenylpropan-
amid (181)**



Das Produkt **181** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift *AV10* unter Verwendung des Amins **173** (947 mg, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 82% erhalten.

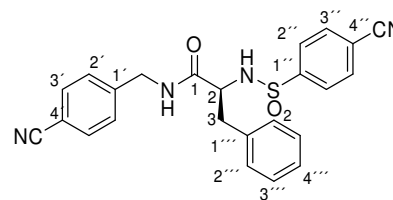
181 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$,
M = 444.51 g/mol

Ausbeute 1.09 g, 2.45 mmol, 82%

Schmelzpunkt 199-201 °C

EA ber.: C: 64.85% H: 4.54% N: 12.60%
gef.: C: 64.42% H: 4.72% N: 12.10%

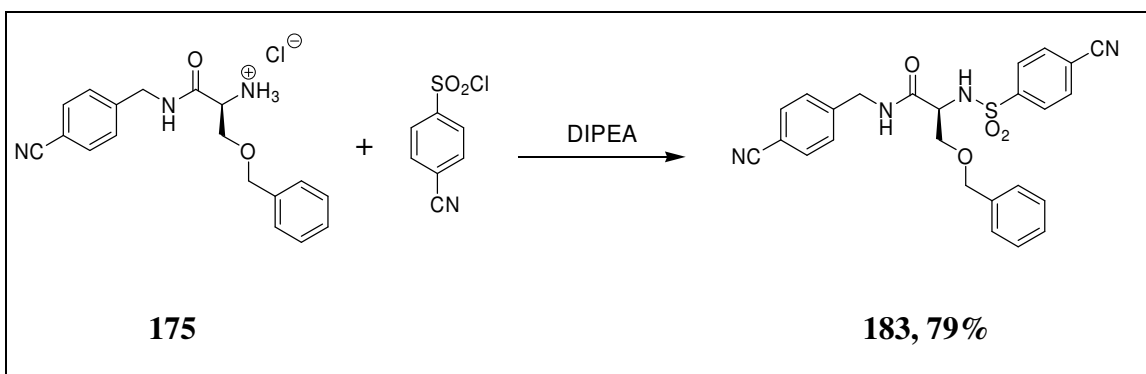
$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.70, 2.87$ (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 2H, 3-H), 4.05 (m, 1H, 2-H), 4.10, 4.17 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 2H, NCH_2), 7.09-7.11, 7.14-7.17 (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.70, 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, 2''-H, 3'-H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3''-H), 8.58 (s, 1H, SO_2NH), 8.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH)



¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.71, 2.87 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 4.03-4.06 (m, 1H, 2-H), 4.11, 4.18 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 6.3 Hz, 2H, NCH₂), 7.10-7.12, 7.14-7.17 (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.70, 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, 2''-H, 3'-H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3''-H), 8.58 (s, 1H, SO₂NH), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CONH)

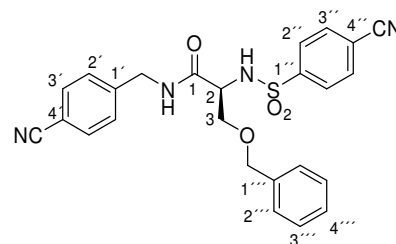
APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 38.6 (C-3), 41.7 (NCH₂), 58.0 (C-2), 109.7 (C-4'), 114.5 (C-4''), 117.9, 119.0 (CN), 126.6 (C-4'''), 127.1, 127.9, 128.2, 129.4 (C-2', C-2'', C-2''', C-3'''), 132.2 (C-3'), 133.0 (C-3''), 136.8 (C-1'''), 144.8 (C-1'), 145.3 (C-1''), 170.3 (C-1)

(S)-3-(Benzyloxy)-N-(4-cyanobenzyl)-2-(4-cyanophenylsulfonamido)-propanamid (183)



Das Produkt **183** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **175** (1.04 g, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 79% erhalten.

183 $C_{25}H_{22}N_4O_4S$,
 $M = 474.53 \text{ g/mol}$



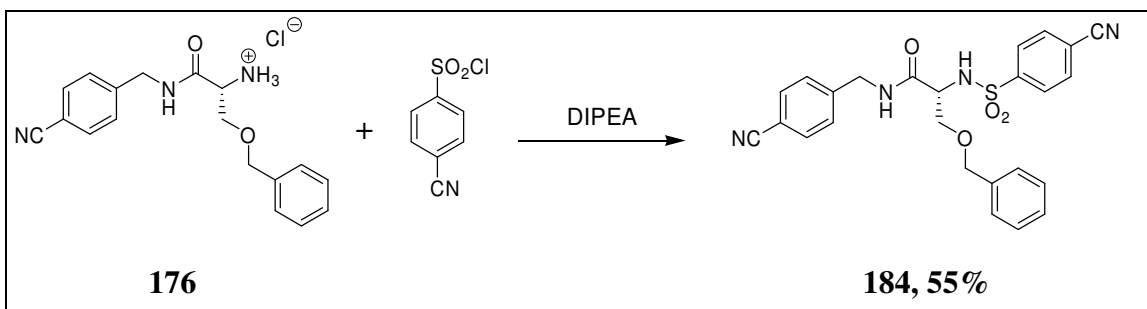
Ausbeute 1.13 g, 2.38 mmol, 79%

Schmelzpunkt 194-196 °C

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 3.47, 3.51$ (dd, $J = 9.8 \text{ Hz}, J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 4.08 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), $4.20, 4.26$ (dd, $J = 16.1 \text{ Hz}, J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, OCH₂), 4.37 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 2H, NCH₂), $7.16-7.18, 7.28-7.32$ (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.65 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), $7.94-7.95$ (m, 4H, 2''-H, 3''-H), 8.58 (s, 1H, SO₂NH), 8.65 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, CONH)

APT- ^{13}C $\delta = 41.9$ (NCH₂), 56.2 (C-2), 70.1 (C-3), 72.2 (OCH₂), 109.6 (C-4'), 114.8 (C-4''), $117.9, 118.9$ (CN), $127.4, 127.6, 127.6, 127.9, 128.3$ (C-2', C-2'', C-2''', C-3''', C-4'''), 132.2 (C-3'), 133.1 (C-3''), 137.9 (C-1'''), 144.9 (C-1'), 145.4 (C-1''), 168.9 (C-1)

(R)-3-(Benzyloxy)-N-(4-cyanobenzyl)-2-(4-cyanophenylsulfonamido)-propanamid (184)



Das Produkt **184** wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AV10 unter Verwendung des Amins **176** (1.04 g, 3 mmol, 1 eq) mit einer Ausbeute von 55% erhalten.

184 C₂₅H₂₂N₄O₄S,
M = 474.53 g/mol

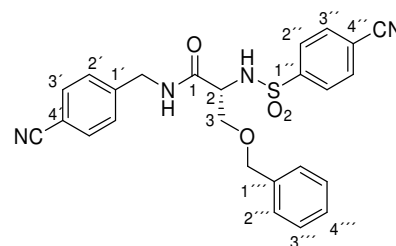
Ausbeute 780 mg, 1.64 mmol, 55%

Schmelzpunkt 193-194 °C

EA ber.: C: 63.28% H: 4.67% N: 11.81%

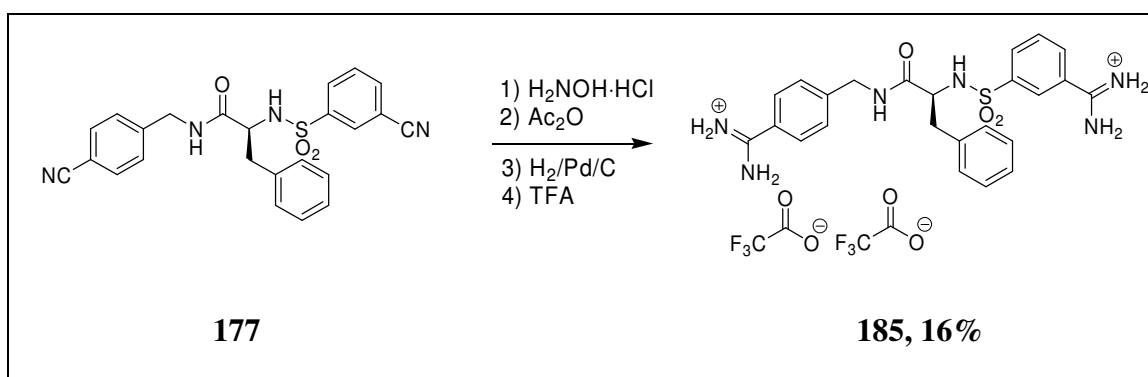
gef.: C: 63.61% H: 4.80% N: 11.51%

¹H NMR δ = 3.47, 3.51 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.3 Hz, 2H, 3-H), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz,
(DMSO-*d*₆) 1H, 2-H), 4.20, 4.26 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.36 (d,
J = 4.1 Hz, 2H, NCH₂), 7.16-7.18, 7.28-7.32 (m, 7H, 2'-H, 2'''-H, 3'''-
H, 4'''-H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3'-H), 7.94-7.95 (m, 4H, 2''-H, 3''-
H), 8.57 (s, 1H, SO₂NH), 8.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CONH)



APT-¹³C $\delta = 41.9$ (NCH₂), 56.2 (C-2), 70.1 (C-3), 72.2 (OCH₂), 109.7 (C-4'),
(DMSO-*d*₆) 114.8 (C-4''), 117.9, 118.9 (CN), 127.4, 127.6, 127.6, 127.9, 128.3 (C-
 2', C-2'', C-2''', C-3''', C-4'''), 132.2 (C-3'), 133.1 (C-3''), 137.9 (C-
 1'''), 144.9 (C-1'), 145.3 (C-1''), 168.9 (C-1)

**(S)-3-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)sulfa-
 moyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (185)**

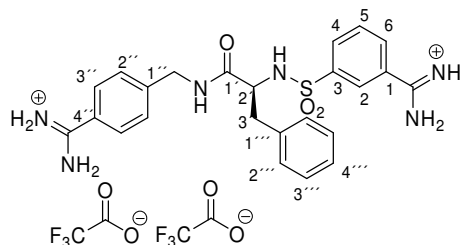


Analog zur AV11 (Methode B) wurde das Produkt **185** unter Verwendung des Dinitrils **177** (1.02 mg, 2.30 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (1.28 g, 18.36 mmol, 8 eq), DIPEA (2.37 g, 18.36 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (2.81 g, 27.54 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 16% erhalten.

185 C₂₈H₂₈F₆N₆O₇ × 2.4 H₂O,
 M_{Net} = 706.61 g/mol

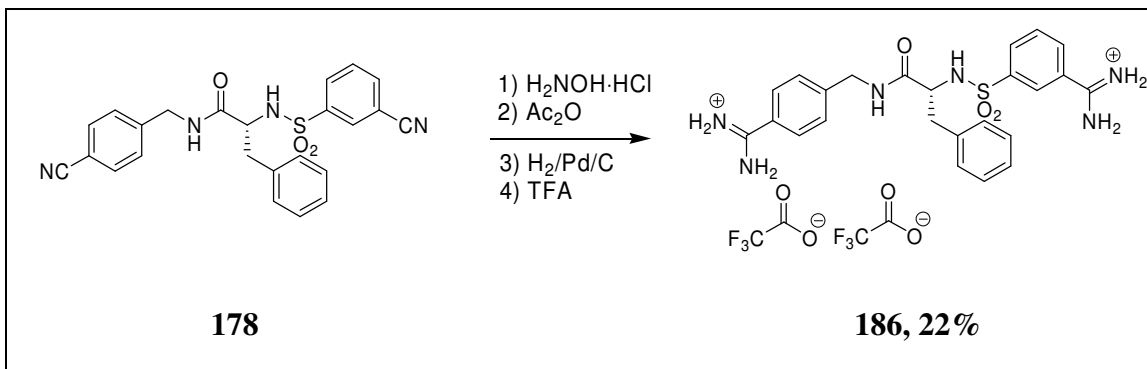
Ausbeute 233 mg, 311 μmol, 16%

Schmelzpunkt 225-231 °C



LC/DAD^d	220-400 nm, $\tau_R = 10.78$ min, 99%
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 479.3 [M+H] ⁺
EA	ber.: C: 44.85% H: 4.41% N: 11.21% gef.: C: 45.10% H: 4.28% N: 10.89%
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 2.70, 2.89$ (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 2H, 3'-H), 4.00-4.07 (m, 2H, 2'-H, NCH ₂), 4.20 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, NCH ₂), 7.09-7.10, 7.15-7.17 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2''-H), 7.66 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3''-H), 7.84-7.86 (m, 1H, 6-H), 7.94-7.96 (m, 1H, 4-H), 8.00 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 8.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, SO ₂ NH), 8.57 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH), 9.07, 9.24, 9.31, 9.43 (s, 8H, NH ₂)
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 38.4$ (C-3'), 41.7 (NCH ₂), 58.1 (C-2'), 117.2 (q, $J = 279.0$ Hz, CO ₂ CF ₃), 126.2 (C-2), 126.6 (C-4'), 126.7 (C-4''), 127.2 (C-3'), 128.1, 128.2 (C-2'', C-2'''), 128.9(C-1), 129.3 (C-3'''), 129.9, 131.2, 131.8 (C-4, C-5, C-6), 136.8 (C-1'''), 141.9 (C-3), 145.3 (C-1'), 158.8 (q, $J = 31.0$ Hz, CO ₂ CF ₃), 164.9, 165.5 (N=C-N), 170.4 (C-1')

(R)-3-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)sulfa-
moyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (186)



Analog zur AV11 (Methode B) wurde das Produkt **186** unter Verwendung des Dinitrils **178** (1.02 mg, 2.30 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (1.28 g, 18.36 mmol, 8 eq), DIPEA (2.37 g, 18.36 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (2.81 g, 27.54 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 22% erhalten.

186 $C_{28}H_{28}F_6N_6O_7 \times 1.2 H_2O$,
 $M_{Net} = 706.61 \text{ g/mol}$

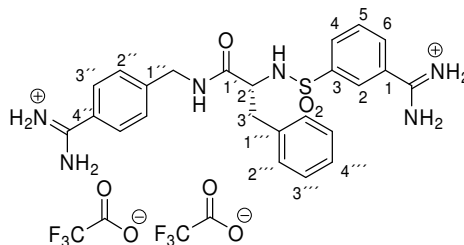
Ausbeute 375 mg, 515 μmol , 22%

Schmelzpunkt 235-237 °C

LC/DAD^d 220-400 nm, $\tau_R = 9.81 \text{ min}$, 99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 479.3 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 46.18% H: 4.21% N: 11.54%
 gef.: C: 46.02% H: 4.30% N: 11.23%

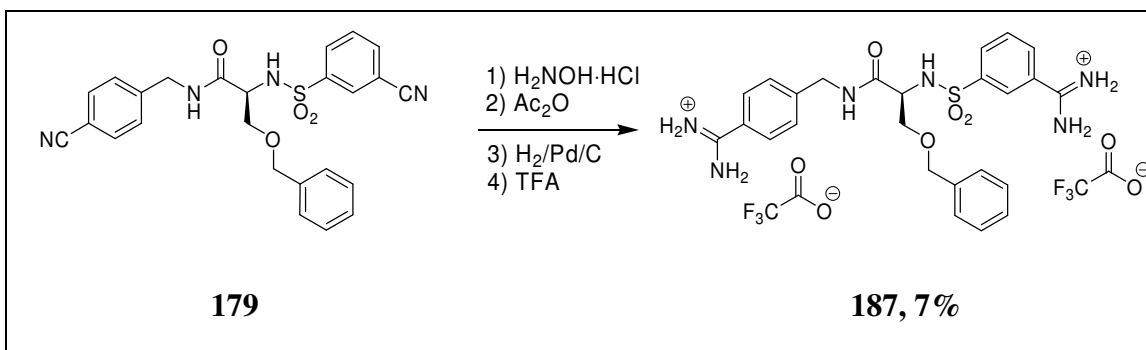


¹H NMR δ = 2.67-2.72, 2.86-2.90 (m, 2H, 3'-H), 4.01-4.06 (m, 2H, 2'-H, NCH₂),
(DMSO-*d*₆) 4.21 (dd, J = 16.1 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, NCH₂), 7.08-7.11, 7.15-7.17 (m,
5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2''-H), 7.66 (dd, J
= 7.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3''-H), 7.83-
7.86 (m, 1H, 6-H), 7.93-7.95 (m, 1H, 4-H), 7.99 (dd, J = 1.6 Hz, J = 1.6
Hz, 1H, 2-H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H, SO₂NH), 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H,
CONH), 9.07, 9.24, 9.31, 9.43 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C δ = 38.5 (C-3'), 41.8 (NCH₂), 58.1 (C-2'), 126.2 (C-2), 126.6 (C-4'),
(DMSO-*d*₆) 126.8 (C-4'''), 127.3 (C-3'''), 128.1, 128.3 (C-2'', C-2'''), 129.0 (C-1),
129.4 (C-3'''), 130.0, 131.3, 131.9 (C-4, C-5, C-6), 136.8 (C-1'''),
141.9 (C-3), 145.4 (C-1'), 158.7 (q, J = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 165.0,
165.5 (N=C-N), 170.4 (C-1')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

(S)-3-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-3-benzyloxy-1-oxopropan-2-yl)-sulfamoyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (187)

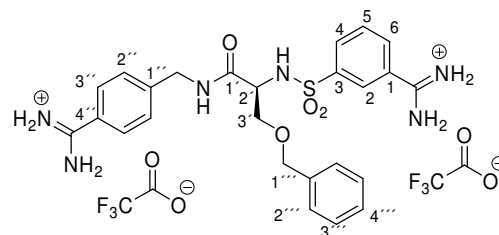


Analog zur AVII (Methode B) wurde das Produkt **187** unter Verwendung des Dinitrils **179** (420 mg, 885 μmol , 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (492 mg, 7.08 mmol, 8 eq), DIPEA (915 mg, 7.08 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.08 g, 10.62 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 7% erhalten.

187 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_8\text{S}\times 2.4 \text{ H}_2\text{O}$,

$M_{\text{Net}} = 736.64 \text{ g/mol}$

Ausbeute 45 mg, 58 μmol , 7%



Schmelzpunkt 207-210 °C

LC/DAD^d 220-400 nm, $\tau_{\text{R}} = 8.75 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 509.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 44.66% H: 4.50% N: 10.78%

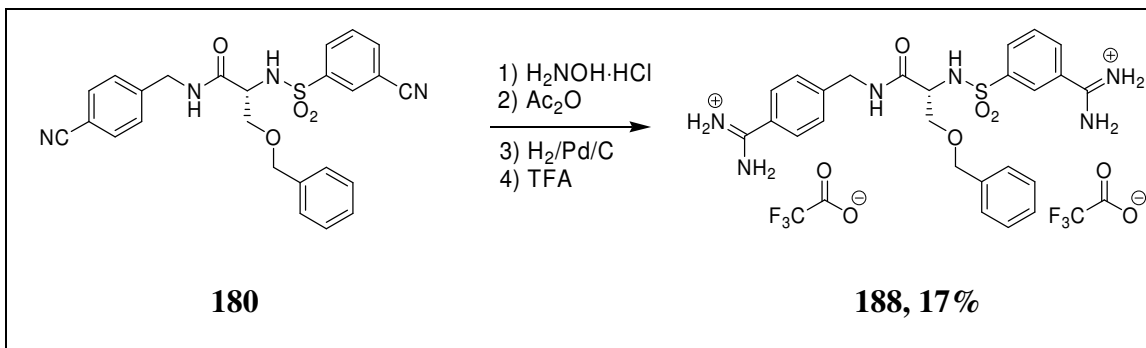
gef.: C: 44.29% H: 4.10% N: 10.84%

¹H NMR δ = 3.44-3.53 (m, 2H, 3'-H), 4.09 (dt, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, 2'-H),
(DMSO-*d*₆) 4.17, 4.30 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H, OCH₂), 4.35 (d, *J* = 7.6 Hz,
 2H, NCH₂), 7.22-7.24, 7.27-7.35 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.39
 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2''-H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3''-H), 7.77 (dd, *J* =
 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.02-8.04 (m, 1H, 6-H), 8.14-8.16 (m,
 1H, 4-H), 8.24 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 8.48 (d, *J* = 8.5
 Hz, 1H, SO₂NH), 8.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, CONH), 9.50, 9.54 (s, 8H,
 NH₂)

APT-¹³C δ = 41.9 (NCH₂), 56.3 (C-2'), 69.9 (C-3'), 72.2 (OCH₂), 126.5 (C-2),
(DMSO-*d*₆) 126.6 (C-4'), 127.3 (C-3''), 127.6 (C-3'''), 128.1, 128.3 (C-2'', C-
 2'''), 129.1 (C-1), 130.1, 131.5, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 137.9 (C-1'''),
 141.9 (C-3), 145.5 (C-1'), 145.8 (C-4), 158.7 (q, *J* = 31.0 Hz,
CO₂CF₃), 165.0, 165.6 (N=C-N), 169.0 (C-1')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

(R)-3-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-3-benzyloxy-1-oxopropan-2-yl)-sulfamoyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (188)

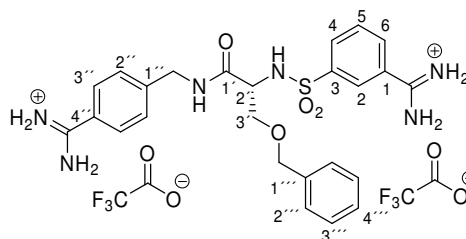


Analog zur AVII (Methode B) wurde das Produkt **188** unter Verwendung des Dinitrils **180** (270 mg, 569 μmol , 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (316 mg, 4.55 mmol, 8 eq), DIPEA (588 mg, 4.55 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (697 mg, 6.83 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 17% erhalten.

188 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_8\text{S}\times 2.7 \text{H}_2\text{O}$,

$M_{\text{Net}} = 736.64 \text{ g/mol}$

Ausbeute 80mg, 102 μmol , 17%



Schmelzpunkt 204-205 °C

LC/DAD^d 220-400 nm, $\tau_R = 10.78 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 509.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ber.: C: 44.35% H: 4.54% N: 10.70%

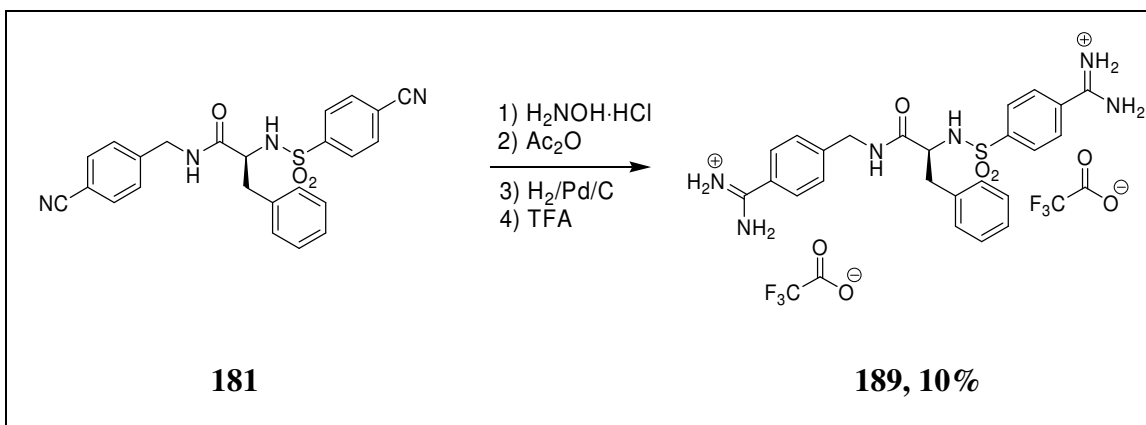
gef.: C: 44.23% H: 4.29% N: 10.85%

¹H NMR δ = 3.44-3.51 (m, 2H, 3'-H), 4.07 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, 2'-H), 4.17, 4.29
(DMSO-*d*₆) (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H, OCH₂), 4.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H,
 NCH₂), 7.20-7.22, 7.25-7.33 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.38 (d, *J*
 = 8.6 Hz, 2H, 2''-H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3''-H), 7.75 (dd, *J* = 7.9
 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.99-8.01 (m, 1H, 6-H), 8.12-8.15 (m, 1H, 4-
 H), 8.21 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 8.46 (s, 1H, SO₂NH),
 8.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, CONH), 9.29 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C δ = 41.9 (NCH₂), 56.3 (C-2'), 69.9 (C-3'), 72.2 (OCH₂), 126.5 (C-2),
(DMSO-*d*₆) 126.6 (C-4'), 127.3 (C-3''), 127.6 (C-3'''), 128.1, 128.3 (C-2'', C-
 2'''), 129.1 (C-1), 130.1, 131.5, 132.1 (C-4, C-5, C-6), 137.9 (C-1'''),
 141.9 (C-3), 145.5 (C-1'), 145.8 (C-4), 158.7 (q, *J* = 31.0 Hz,
CO₂CF₃), 165.0, 165.6 (N=C-N), 169.0 (C-1')

CF₃ konnte nicht detektiert werden.

(S)-4-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)sulfa-
moyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (189)



Analog zur AVII (Methode B) wurde das Produkt **189** unter Verwendung des Dinitrils **181** (1.32 g, 2.97 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (1.65 g, 23.76 mmol, 8 eq), DIPEA (3.07 g, 23.76 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (3.64 g, 35.63 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 10% erhalten.

189 $C_{28}H_{28}F_6N_6O_7S \times 2.9 H_2O$,

$M_{Net} = 706.61 \text{ g/mol}$

Ausbeute 232 mg, 306 μmol , 10%

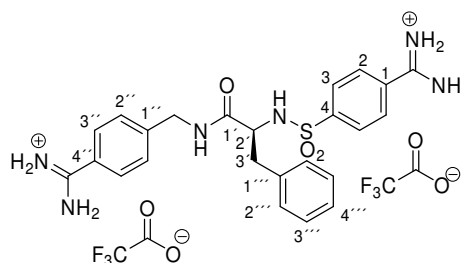
Schmelzpunkt 256-259 °C

LC/DAD^d 220-400 nm, $\tau_R = 10.37 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 479.3 $[M+H]^+$

EA ber.: C: 44.32% H: 4.49% N: 11.07%

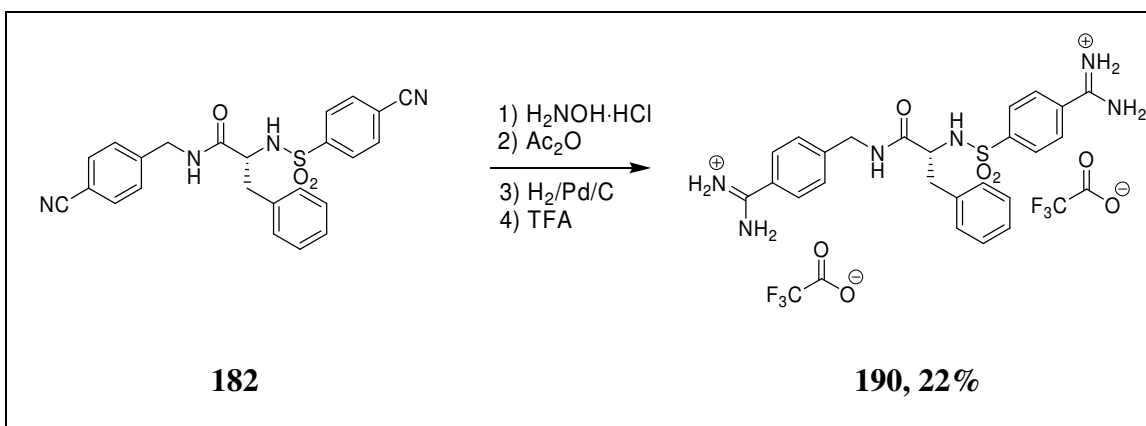
gef.: C: 44.69% H: 4.45% N: 10.74%



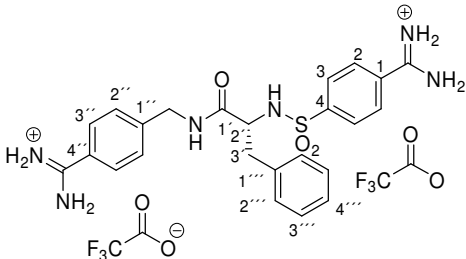
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 2.66-2.72, 2.86-2.89 (m, 2H, 3'-H), 4.08-4.14 (m, 2H, 2'-H, NCH₂), 4.24 (dd, J = 16.1 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, NCH₂), 7.09-7.11, 7.17-7.18 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2''-H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3''-H), 7.75, 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H, SO₂NH), 8.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CONH), 9.05, 9.23, 9.32, 9.43 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 38.5 (C-3'), 41.7 (NCH₂), 58.2 (C-2'), 117.4 (q, J = 297.9 Hz, CO₂CF₃), 126.6 (C-4''), 126.7 (C-4'''), 126.7 (C-2), 127.3 (C-3''), 128.2, 128.4 (C-2'', C-2'''), 128.9 (C-3), 129.4 (C-3'''), 131.5 (C-1), 136.8 (C-1'''), 145.5 (C-1''), 145.9 (C-4), 158.7 (q, J = 31.0 Hz, CO₂CF₃), 164.9, 165.5 (N=C-N), 170.4 (C-1')

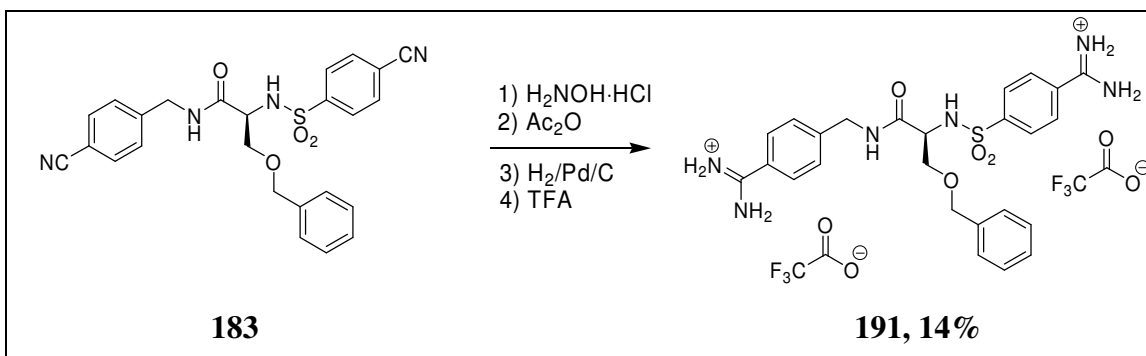
(R)-4-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)sulfa-moyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (190)



Analog zur AVII (Methode B) wurde das Produkt **190** unter Verwendung des Dinitrils **182** (850 mg, 1.91 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (1.06 g, 15.30 mmol, 8 eq), DIPEA (1.98 g, 15.30 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (2.34 g, 22.95 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 22% erhalten.

190	$C_{28}H_{28}F_6N_6O_7S \times 2.2 H_2O$, $M_{Net} = 706.61 \text{ g/mol}$	
Ausbeute	318 mg, 426 μmol , 22%	
Schmelzpunkt	255-257 °C	
LC/DAD^d	220-400 nm, $\tau_R = 10.56 \text{ min}$, >99%	
LC/MS (ESI)	m/z (pos.): 479.3 $[M+H]^+$	
EA	ber.: C: 45.06% H: 4.38% N: 11.26% gef.: C: 45.43% H: 4.56% N: 10.91%	
¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 2.68, 2.84$ (dd, $J = 13.6 \text{ Hz}$, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 4.06-4.13 (m, 2H, 2'-H, NCH ₂), 4.24 (dd, $J = 16.1 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, NCH ₂), 7.09-7.11, 7.16-7.18 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.20 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.69 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.75, 7.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 8.56 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, SO ₂ NH), 8.64 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 9.02, 9.23, 9.29, 9.42 (s, 8H, NH ₂)	
APT-¹³C (DMSO-<i>d</i>₆)	$\delta = 38.4$ (C-3'), 41.7 (NCH ₂), 58.2 (C-2'), 126.5 (C-4''), 126.7 (C-4'''), 126.7 (C-2), 127.3 (C-3''), 128.1, 128.4 (C-2'', C-2'''), 128.9 (C-3), 129.4 (C-3'''), 131.5 (C-1), 136.8 (C-1''), 145.5 (C-1'), 145.9 (C-4), 158.7 (q, $J = 31.9 \text{ Hz}$, C=O ₂ CF ₃), 164.9, 165.5 (N=C-N), 170.4 (C-1')	<i>CF₃ konnte nicht detektiert werden.</i>

(S)-4-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-3-benzyloxy-1-oxopropan-2-yl)-sulfamoyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (191)

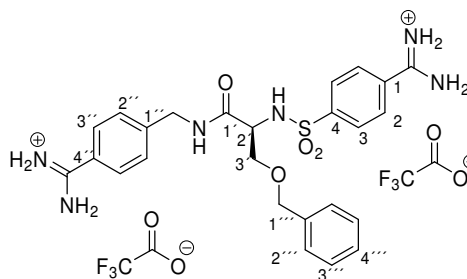


Analog zur AV11 (Methode B) wurde das Produkt **191** unter Verwendung des Dinitrils **183** (1.02 g, 2.15 mmol, 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (1.19 g, 17.20 mmol, 8 eq), DIPEA (2.22 g, 17.20 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (2.63 g, 25.79 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 14% erhalten.

191 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_8\text{S}\times 2.5 \text{H}_2\text{O}$,

$M_{\text{Net}} = 736.64 \text{ g/mol}$

Ausbeute 232 mg, 298 μmol , 14%



Schmelzpunkt 243-244 °C

LC/DAD^d 220-400 nm, $\tau_R = 8.82 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 509.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

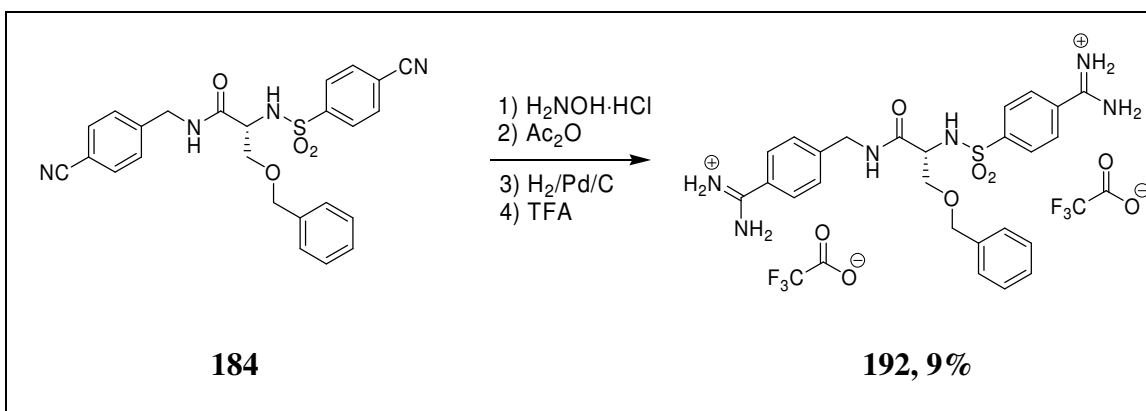
EA ber.: C: 44.56% H: 4.51% N: 10.75%

gef.: C: 44.46% H: 4.26% N: 10.96%

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 3.46, 3.50$ (dd, $J = 9.8$ Hz, 6.0 Hz, 2H , $3'\text{-H}$), 4.10 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H , $2'\text{-H}$), $4.23, 4.33$ (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H , OCH_2), $4.33\text{-}4.35$ (m, 2H , NCH_2), $7.19\text{-}7.21, 7.25\text{-}7.32$ (m, 5H , $2'''\text{-H}$, $3'''\text{-H}$, $4'''\text{-H}$), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H , $2''\text{-H}$), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H , $3''\text{-H}$), $7.92, 8.00$ (d, $J = 8.5$ Hz, 4H , 2-H , 3-H), 8.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H , SO_2NH), 8.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H , CONH), $9.21, 9.23, 9.46, 9.50$ (s, 8H , NH_2)

APT- ^{13}C $\delta = 41.9$ (NCH_2), 56.4 ($\text{C-}2'$), 69.9 ($\text{C-}3'$), 72.2 (OCH_2), 117.3 (q, $J = 197.9$ Hz, CO_2CF_3), 126.6 ($\text{C-}4''$), 127.0 ($\text{C-}2$), 127.3 ($\text{C-}3''$), 127.6 ($\text{C-}3'''$), $128.1, 128.3$ ($\text{C-}2''$, $\text{C-}2'''$), 129.0 ($\text{C-}3$), 131.7 ($\text{C-}1$), 137.9 ($\text{C-}1'''$), 145.5 ($\text{C-}1''$), 145.8 ($\text{C-}4$), 158.7 (q, $J = 31.0$ Hz, CO_2CF_3), $164.9, 165.6$ (N=C-N), 169.0 ($\text{C-}1'$)

(R)-4-(N-(1-(4-Amidiniobenzylamino)-3-benzyloxy-1-oxopropan-2-yl)-sulfamoyl)benzamidinium-bis-trifluoracetat (192)

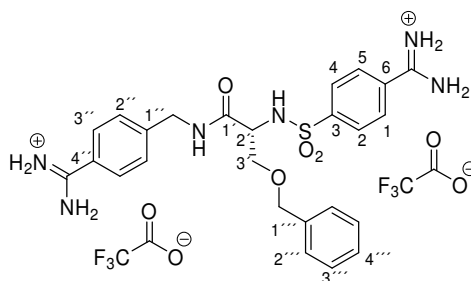


Analog zur AVII (Methode B) wurde das Produkt **192** unter Verwendung des Dinitrils **184** (460 mg, 969 μmol , 1 eq), Hydroxylamin-hydrochlorid (539 mg, 7.76 mmol, 8 eq), DIPEA (1.00 g, 7.76 mmol, 8 eq) und Acetanhydrid (1.19 g, 11.63 mmol, 12 eq) mit einer Ausbeute von 9% erhalten.

192 $C_{29}H_{30}F_6N_6O_8S \times 2.3 H_2O$,

$M_{Net} = 736.64 \text{ g/mol}$

Ausbeute 69 mg, 89 μmol , 9%



Schmelzpunkt 245-249 °C

LC/DAD^d 220-400 nm, $\tau_R = 10.48 \text{ min}$, >99%

LC/MS (ESI) m/z (pos.): 509.4 $[M+H]^+$

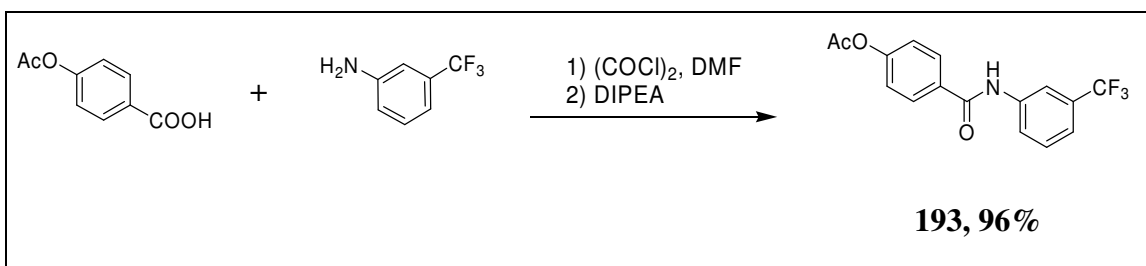
EA ber.: C: 44.77% H: 4.48% N: 10.80%

gef.: C: 44.57% H: 4.18% N: 10.91%

¹H NMR $\delta = 3.46, 3.48$ (dd, $J = 10.1 \text{ Hz}, 6.3 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H), 4.10 (dd, 8.2 Hz, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 4.23, 4.32 (dd, $J = 16.1 \text{ Hz}, J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, OCH₂), 4.33-4.35 (m, 2H, NCH₂), 7.19-7.21, 7.26-7.32 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 7.40 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2''-H), 7.69 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H), 7.92, 7.99 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H, 2-H, 3-H), 8.55 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, SO₂NH), 8.72 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, CONH), 9.20, 9.23, 9.46, 9.49 (s, 8H, NH₂)

APT-¹³C $\delta = 41.9$ (NCH₂), 56.4 (C-2'), 69.9 (C-3'), 72.2 (OCH₂), 126.6 (C-4'), 127.0 (C-2), 127.3 (C-3''), 127.6 (C-3'''), 128.1, 128.3 (C-2'', C-2'''), 129.0 (C-3), 131.7 (C-1), 137.9 (C-1'''), 145.5 (C-1'), 145.8 (C-4), 158.7 (q, $J = 31.0 \text{ Hz}$, CO₂CF₃), 164.9, 165.6 (N=C-N), 169.0 (C-1')

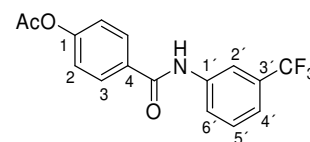
CF₃ konnte nicht detektiert werden.

Essigsäure-(4-(3-(trifluormethyl)phenylcarbamoyl)phenyl)ester (193)

In absolutiertem DCM (100 mL) wurden 4-Acetoxybenzoesäure (901 mg, 5 mmol, 1 eq), Oxalylchlorid (1 mL, 1.48 g, 11.7 mmol, 2.3 eq) und einige Tropfen DMF bei Raumtemperatur gerührt bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt, in absolutiertem DCM (30 mL) aufgenommen, durch Filtration von Schwebstoffen befreit und nach Zugabe von DIPEA (646 mg, 5 mmol, 1 eq) und 3-Aminobenzotrifluorid (806 mg, 5 mmol, 1 eq) zwei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde danach mit KHSO_4 (50 mL), NaHCO_3 (50 mL) und NaCl (50 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **193** nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 4:1) Ausbeute von 96% erhalten.

193 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$, $M = 323.27 \text{ g/mol}$

Ausbeute 1.55g, 4.8 mmol, 96%

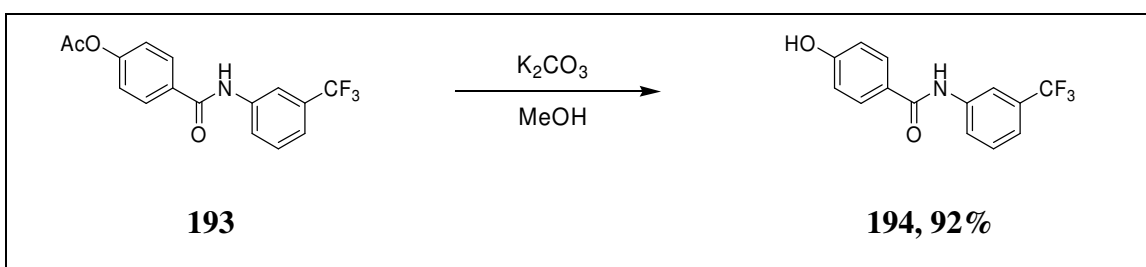


Schmelzpunkt 143-145 °C

$^1\text{H NMR}$ $\delta = 2.30$ (s, 3H, CH_3), 7.31 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, 2-H), 7.44-7.45 (m, 1H, 4'-H), 7.59 (dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 8.02 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 3-H), 8.04 (s, 1H, 6'-H), 8.24 (s, 1H, 2'-H), 10.54 (s, 1H, NH)

APT-¹³C $\delta = 21.0$ (CH₃), 116.5 (q, $J = 3.7$ Hz, C-2'), 120.1 (q, $J = 3.7$ Hz, C-4'),
(DMSO-*d*₆) 122.1 (C-2), 123.9 (C-6'), 124.3 (q, $J = 270.6$ Hz, CF₃), 129.4 (C-3),
 129.4 (q, $J = 61.0$ Hz, C-3'), 130.0 (C-5'), 132.1 (C-4), 140.1 (C-1'),
 153.3 (C-1), 165.3 (CONH), 169.1 (CO₂)

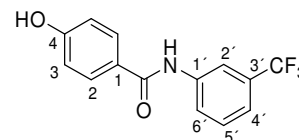
4-Hydroxy-N-(3-(trifluormethyl)phenyl)benzamid (194)



In absolutiertem MeOH (20 mL) wurde **193** (1.85 g, 5.7 mmol, 1 eq) und K₂CO₃ (73 mg, 0.6 mmol, 0.1 eq) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in KHSO₄ (50 mL) aufgenommen und das Produkt **194** wurde nach Extraktion mit EE (3×50 mL), anschließender Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösungsmittels mit einer Ausbeute von 92% erhalten.

194 C₁₄H₁₀F₃NO₂, M = 281.23 g/mol

Ausbeute 1.48g, 5.3 mmol, 92%



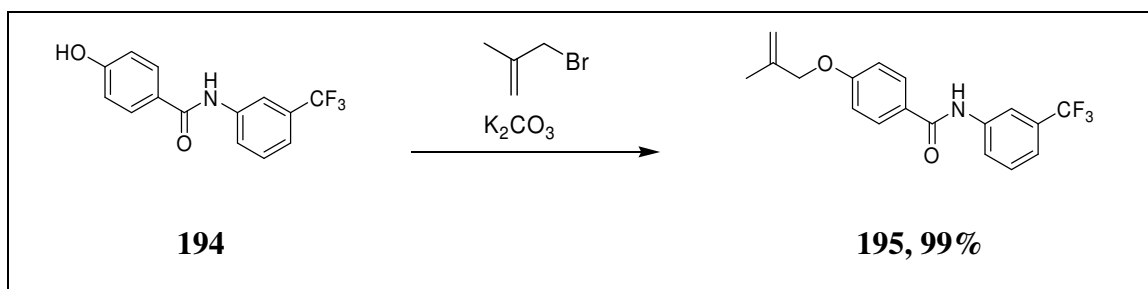
Schmelzpunkt 175-180 °C

EA ber.: C: 59.79% H: 3.58% N: 4.98%
 gef.: C: 59.47% H: 3.59% N: 4.99%

¹H NMR $\delta = 6.88$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.56 (DMSO-*d*₆) (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2-H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6'-H), 8.23 (s, 1H, 2'-H), 10.13 (s, 1H, OH), 10.25 (s, 1H, NH)

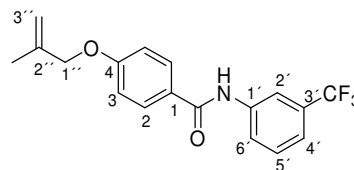
APT-¹³C $\delta = 115.2$ (C-3), 116.4 (q, $J = 4.6$ Hz, C-2'), 119.6 (q, $J = 3.6$ Hz, C-4'), (DMSO-*d*₆) 123.8 (C-6'), 124.4 (q, $J = 270.6$ Hz, CF₃), 125.0 (C-1), 129.5 (q, $J = 31.9$ Hz, C-3'), 129.9 (C-5), 130.0 (C-2), 140.5 (C-1'), 161.0 (C-4), 165.6 (CO)

4-(2-Methylallyloxy)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamid (194)



Eine Mischung aus **194** (1.36 g, 4.8 mmol, 1 eq), 3-Brom-2-methylpropen (937 mg, 6.9 mmol, 1.4 eq) und K₂CO₃ (821 mg, 6.4 mmol, 1.3 eq) wurde in absolutiertem Aceton (60 mL) vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in EE (150 mL) aufgenommen, mit 2N NaOH (50 mL) gewaschen und die organische Phase wurde schließlich über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt **195** konnte nach Verdampfung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer in hoher Reinheit erhalten werden.

195 $C_{18}H_{16}F_3NO_2$, $M = 335.32$ g/mol

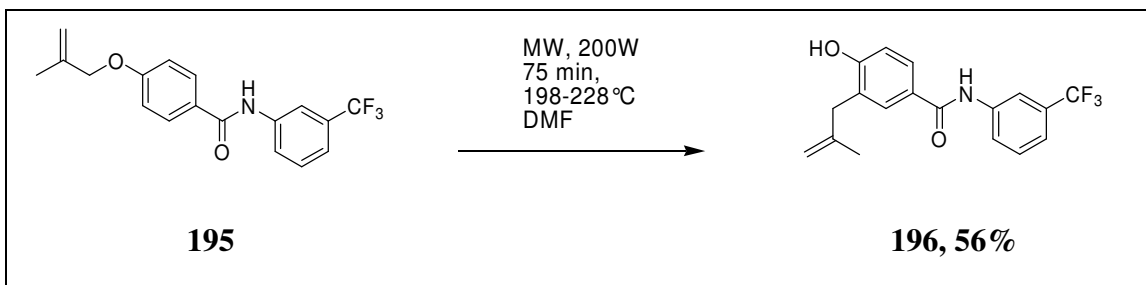


Ausbeute 1.6 g, 4.8 mmol, 99%

Schmelzpunkt 67-70 °C

1H NMR $\delta = 1.78$ (s, 3H, CH_3), 4.97 (s, 2H, 1''-H), 4.97, 5.07 (s, 2H, 3''-H),
(DMSO- d_6) 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H), 7.40-7.42 (m, 1H, 4'-H), 7.57 (dd, $J = 7.9$
 Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 2-H), 8.03 (d, $J =$
 8.8 Hz, 1H, 6'-H), 8.23 (s, 1H, 2'-H), 10.4 (s, 1H, NH)

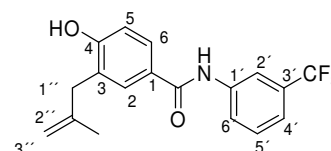
APT- ^{13}C $\delta = 19.3$ (CH_3), 71.2 (C-1''), 112.7 (C-3'), 114.6 (C-3), 116.4 (q, $J =$
(DMSO- d_6) 3.7 Hz, C-2'), 119.8 (q, $J = 3.7$ Hz, C-4'), 123.8 (C-6'), 124.3 (q, $J =$
 270.5 Hz, CF_3), 126.7 (C-1), 129.5 (q, $J = 31.0$ Hz, C-3'), 129.8 (C-2),
 129.9 (C-5'), 140.3, 140.6 (C-1', C-2'), 161.3 (C-4), 165.4 (CO)

4-Hydroxy-3-(2-methylallyl)-N-(3-(trifluormethyl)phenyl)benzamid**(196)**

Die Claisen-Umlagerung wurde in der Mikrowelle (200 W, 198-228 °C, 75 min) in trockenem DMF (8 mL) unter Rühren durchgeführt. Das umgelagerte Produkt **196** konnte nach Verdampfung des Lösungsmittels aus **195** (1.2 g, 3.6 mmol, 1 eq) nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/EE = 3:1) mit einer Ausbeute von 56% erhalten werden.

196 $C_{18}H_{16}F_3NO_2$, M = 335.32 g/mol

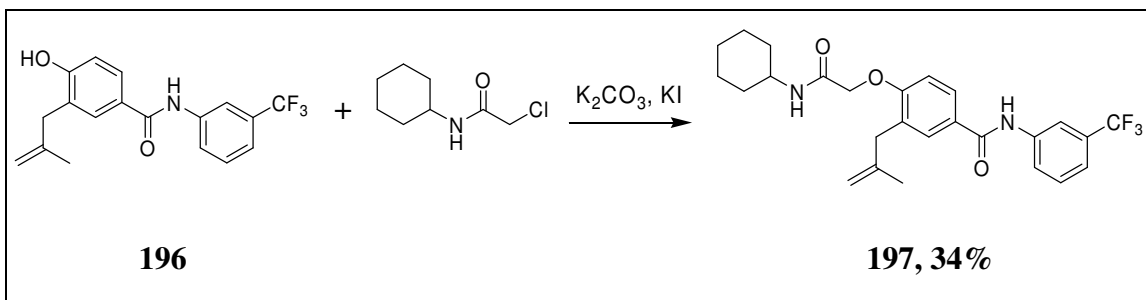
Ausbeute 670 mg, 2.0 mmol, 56%



1H NMR δ = 1.69 (s, 3H, CH₃), 4.61-4.62, 4.76-4.77 (m, 2H, 3''-H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.56 (dd, J = 8.0 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.72-7.76 (m, 2H, 2-H, 6-H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 6'-H), 8.21 (s, 1H, 2'-H), 10.05 (s, 1H, OH), 10.22 (s, 1H, NH),
1''-H konnte nicht detektiert werden.

APT- ^{13}C δ = 22.4 (CH₃), 37.3 (C-1''), 111.5 (C-3''), 114.7 (C-5), 116.4 (q, J = 4.6 Hz, C-2'), 119.6 (q, J = 3.7 Hz, C-4'), 123.8 (C-6'), 124.4 (q, J = 270.6 Hz, CF₃), 124.8, 125.8 (C-1, C-3), 129.4 (q, J = 31.0 Hz, C-3'), 129.8 (C-5'), 130.7 (C-2), 140.4 (C-1'), 144.2 (C-2'), 159.0 (C-4), 165.7 (CO)

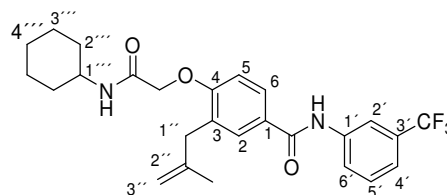
4-(2-(Cyclohexylamino)-2-oxoethoxy)-3-(2-methylallyl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamid (197)



Das Phenol-Derivat **196** (670 mg, 2.0 mmol, 1 eq) wurde in 20 h mit 2-Chlor-*N*-cyclohexylessigsäureamid (351 mg, 2.0 mmol, 1 eq) mit K_2CO_3 (308 mg, 2.4 mmol, 1.2 eq) and KI (664 mg, 4.0 mmol, 2 eq) in getrocknetem Aceton (60 mL) bei 56 °C alkyliert. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde 2N NaOH (30 mL) zugegeben und die Mischung mit EE (4×50 mL) extrahiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (PE:EE = 2:1) gereinigt und anschließend aus EE umkristallisiert.

197 $C_{26}H_{29}F_3N_2O_3$, M = 474.52 g/mol

Ausbeute 320 mg, 0.7 mmol, 34%



Schmelzpunkt 181-183 °C

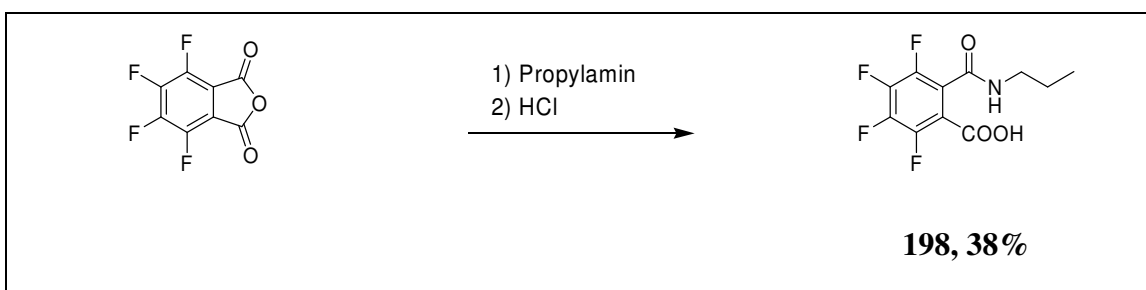
EA ber.: C: 65.81% H: 6.16% N: 5.90%

gef.: C: 65.52% H: 6.24% N: 5.93%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.12-1.31, 1.53-1.57, 1.65-1.76 (m, 10H, *c*-hex), 3.42 (s, 2H, 1''-H), 3.59-3.64 (m, 1H, *c*-hex), 4.56 (s, 2H, OCH₂), 4.63-4.64, 4.79-4.80 (m, 2H, 3''-H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 5-H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.57 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 2-H), 7.88 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, 6-H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 6'-H), 8.21 (s, 1H, 2'-H), 10.34 (s, 1H, NH)

APT-¹³C (DMSO-*d*₆) δ = 22.5 (CH₃), 24.6 (C-3'''), 25.2 (C-4'''), 32.4 (C-2'''), 37.9 (C-1'''), 47.5 (C-1'''), 67.4 (OCH₂), 111.5 (C-5), 111.7 (C-3'), 116.5 (q, *J* = 3.6 Hz, C-2'), 119.8 (q, *J* = 3.7 Hz, C-4'), 123.8 (C-6'), 124.3 (q, *J* = 271.5 Hz, CF₃), 126.8 (C-1), 127.8 (C-6), 127.9 (C-3), 129.4 (q, *J* = 31.0 Hz, C-3'), 129.9 (C-5'), 130.5 (C-2), 140.3 (C-1'), 144.1 (C-2'), 158.8 (C-4), 165.4 (CO), 166.2 (CO)

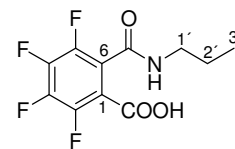
2,3,4,5-Tetrafluor-6-(propylcarbamoyl)benzoesäure (198)



Tetrafluorophthalsäureanhydrid (5 g, 22.71 mmol, 1 eq) und Isopropylamin (2.68 g, 45.42 mmol, 2 eq) wurden drei Stunden in absolutiertem Toluol (1 L) zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit PE gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in Wasser (15 mL), filtriert und die klare Lösung wurde mit Salzsäure (3 mL, 1 N) auf pH = 1 eingestellt. Das ausgefallene Produkt **198** wurde abfiltriert und mit einer Ausbeute von 38% erhalten.

198 $C_{11}H_9F_4NO_3$, $M = 279.19$ g/mol

Ausbeute 2.41 g, 8.64 mmol, 38%

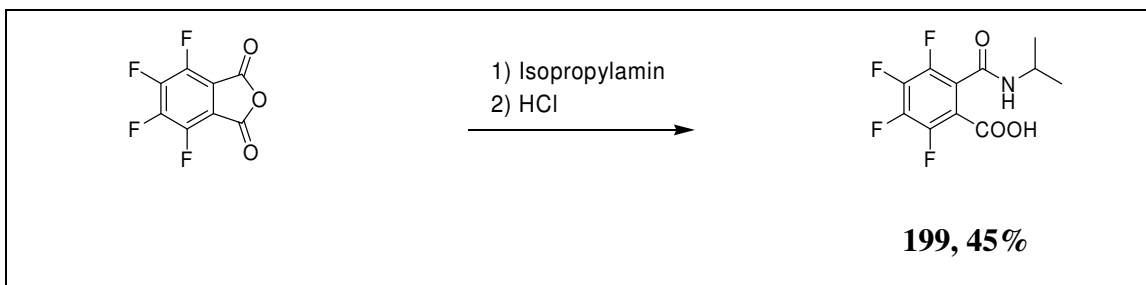


Schmelzpunkt 181-182 °C, Lit.: 132-134 °C ^[199]

¹H NMR $\delta = 0.88$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 1.46-1.50 (m, 2H, 2'-H), 3.14-3.18 (DMSO- d_6) (m, 2H, 1'-H), 8.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH)

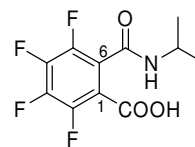
¹³C NMR $\delta = 11.4$ (C-3'), 22.1 (C-2'), 41.2 (C-1'), 118.2 (d, $J = 13.4$ Hz, C-1), 122.2 (d, $J = 18.1$ Hz, C-6), 139.1-139.3, 139.6-139.8, 141.1-141.3, 141.5-141.7 (m, 2C, CF), 143.6 (dd, $J = 245.0$ Hz, $J = 11.8$ Hz, CF), 144.8 (dd, $J = 250.7$ Hz, $J = 11.0$ Hz, CF), 160.1 (CONH), 162.6 (COOH)

2,3,4,5-Tetrafluor-6-(isopropylcarbamoyl)benzoesäure (199)



Tetrafluorophthalsäureanhydrid (5 g, 22.71 mmol, 1 eq) und Isopropylamin (2.68 g, 45.42 mmol, 2 eq) wurden drei Stunden in absolutiertem Toluol (1 L) zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit PE gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in Wasser (30 mL) gelöst, filtriert und die klare Lösung wurde mit Salzsäure (6 mL, 1 N) auf pH = 1 eingestellt. Das ausgefallene Produkt **199** wurde abfiltriert und mit einer Ausbeute von 45% erhalten.

199 $C_{11}H_9F_4NO_3$, M = 279.19 g/mol



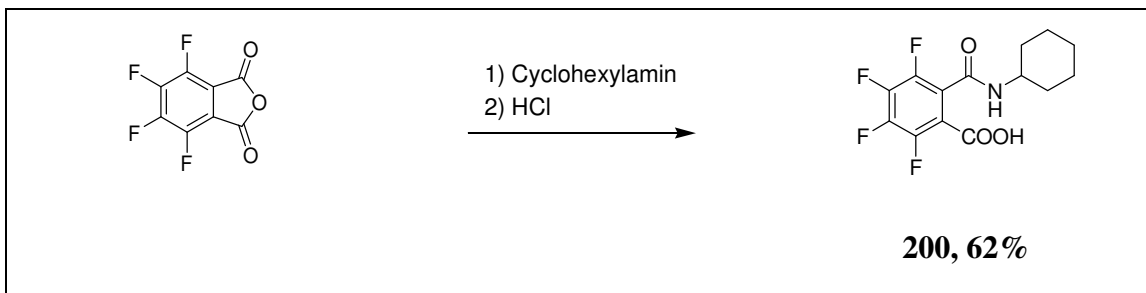
Ausbeute 2.84 g, 10.17 mmol, 45%

Schmelzpunkt 136-138 °C, Lit.: 144-146 °C ^[199]

¹H NMR δ = 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH₃), 3.94-4.05 (m, 1H, CH), 8.54 (d, J =
(DMSO-*d*₆) 7.6 Hz, 1H, NH)

COOH konnte nicht detektiert werden.

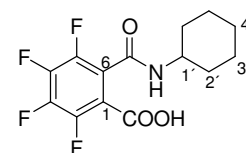
APT δ = 22.0 (CH₃), 41.5 (CH), 117.9 (d, J = 13.7 Hz, C-1), 122.5 (dd, J =
(DMSO-*d*₆) 19.1 Hz, J = 2.7 Hz, C-6), 139.1-139.3, 139.6-139.9, 141.1-141.3, ,
141.7-141.9 (m, 2C,CF), 143.6 (dd, J = 245.0 Hz, J = 10.9 Hz, CF),
144.9 (dd, J = 250.1 Hz, J = 10.9 Hz, CF), 159.2 (CONH), 162.7
(COOH)

2,3,4,5-Tetrafluor-6-(cyclohexylcarbamoyl)benzoesäure (200)

Tetrafluorphthalsäureanhydrid (5 g, 22.71 mmol, 1 eq) und Cyclohexylamin (4.50 g, 45.42 mmol, 2 eq) wurden drei Stunden in absolutiertem Toluol (1 L) zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Hexan gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in Wasser (2.2 L) gelöst, filtriert und die klare Lösung wurde mit Salzsäure (3 mL, 2 N) auf pH = 1 eingestellt. Das ausgefallene Produkt **200** wurde abfiltriert und mit einer Ausbeute von 62% erhalten.

200 $C_{14}H_{13}F_4NO_3$, M = 319.25 g/mol

Ausbeute 4.50 g, 14.10 mmol, 62%



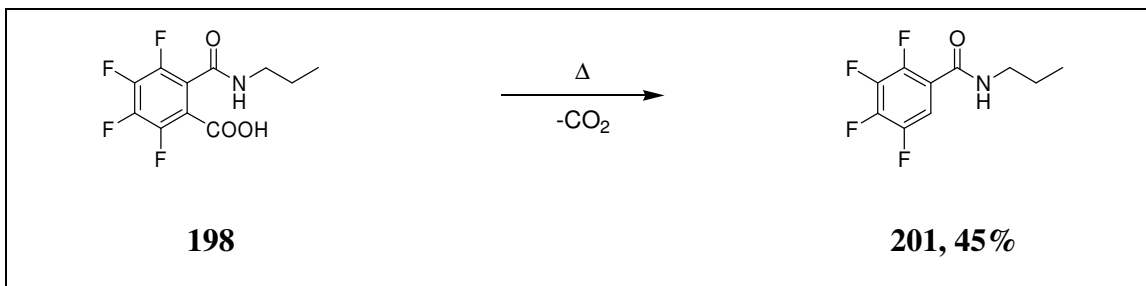
Schmelzpunkt 180-184 °C, Lit.: 174-178 °C ^[199]

¹H NMR δ = 1.10-1.33, 1.53-1.57, 1.67-1.81 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.64-3.72 (1H, 1'-H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 14.00 (s, 1H, COOH)

(DMSO- d_6)

APT δ = 24.4 (C-3'), 25.3 (C-4'), 32.0 (C-2'), 48.5 (C-1'), 117.7 (d, J = 14.6 Hz, C-1), 122.5 (d, J = 21.0 Hz, C-6), 139.0-139.3, 139.7-139.9, 141.0-141.3, 141.7-141.9 (m, 2C, CF), 143.6 (dd, J = 245.0 Hz, J = 10.0 Hz, CF), 144.9 (dd, J = 251.0 Hz, J = 10.5 Hz, CF), 159.2 (CONH), 162.6 (COOH)

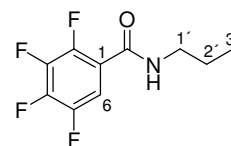
(DMSO- d_6)

2,3,4,5-Tetrafluor-*N*-propylbenzamid (201)

Die Säure **198** (1.87 g, 6.70 mmol) wurde vier Stunden in absolutiertem DMSO (2 mL) bei 153 °C gerührt. Das Produkt **201** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 8:1) mit einer Ausbeute von 45% erhalten.

201 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}$, $M = 235.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute 707 mg, 3.01 mmol, 45%

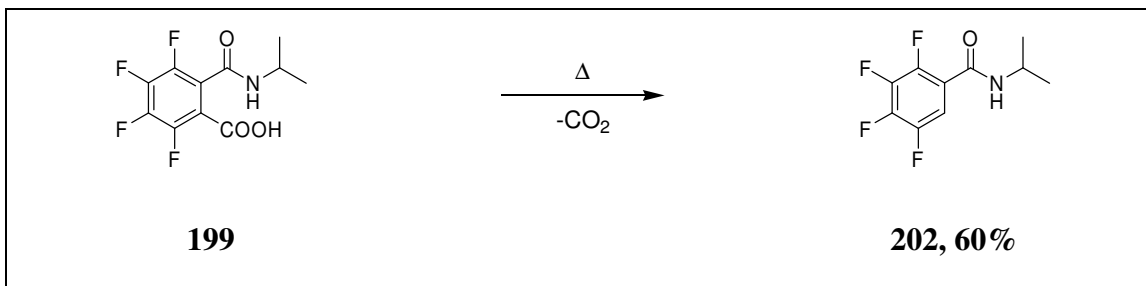


Schmelzpunkt 35-41 °C, Lit.: 46-50 °C^[199]

¹H NMR $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3'-H), 1.48-1.55 (m, 2H, 2'-H), 3.18-3.22 (m, (DMSO- d_6) 2H, 1'-H), 7.53-7.59 (m, 1H, 6-H), 8.49 (s, 1H, NH)

¹³C NMR $\delta = 11.4$ (C-3'), 22.2 (C-2'), 41.3 (C-1'), 111.7 (d, $J = 20.3 \text{ Hz}$, C-6), (DMSO- d_6) 121.2 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, C-1), 138.9-139.2, 139.7-139.9, 140.9-141.2, 141.7-141.9 (m, 2C, CF), 144.7 (dd, $J = 247.2 \text{ Hz}$, $J = 10.0 \text{ Hz}$, CF), 146.2 (dd, $J = 244.9 \text{ Hz}$, $J = 10.9 \text{ Hz}$, CF), 160.1 (CONH)

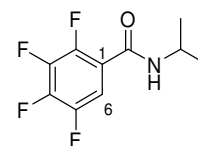
2,3,4,5-Tetrafluor-*N*-isopropylbenzamid (202)



Die Säure **199** (2.55 g, 9.13 mmol) wurde vier Stunden in absolutiertem DMSO (5 mL) bei 153 °C erhitzt. Das Produkt **202** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 8/1) mit einer Ausbeute von 60% erhalten.

202 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}$, M = 235.18 g/mol

Ausbeute 1.29 g, 5.49 mmol, 60%

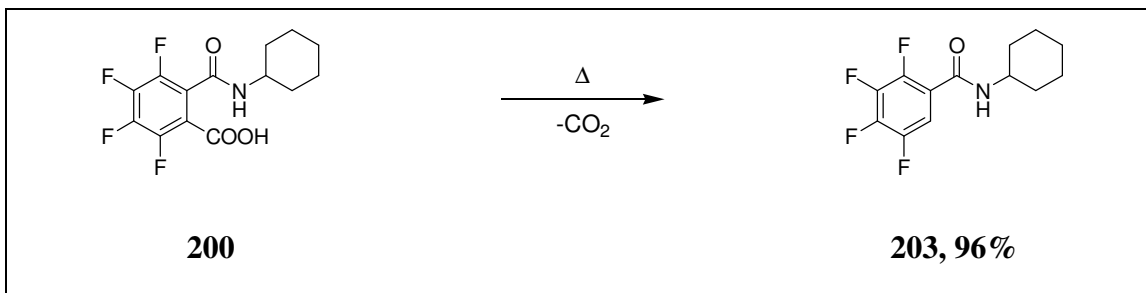


Schmelzpunkt 111-113 °C, Lit.: 111-113 °C^[199]

EA ber.: C: 51.07% H: 3.87% N: 5.96%
gef.: C: 50.72% H: 4.14% N: 6.08%

¹H NMR $\delta = 1.14$ (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, CH₃), 3.98-4.05 (m, 1H, CH), 7.52-7.57 (m, 1H, 6-H), 8.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NH)

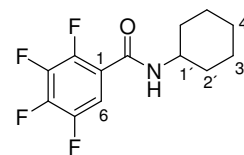
APT $\delta = 22.2$ (CH₃), 41.6 (CH), 111.7 (d, $J = 20.1$ Hz, C-6), 138.8-139.0, 139.5-139.7, 140.9-141.0, 141.6-141.7, 143.3-143.7, 145.1-145.2, 145.6-145.7, 147.1-147.2 (m, 4C, CF), 160.1 (CONH)
C-1 konnte nicht detektiert werden.

2,3,4,5-Tetrafluor-*N*-cyclohexylbenzamid (203)

Die Säure **200** (5.70 g, 17.85 mmol) wurde vier Stunden in absolutiertem DMSO (10 mL) bei 153 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (30 mL) langsam unter starkem Rühren zugegeben. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abfiltriert, getrocknet und aus Hexan umkristallisiert. Das Produkt **203** wurde mit einer Ausbeute von 96% erhalten.

203 C₁₃H₁₃F₄NO, M = 275.24 g/mol

Ausbeute 4.72 g, 17.15 mmol, 96%



Schmelzpunkt 94-95 °C, Lit.: 124-126 °C^[199]

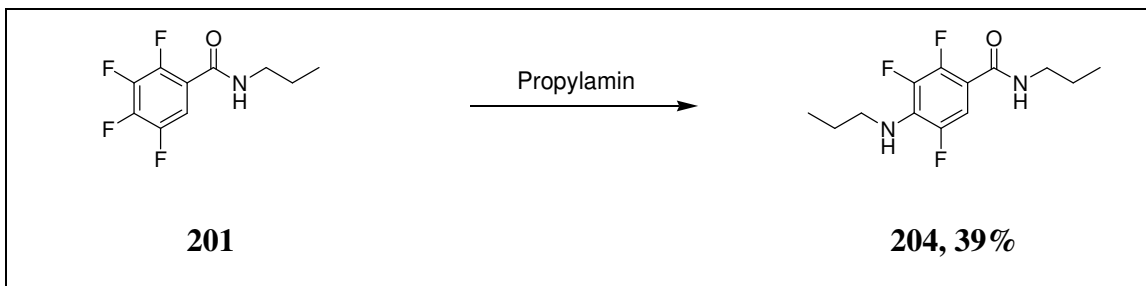
EA ber.: C: 56.73% H: 4.76% N: 5.09%

gef.: C: 56.52% H: 4.82% N: 5.01%

¹H NMR δ = 1.09-1.18, 1.22-1.34, 1.54-1.58, 1.69-1.72, 1.79-1.82 (m, 10H, 2'-
(DMSO-*d*₆) H, 3'-H, 4'-H), 3.67-3.74 (m, 1'-H), 7.51-7.56 (m, 1H, 6-H), 8.35 (d, *J*
= 7.6 Hz, 1H, NH)

¹³C NMR δ = 24.6 (C-3'), 25.3 (C-4'), 32.2 (C-2'), 48.7 (C-1'), 111.7 (d, *J* =
(DMSO-*d*₆) 20.2 Hz, C-6), 121.6 (d, *J* = 13.1 Hz, C-1), 138.7-139.1, 139.5-139.8,
140.9-141.1, 141.5-141.8 (m, 2C, CF), 144.6 (dd, *J* = 246.3 Hz, *J* =
10.2 Hz, CF), 146.2 (dd, *J* = 245.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, CF), 160.1 (CONH)

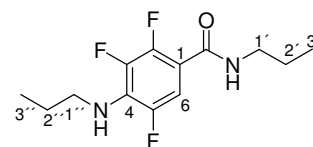
N-Propyl-4-(propylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (204)



Das Amid **201** (174 mg, 740 μ mol) wurde über Nacht bei 55 °C in Propylamin (2 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde langsam unter starkem Rühren mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt. Das ausgefallene Produkt **204** wurde abfiltriert und mit einer Ausbeute von 39% erhalten.

204 $C_{13}H_{17}F_3N_2O$, M = 274.28 g/mol

Ausbeute 80 mg, 292 μ mol, 39%



Schmelzpunkt 60-62 °C

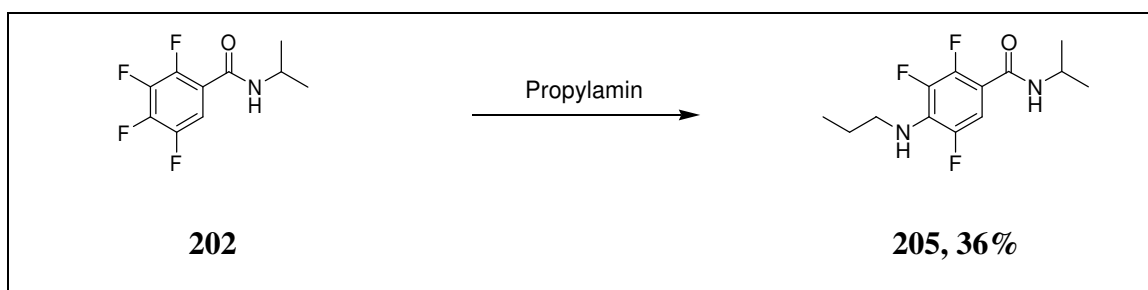
EA ber.: C: 56.93% H: 6.25% N: 10.21%

gef.: C: 58.06% H: 6.53% N: 10.06%

1H NMR δ = 0.84-0.88 (m, 6H, 3'-H, 3''-H), 1.47-1.54 (m, 4H, 2'-H, 2''-H),
(DMSO- d_6) 3.14-3.18, 3.23-3.27 (m, 4H, 1'-H, 1''-H), 5.99 (s, 1H, NH), 7.13-7.17
(m, 1H, 6-H), 7.97 (s 1H, CONH)

^{13}C NMR $\delta = 11.1, 11.5$ (C-3', C-3''), 22.3 (C-2'), 23.6 (C-2''), 41.1 (C-1'), 46.1 (C-1''), 109.6 - 109.8 (m, C-1), 110.6 (d, $J = 23.3$ Hz, C-6), 129.7 - 129.9 (m, C-4) 139.3 (ddd, $J = 238.5$ Hz, $J = 17.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz, C-5), 146.0 (dd, $J = 242.9$ Hz, $J = 11.6$ Hz, CF), 146.6 (dd, $J = 235.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, CF), 161.8 (CONH)

***N*-Isopropyl-4-(propylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (205)**



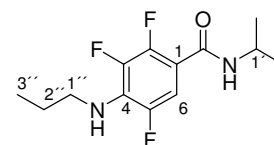
Das Amid **202** (500 mg, 2.13 mmol) wurde vier Stunden bei 55 °C in Propylamin (1.5 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **205** nach Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 36% erhalten.

205 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, $M = 274.28$ g/mol

Ausbeute 210 mg, 766 μmol , 36%

Schmelzpunkt 42-43 °C, Lit.: 41-42 °C^[199]

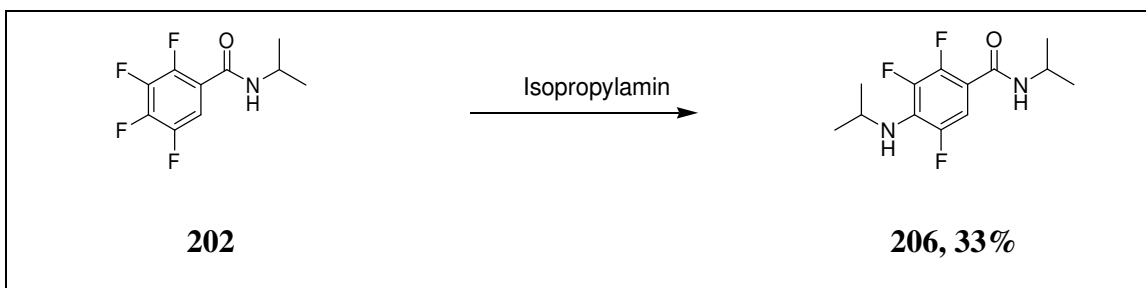
EA ber.: C: 56.93% H: 6.25% N: 10.21%
gef.: C: 56.88% H: 6.56% N: 9.83%



¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 3''-H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃), 1.49-1.54 (m, 2H, 2''-H), 3.23-3.27 (m, 2H, 1''-H), 3.98-4.02 (m, 1H, 1'-H), 5.95-5.97 (m, 1H, NH), 7.11-7.16 (m, 1H, 6-H), 7.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CONH)

APT (DMSO-*d*₆) δ = 11.1 (C-3'), 22.3 (CH₃), 23.5 (C-2'), 41.3 (C-1'), 46.2 (C-1''), 110.0-110.2 (m, C-1), 110.4 (d, *J* = 22.8 Hz, C-6), 129.6-129.8 (m, C-4), 139.3 (ddd, *J* = 238.7 Hz, *J* = 17.3 Hz, *J* = 8.2 Hz, C-5), 146.0 (dd, *J* = 243.2 Hz, *J* = 11.8 Hz, CF), 146.5 (dd, *J* = 235.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, CF), 161.1 (CONH)

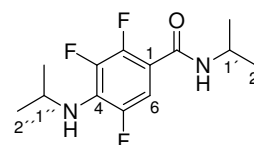
N-Isopropyl-4-(isopropylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (206)



Das Amid **202** (290 mg, 1.23 mmol) wurde über Nacht bei 40 °C in Isopropylamin (1.2 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **206** nach Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 33% erhalten.

206 C₁₃H₁₇F₃N₂O, M = 274.28 g/mol

Ausbeute 110 mg, 401 μmol, 33%



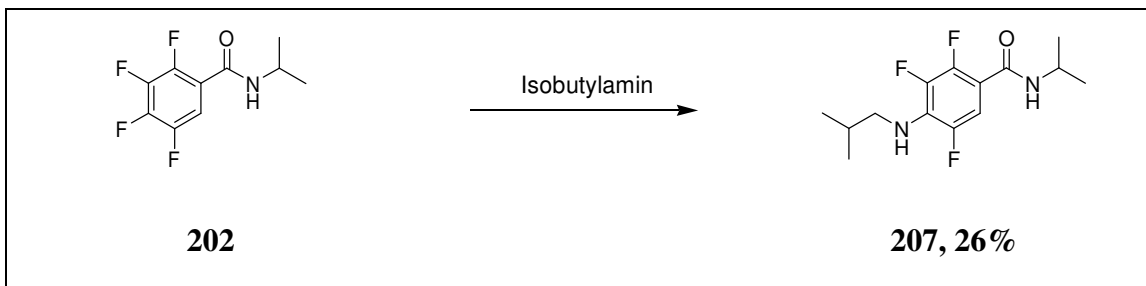
Schmelzpunkt 76-78 °C, Lit.: 56-59 °C^[199]

EA ber.: C: 56.93% H: 6.25% N: 10.21%
gef.: C: 56.94% H: 6.48% N: 9.80%

¹H NMR
(DMSO-*d*₆) δ = 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2'-H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2''-H),
1.49-1.54 (m, 2H, 2''-H), 3.84-3.90 (m, 1H, 1''-H), 3.97-4.04 (m, 1H,
1'-H), 5.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H, NH), 7.13-7.17 (m, 1H, 6-H), 7.82 (d, J
=7.0 Hz, 1H, CONH)

APT
(DMSO-*d*₆) δ = 22.3 (C-2'), 23.4 (C-2''), 41.3 (C-1'), 46.2 (C-1''), 110.6 (d, J =
23.4 Hz, C-6), 110.9-111.1 (m, C-1), 128.9-129.1 (m, C-4), 139.3
(ddd, J = 238.7 Hz, J = 17.3 Hz, J = 8.2 Hz, C-5), 145.9 (dd, J = 243.7
Hz, J = 12.1 Hz, CF), 146.8 (dd, J = 236.4 Hz, J = 6.8 Hz, CF), 161.1
(CONH)

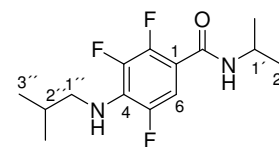
4-(Isobutylamino)-N-isopropyl-2,3,5-trifluorbenzamid (207)



Das Amid **202** (559 mg, 2.38 mmol) wurde vier Stunden bei 80 °C in Isobutylamin (3.0 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **207** nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/PE = 1/1 → DCM) mit einer Ausbeute von 26% erhalten.

207 C₁₄H₁₉F₃N₂O, M = 288.31 g/mol

Ausbeute 180 mg, 624 μmol, 26%



Schmelzpunkt 42-43 °C, Lit.: 43-44 °C^[199]

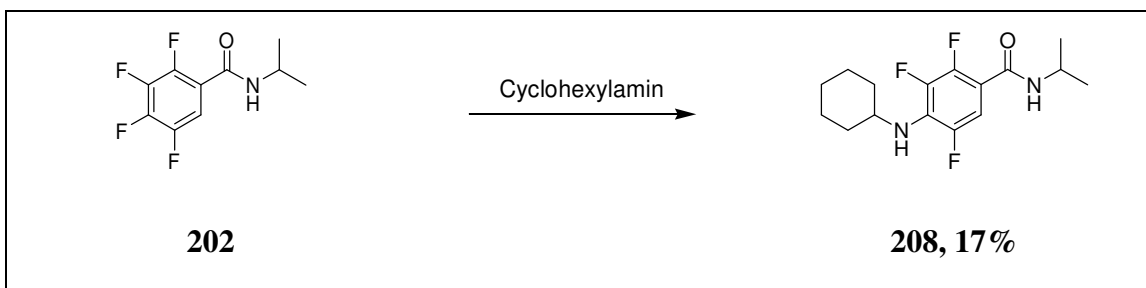
EA ber.: C: 58.32% H: 6.64% N: 9.72%

gef.: C: 57.81% H: 6.69% N: 9.37%

¹H NMR δ = 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H, 3''-H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H, 2'-H),
(DMSO-*d*₆) 1.73-1.81 (m, 1H, 2''-H), 3.07-3.10 (m, 2H, 1''-H), 3.97-4.03 (m, 1H,
 1'-H), 6.01 (s, 1H, NH), 7.11-7.16 (m, 1H, 6-H), 7.77 (d, J = 6.7 Hz,
 1H, CONH)

APT $\delta = 19.9$ (C-3'), 22.3 (C-2'), 28.9 (C-2''), 41.2 (C-1'), 51.1 (C-1''),
(DMSO-*d*₆) 110.0-110.1 (m, C-1), 110.5 (d, $J = 23.7$ Hz, C-6), 129.6-129.8 (m, C-4), 139.3 (ddd, $J = 238.7$ Hz, $J = 17.3$ Hz, $J = 8.2$ Hz, C-5), 145.9 (dd, $J = 244.6$ Hz, $J = 10.5$ Hz, CF), 146.5 (dd, $J = 235.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz, CF), 161.1 (CONH)

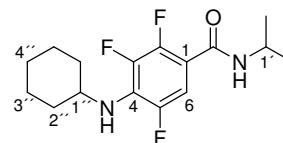
4-(Cyclohexylamino)-*N*-isopropyl-2,3,5-trifluorbenzamid (208)



Das Amid **202** (500 mg, 2.13 mmol) wurde vier Stunden bei 130 °C in Cyclohexylamin (2 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **208** nach Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 17% erhalten.

208 C₁₆H₂₁F₃N₂O, M = 314.35 g/mol

Ausbeute 116 mg, 369 μmol, 17%



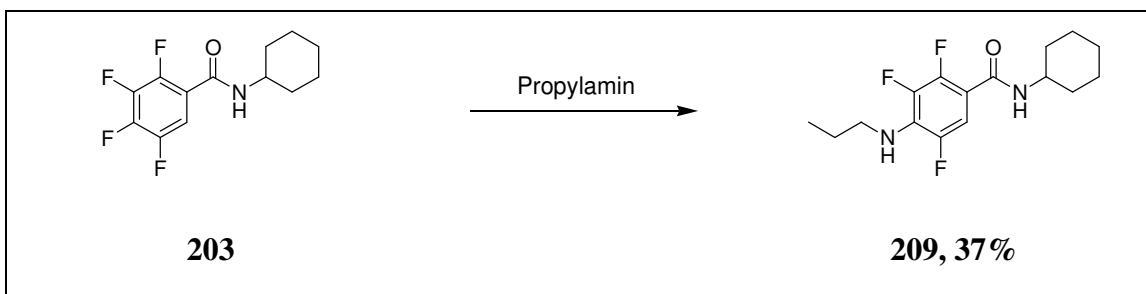
Schmelzpunkt 83-85 °C, Lit.: 73-74 °C^[199]

EA ber.: C: 61.13% H: 6.73% N: 8.91%
 gef.: C: 60.72% H: 6.91% N: 8.83%

¹H NMR $\delta = 1.12$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, CH₃), 1.11-1.13, 1.23-1.28, 1.56-1.58, (DMSO-*d*₆) 1.69-1.71, 1.85-1.87 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.56 (br s, 1H, 1''-H), 3.97-4.04 (m, 1H, 1'-H), 5.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 7.12-7.17 (m, 1H, 6-H), 7.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CONH)

APT $\delta = 22.3$ (CH₃), 24.8 (C-3''), 25.3 (C-4''), 33.6 (C-2''), 41.2 (CH), (DMSO-*d*₆) 53.5 (C-1''), 110.5-111.0 (m, 2C, C-, C-6), 128.7-128.9 (m, C-4), 139.6 (ddd, $J = 239.6$ Hz, $J = 17.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz, C-5), 145.9 (dd, $J = 243.7$ Hz, $J = 10.5$ Hz, CF), 146.8 (dd, $J = 235.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, CF), 161.1 (CONH)

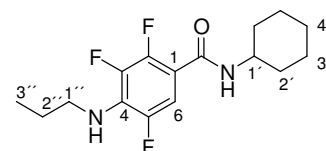
N-Cyclohexyl-4-(propylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (209)



Das Amid **203** (535 mg, 1.94 mmol) wurde vier Stunden bei 55 °C in Propylamin (10 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **209** nach Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 37% erhalten.

209 C₁₆H₂₁F₃N₂O, M = 314.35 g/mol

Ausbeute 223 mg, 709 μmol, 37%



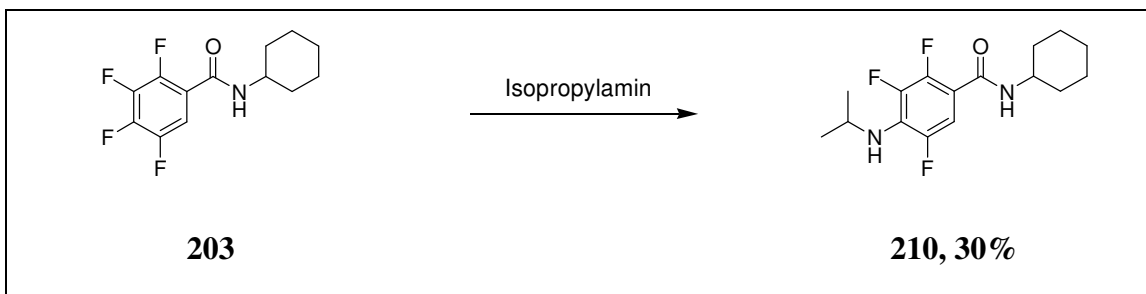
Schmelzpunkt 86-88 °C

EA ber.: C: 61.13% H: 6.73% N: 8.91%
gef.: C: 61.00% H: 6.96% N: 8.80%

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 3''-H), 1.08-1.17, 1.22-1.32, 1.48-1.57, 1.67-1.79 (m, 12H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 2''-H), 3.22-3.25 (m, 1H, 1''-H), 3.68-3.69 (m, 1H, 1'-H), 5.96 (s, 1H, NH), 7.10-7.14 (m, 1H, 6-H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH)

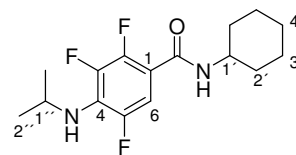
¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ = 11.1 (C-3'), 23.5 (C-2'), 24.8 (C-3'), 25.3 (C-4'), 32.3 (C-2'), 46.2 (C-1'), 48.4 (C-1'), 110.1-111.2 (m, C-1), 110.5 (d, J = 23.1 Hz, C-6), 129.6-129.8 (m, C-4) 139.3 (ddd, J = 238.4 Hz, J = 17.3 Hz, J = 8.4 Hz, C-5), 146.0 (dd, J = 244.1 Hz, J = 12.6 Hz, CF), 146.5 (dd, J = 235.2 Hz, J = 6.7 Hz, CF), 161.1 (CONH)

N-Cyclohexyl-4-(isopropylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (210)



Das Amid **203** (650 mg, 2.36 mmol) wurde über Nacht bei 40 °C in Isopropylamin (6.0 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **210** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (DCM/PE = 1/1 → DCM) mit einer Ausbeute von 30% erhalten.

210 $C_{16}H_{21}F_3N_2O$, M = 314.35 g/mol



Ausbeute 220 mg, 700 μ mol, 30%

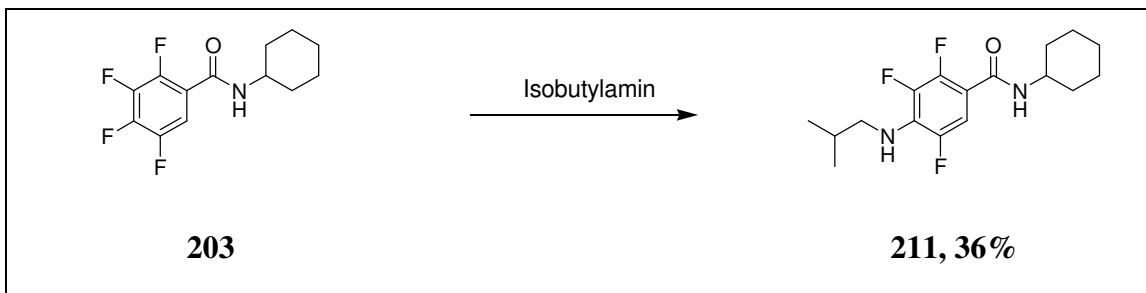
Schmelzpunkt 102-105 °C

EA ber.: C: 61.13% H: 6.73% N: 8.91%

gef.: C: 61.19% H: 6.94% N: 8.61%

1H NMR δ = 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2''-H), 1.08-1.17, 1.21-1.32, 1.55-1.57, (DMSO- d_6) 1.65-1.82 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.65-3.72 (m, 1H, 1'-H), 3.82-3.92 (m, 1H, 1''-H), 5.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H, NH), 7.12-7.16 (m, 1H, 6-H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H, CONH)

APT δ = 23.4 (C-2''), 24.7 (C-3'), 25.3 (C-4'), 32.3 (C-2'), 46.2 (C-1''), (DMSO- d_6) 48.4 (C-1'), 110.6 (d, J = 22.8 Hz, C-6), 111.0-111.1 (m, C-1), 128.8-129.0 (m, C-4), 139.6 (ddd, J = 238.7 Hz, J = 17.3 Hz, J = 8.2 Hz, C-5), 145.9 (ddd, J = 244.1 Hz, J = 13.2 Hz, J = 2.3 Hz, CF), 146.8 (dd, J = 235.5 Hz, J = 6.8 Hz, CF), 161.1 (CONH)

N-Cyclohexyl-4-(Isobutylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (211)

Das Amid **203** (680 mg, 2.47 mmol) wurde vier Stunden bei 80 °C in Isobutylamin (6.0 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **211** Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 36% erhalten.

211 C₁₇H₂₃F₃N₂O, M = 328.37 g/mol

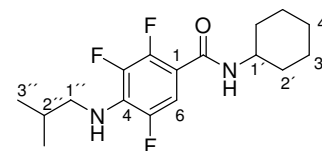
Ausbeute 290 mg, 883 μmol, 36%

Schmelzpunkt 102-105 °C

EA ber.: C: 62.18% H: 7.06% N: 8.53%

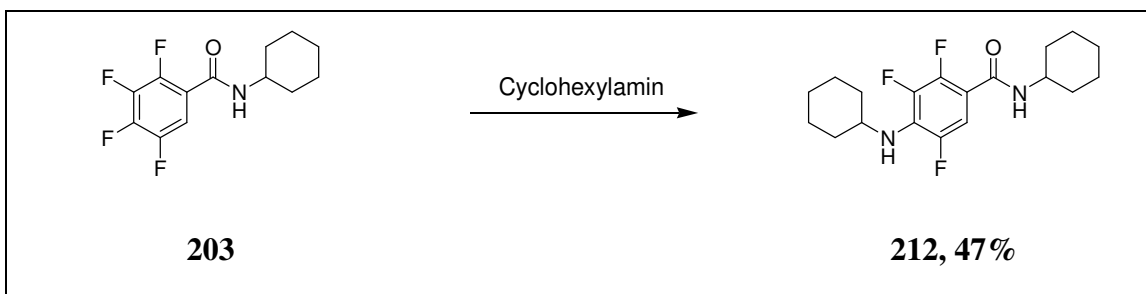
gef.: C: 62.01% H: 7.32% N: 8.24%

¹H NMR δ = 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 3''-H), 1.08-1.17, 1.22-1.32, 1.55-1.57,
(DMSO-*d*₆) 1.65-1.81 (m, 11H, 2''-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.08 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* =
 7.0 Hz, 2H, 1''-H), 3.65-3.72 (m, 1H, 1'-H), 6.00-6.03 (m, 1H, NH),
 7.10-7.14 (m, 1H, 6-H), 7.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CONH)



APT $\delta = 19.9$ (C-3'), 24.7 (C-3'), 25.3 (C-4'), 28.9 (C-2'), 32.3 (C-2'),
(DMSO-*d*₆) 48.4 (C-1'), 51.9 (C-1'), 110.1-110.2 (m, C-1), 110.5 (d, $J = 22.8$ Hz,
 C-6), 129.6-129.8 (m, C-4), 139.3 (ddd, $J = 238.7$ Hz, $J = 17.3$ Hz, $J =$
 8.2 Hz, C-5), 145.9 (dd, $J = 244.1$ Hz, $J = 12.8$ Hz, CF), 146.5 (dd, $J =$
 235.5 Hz, $J = 6.8$ Hz, CF), 161.1 (CONH)

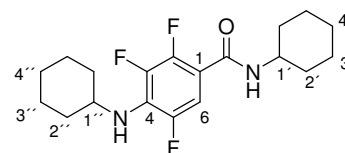
N-Cyclohexyl-4-(Cyclohexylamino)-2,3,5-trifluorbenzamid (212)



Das Amid **203** (600 mg, 2.18 mmol) wurde vier Stunden bei 55 °C in Cyclohexylamin (10 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **212** nach Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 47% erhalten.

212 C₁₉H₂₅F₃N₂O, M = 354.41 g/mol

Ausbeute 360 mg, 1.02 mmol, 47%



Schmelzpunkt 118-122 °C

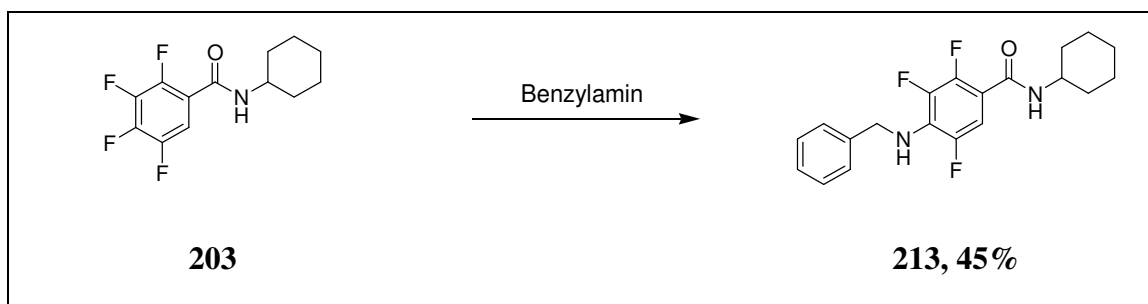
EA ber.: C: 64.39% H: 7.11% N: 7.90%

gef.: C: 64.56% H: 7.32% N: 7.90%

¹H NMR $\delta = 1.06-1.16, 1.20-1.32, 1.55-1.58, 1.67-1.71, 1.76-1.87$ (m, 20H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 3.43-3.49 (m, 1H, 1''-H), 3.66-3.71 (m, 1H, 1'-H), 5.33-5.36 (m, 1H, NH), 7.11-7.15 (m, 1H, 6-H), 7.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH)

¹³C NMR $\delta = 24.8, 24.9, 25.3, 25.3$ (C-3', C-4', C-3'', C-4''), 32.3 (C-2'), 33.7 (C-2''), 48.5 (C-1'), 53.6 (C-1''), 110.6 (d, $J = 23.5$ Hz, C-6), 110.9-111.1 (m, C-1), 128.7-128.9 (m, C-4), 139.6 (ddd, $J = 239.0$ Hz, $J = 17.1$ Hz, $J = 7.8$ Hz, C-5), 145.9 (dd, $J = 245.0$ Hz, $J = 11.8$ Hz, CF), 146.8 (dd, $J = 235.9$ Hz, $J = 6.4$ Hz, CF), 161.1 (CONH)

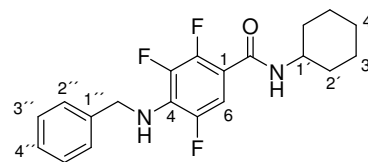
4-(Benzylamino)-N-cyclohexyl-2,3,5-trifluorbenzamid (213)



Das Amid **203** (680 mg, 2.47 mmol) wurde vier Stunden bei 130 °C in Benzylamin (3.0 mL) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (5 mL) zugegeben, mit wässriger HCl (2 N) auf pH = 7 eingestellt, mit EE (3×20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt **213** nach Umkristallisation aus Hexan mit einer Ausbeute von 45% erhalten.

213 $C_{20}H_{21}F_3N_2O$, M = 362.39 g/mol

Ausbeute 400 mg, 1.10 mmol, 45%



Schmelzpunkt 133-136 °C

EA ber.: C: 66.29% H: 5.84% N: 7.73%

gef.: C: 66.55% H: 5.91% N: 7.44%

1H NMR δ = 1.09-1.14, 1.19-1.31, 1.53-1.56, 1.63-1.80 (m, 10H, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 3.62-3.70 (m, 1H, 1'-H), 4.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H, NCH₂), 6.66-6.69 (m, 1H, NH), 7.18-7.21 (m, 1H, 6-H), 7.27-7.31 (m, 5H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CONH)

APT δ = 24.7 (C-3'), 25.3 (C-4'), 32.3 (C-2'), 47.6 (NCH₂), 48.4 (C-1'), 110.5 (d, J = 22.8 Hz, C-6), 111.1-111.2 (m, C-1), 126.8 (C-2''), 128.5 (C-3''), 129.0-129.2 (m, C-4) 139.6 (ddd, J = 239.1 Hz, J = 16.9 Hz, J = 8.7 Hz, C-5), 140.4 (C-1'), 145.7 (ddd, J = 244.1 Hz, J = 12.8 Hz, J = 1.8 Hz, CF), 146.8 (dd, J = 236.4 Hz, J = 6.8 Hz, CF), 161.0 (CONH)

Enzymkinetische Assays

Den kinetischen Messungen liegt die zunehmende Konzentration der fluoreszierenden Substanz H-AMC (7-Amino-4-methylcoumarin) zugrunde, welche enzymatisch vom fluorogenen Substrat abgespalten wird und nach Anregung mit einer Wellenlänge von 340 nm bei 460 nm fluoresziert. Die Hydrolysegeschwindigkeiten der Enzyme wurden mit fünf verschiedenen Inhibitorkonzentrationen in Doppelbestimmung über 400 Sekunden verfolgt (40 Zyklen). Die lineare Fluoreszenzzunahme dient als Maß für die Aktivität des Enzyms. Je wirksamer der Inhibitor, umso weniger Fluoreszenz wird gemessen und umso geringer sind die Anstiege. Die Auftragung der Anstiege gegen die Inhibitorkonzentration lieferte nach nicht-linearer Regression die IC_{50} -Werte.

$$v = \frac{v_0}{[I]/IC_{50} + 1}$$

v_0 = Geschwindigkeit der ungehemmten Reaktion
 v = Geschwindigkeit der gehemmten Reaktion
 $[I]$ = Inhibitorkonzentration
 IC_{50} = Inhibitorkonzentration, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit den halben Wert der ungehemmten Reaktion zeigt

Nach folgender Gleichung wurden die IC_{50} -Werte mit Kenntnis der Michaelis-Menten-Konstante (K_m) in die substratunabhängigen Inhibitionskonstanten (K_i) umgerechnet.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [S]/K_m}$$

$[S]$ = Substratkonzentration
 K_m = Michaelis-Menten-Konstante
 K_i = Inhibitionskonstante

Der Assaypuffer für alle drei Enzyme war Tris-HCl-Puffer (50 mM, pH = 8.0) mit NaCl (150 mM). Stammlösungen (10 mM in DMSO) der Substrate (Boc-Gln-Ala-Arg-AMC für Trypsin und Matriptase-2, Cbz-Gly-Gly-Arg-AMC für Thrombin) wurden angefertigt und mit Assaypuffer auf 800 μ M verdünnt. In allen Messungen ergaben sich bezogen auf das Gesamtvolumen von 200 μ L in den Wells folgenden Konzentrationen: 40 μ M Substrat, 6% DMSO und unterschiedliche Inhibitor- und Enzymkonzentrationen.

Rindertrypsin ($K_m = 22.1 \mu\text{M}$)

Trypsin (1 mg/mL in 1 mM HCl) wurde mit Assaypuffer zuerst 1:100, danach 1:40 verdünnt und während der Messungen bei 0 °C gelagert. Die Wells wurden mit 168.8 μL Assaypuffer, insgesamt 11.2 μL DMSO in Form der Inhibitorlösung oder als reines DMSO (Kontrolle) und 10 μL Substratlösung (Boc-Gln-Ala-Arg-AMC) befüllt und auf 25 °C temperiert. Die Messung der Kinetik wurde durch Zugabe von 10 μL der Enzymlösung gestartet, womit sich eine Endkonzentration von 12.5 ng/mL an Trypsin ergab.

Humanes Thrombin ($K_m = 40.2 \mu\text{M}$)

Thrombin (10000 U/mL in Wasser) wurde mit Assaypuffer 1:100 verdünnt und während der Messungen bei 0 °C aufbewahrt. Die Wells wurden mit 173.8 μL Assaypuffer, insgesamt 11.2 μL DMSO in Form der Inhibitorlösung oder als reines DMSO (Kontrolle) und 10 μL Substratlösung (Cbz-Gly-Gly-Arg-AMC) befüllt und auf 25 °C eingestellt. Die Aufzeichnung der Reaktion wurde durch Zugabe von 5 μL der Enzymlösung gestartet. Damit ergab sich eine Endkonzentration von 2.5 U/mL an Thrombin.

Humane Matriptase-2 ($K_m = 32.2 \mu\text{M}$)

Das aus dem Zellkultur-Überstand von transfizierten HEK-Zellen gewonnene Enzym wurde bei -20 °C gelagert und nach dem Auftauen mit Assaypuffer 1:50 verdünnt. In die Wells wurden anschließend 143.8 μL Assaypuffer, 11.2 μL DMSO aus den Inhibitorstammlösungen oder reinem DMSO und 10 μL Substratlösung (Boc-Gln-Ala-Arg-AMC) gegeben und auf 37 °C erwärmt. Nach Zugabe von 35 μL Enzymlösung wurde die Reaktion gestartet.

Röntgenkristallstrukturanalysedaten von **26**

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	
Formula weight	329.37	
Temperature	163(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Triclinic, P-1	
Unit cell dimensions:	a = 11.7210(3) Å	α = 105.463(2)°
	b = 11.9411(2) Å	β = 98.7490(10)°
	c = 16.9507(5) Å	γ = 92.208(2)°
Volume	2252.16(10) Å ³	
Z, Calculated density	6, 1.457 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.235 mm ⁻¹	
F(000)	1032	
Crystal size	0.42 × 0.33 × 0.19 mm	
θ range for data collection	2.34 to 27.48°	
Limiting indices	h, k, l -15/15, -15/15, -22/2	
Reflections collected / unique	40076 / 10139 [R(int) = 0.0399]	
Completeness to θ	98.1% (θ _{max} = 27.48°)	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9567 and 0.9078	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	10139 / 0 / 628	
Goodness-of-fit on F ²	0.996	
Final R indices [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0360, ωR ₂ = 0.0882	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0563, ωR ₂ = 0.0956	
Largest diff. peak and hole	0.265 and -0.569 e/Å ⁻³	

- [1] Peterlin-Mašič, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3627-3648.
- [2] Pinner, A. Die Iminoäther und ihre Derivate. Verlag R. Oppenheim, Berlin, **1892**.
- [3] Roger, R.; Neilson, D. G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179-211.
- [4] Wagner, G. *Folia Haematol., Leipzig* **1982**, *109*, 67-74.
- [5] Bredereck, H.; Gompper, R.; Seiz, H. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1837-1843.
- [6] Nii, Y.; Okano, K.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *27*, 2517-2520.
- [7] Cui, J.; Marankan, F.; Fu, W.; Crich, D.; Mesecar, A.; Johnson, M. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 41-46.
- [8] Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- [9] Garigipati, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1969-1972.
- [10] Boéré, R. T.; Oakley, R. T.; Reed, R. W. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *331*, 161-167.
- [11] Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155-183.
- [12] Nadrah, K.; Sollner Dolenc, M. *Synlett* **2007**, 1257-1258.
- [13] Anbazhagan, M.; Boykin, D. W.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, 2467-2469.
- [14] Judkins, B. D.; Allen, D. G.; Cook, T. A.; Evans, B.; Sardharwala, T. E. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4351-4367.
- [15] Cesar, J.; Nadrah, K.; Sollner Dolenc, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7445-7449.
- [16] Clement, B. *Drug Metab. Rev.* **2002**, *43*, 565-579.
- [17] Ettmayer, P.; Amidon, G. L.; Clement, B.; Testa, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2393-2404.
- [18] Havemeyer, A.; Bittner, F.; Wollers, S.; Mendel, R.; Kunze, T.; Clement, B. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 34796-34802.
- [19] Leban, J.; Pegoraro, S.; Dormeyer, M.; Lanzer, M.; Aschenbrenner, A.; Kramer, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1979-1982.
- [20] Stead, A. M. W.; Bray, P. G.; Edwards, I. G.; Dekoning, H. P.; Elford, B. C.; Stocks, P. A.; Ward, S. A. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 1298-1306.
- [21] Mayence, A.; Vanden Eynde, J. J.; Krogstad, F. M.; Krogstad, D. J.; Cushion, M. T.; Huan, T. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2700-2705.

- [22] Ismail, M. A.; Arafa, R. K.; Brun, R.; Wenzler, T.; Miao, Y.; Wilson, W. D.; Generaux, C.; Bridges, A.; Hall, J. E.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5324-5332.
- [23] Ismail, M. A.; Brun, R.; Easterbrook, J. D.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4761-4769.
- [24] Reid, C. M.; Ebikeme, C.; Barrett, M. P.; Patzewitz, E.-M.; Müller, S.; Robins, D. J.; Sutherland, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5399-5401.
- [25] Ismail, M. A.; Arafa, R. K.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 683-691.
- [26] Patrick, D. A.; Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Kumar, E. V. K. S.; Lombardy, R. J.; Jones, S. K.; Bridges, A. S.; Zhirnov, O.; Hall, J. E.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2468-2485.
- [27] Huang, T. L.; Vanden Eynde, J. J.; Mayence, A.; Collins, M. S.; Cushion, M. T.; Rattendi, D.; Londono, I.; Mazumder, L.; Bacchi, C. J.; Yarlett, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5884-5886.
- [28] Patrick, D. A.; Bakunov, S. A.; Bakunov, S. M.; Kumar, E. V. K. S.; Chen, H.; Kilgore Jones, S.; Wenzler, T.; Barzcz, T.; Werbovets, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3543-3551.
- [29] Huang, T. L.; Tao, B.; Quarshie, Y.; Queener, S. F.; Donkor, I. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2679-2681.
- [30] Laurent, J.; Stanicki, D.; Huang, T. L.; Dei-Cas, E.; Pottier, M.; Aliouat E. M.; Vanden Eynde, J. J. *Molecules* **2010**, *15*, 4283-4293.
- [31] Bajusz, S.; Szell, E.; Bagdy, D.; Barabas, E.; Horvath, G.; Dioszegi, M.; Fittler, Z.; Szabo, G.; Juhasz, A.; Tomori, E.; Szilagyi, G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1729-1735.
- [32] Stürzebecher, J.; Vieweg, H.; Wikström, P.; Turk, D.; Bode, W. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* **1992**, *373*, 491-496.
- [33] Rewinkel, J. B. M.; Adang, A. E. P. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 1043-1075.
- [34] Danilewicz, J. C.; Abel, S. M.; Brown, A. D.; Fish, P. V.; Hawkeswood, E.; Holland, S. J.; James, K.; McElroy, A. B.; Overington, J.; Powling, M. J.; Rance, D. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2432-2453.

- [35] Zega, A.; Mlinšek, G.; Šolmaier, T.; Trampuš-Bakija, A.; Stegnar, M.; Urleb, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1563-1567.
- [36] Ilaš, J.; Jakopin, Ž.; Borštnar, T.; Stegner, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5617-5629.
- [37] Ilaš, J.; Tomašić, Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2863-2867.
- [38] Hijikata-Okunomiya, A.; Okamoto, S. *Semin. Thromb. Hemost.* **1992**, *18*, 135-149.
- [39] Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-336.
- [40] Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *Med. Chem.* **2005**, *1*, 71-104.
- [41] Gustafsson, D.; Bylund, R.; Antonsson, T.; Nilsson, I.; Nytröm, J.-E.; Eriksson, U.; Bredberg, U.; Teger-Nilsson, A.-C. *Nat. Rev.* **2004**, *3*, 649-659.
- [42] Eriksson, U. G.; Bredberg, U.; Hoffmann, K.-J.; Thuresson, A.; Gabrielsson, M.; Ericsson, H.; Ahnoff, M.; Gislén, K.; Fager, G.; Gustafsson, D. *Drug. Metab. Dis.* **2002**, *31*, 294.
- [43] Gustafsson, D.; Antonsson, T.; Bylund, R.; Eriksson, U.; Gyzander, E. Nilsson, I.; Elg, M.; Mattsson, C.; Deinum, J.; Pehrsson, S.; Karlsson, O.; Nilsson, A.; Sörensen, H. *Thromb. Haemost.* **1998**, *79*, 110-118.
- [44] Fröhlich, A. K.; Girreser, U.; Clement, B. *Xenobiotica* **2005**, *35*, 17-25.
- [45] Huel, N. H.; Nar, H.; Priepke, H.; Ries, U.; Stassen, J.-M.; Wienen, W. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1757-1766.
- [46] Siddique, A.; Shantsila, E.; Lip, G. Y. H. *Therapy* **2008**, *5*, 793-796.
- [47] Jones, S. D.; Liebeschuetz, J. W.; Morgan, P. J.; Murray, C. W.; Rimmer, A. D.; Roscoe, J. M. E.; Waszkowycz, B.; Welsh, P. M.; Wylie, W. A.; Young, S. C.; Martin, H.; Mahler, J.; Brady, L.; Kilkinson, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 733-736.
- [48] Su, T.; Wu, Y.; Doughan, B.; Jia, Z. J.; Woolfrey, J.; Huang, B.; Wong, P.; Park, G.; Sinha, U.; Scarborough, R. M.; Zhu, B. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2947-2950.
- [49] Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Li, R.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Galemno, R. A.; Fivig, J. M.; Teleha, C. A.; Alexander, R. S.; Smallwood, A. M.; Rossi, K. A.;

- Wright, M. R.; Bai, S. A.; He, K.; Luetzgen, J. M.; Wong, P. C.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4405-4418.
- [50] Vogler, M.; Koert, U.; Dorsch, D.; Gleitz, J.; Raddatz, P. *Synlett* **2003**, 1683-1687.
- [51] Rumthao, S.; Lee, O.; Sheng, Q, Fu, W.; Mulhearn, D. C.; Crich, D.; Mesecar, A. D.; Johnson, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5165-5170.
- [52] Schweinitz, A.; Stürzebecher, A.; Stürzebecher, U.; Schuster, O.; Stürzebecher, J.; Steinmetzer, T. *Med. Chem.* **2006**, *2*, 349-361.
- [53] Pinto, D. J. P.; Smallheer, J. M.; Cheney, D. L.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6243-6274.
- [54] <http://clinicaltrials.gov>
- [55] Zablocki, J. A.; Masateru, M.; Garland, R. B.; Daisy, P.; Schretzman, L.; Rao, S. N.; Lindmark, R. J.; Panzer-Knodle, S. G.; Nicholson, N. S.; Taite, B. B.; Salyers, A. K.; King, L. W.; Champion, J. G.; Feigen, L. P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1811-1819.
- [56] Zablocki, J. A.; Rico, J.G.; Garland, R. B.; Rogers, T. E.; Williams, K.; Schretzman, L.; Rao, S. N.; Bovy, P. R.; Tjoeng, F. S.; Lindmark, R. J.; Toth, M. V.; Zupec, M. E.; McMackins, D. E.; Adams, S. P.; Masateru, M.; Markos, C. S.; Milton, M. N.; Paulson, S.; Herin, M.; Jacqmin, P.; Nicholson, N. S.; Panzer-Knodle, S. G.; Haas, N. F.; Page, J. D.; Szalony, J. A.; Taite, B. B.; Salyers, A. K.; King, L. W.; Champion, J. G.; Feigen, L. P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2378-2394.
- [57] Weller, T.; Alig, L.; Beresini, M.; Blackburn, B.; Bunting, S.; Hadvary, P.; Hürzeler Müller, M.; Knopp, D.; Levet-Trafit, B.; Lipary, M. T.; Modi, N. B.; Müller, M.; Refino, C. J.; Schmitt, M.; Schönholzer, P.; Weiss, S.; Steiner, B. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3139-3147.
- [58] Hayashi, Y.; Katada, J.; Harada, T.; Tachiki, A.; Iijima, K.; Takiguchi, Y.; Muramatsu, M.; Miyazaki, H.; Asari, T.; Okazaki, T.; Sato, Y.; Yasuda, E.; Yano, M.; Uno, I.; Ojima, I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2345-2360.
- [59] Sielecki, T. M.; Liu, J.; Mousa, S. A.; Racanelli, A. L.; Hausner, E. A.; Wexler, R. R.; Olson, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2201-2204.

- [60] Kitamura, S.; Fukushi, H.; Miyawaki, T.; Kawamura, M.; Terashita, Z.; Sugihara, H.; Naka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 258-267.
- [61] Schechter, I.; Berger, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1967**, *27*, 157-162.
- [62] Stürzebecher, J.; Vieweg, H.; Steinmetzer, T.; Schweinitz, A.; Stubbs, M. T.; Rénatus, M.; Wikström, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, *9*, 3147-3152.
- [63] Shi, Y. E.; Torri, J.; Yieh, L.; Wellstein, A.; Lippman, M. E.; Dickson, R. B. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 1409-1415.
- [64] Lin, C. Y.; Anders, J.; Johnson, M.; Sang, Q. A.; Dickson, R. B. *J. Biol. Chem.* **1999**, *174*, 18231-18236.
- [65] Szabo, R.; Bugge, T. H. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2008**, *40*, 1297-1316.
- [66] Lee, M. S. *J. Cancer Mol.* **2006**, *2*, 183-190.
- [67] Lee, S.-L.; Dickson, R. B.; Lin, C.-Y. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36720-36725.
- [68] List, K.; Szabo, R.; Wertz, P. W.; Segre, J.; Haudenschild, C. C.; Kim, S.-Y.; Bugge, T. H. *J. Cell Biol.* **2003**, *163*, 901-910.
- [69] Oberst, M. D.; Johnson, M. D.; Dickson, R. B.; Lin, C.-Y.; Singh, B.; Stewart, M.; Williams, A.; al-Nafussi, A.; Smyth, J. F.; Gabra, H.; Sellar, G. C. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1101-1107.
- [70] Enyedy, I. J.; Lee, S.-L.; Kuo, A. H.; Dickson, R. B.; Lin, C.-Y.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1349-1355.
- [71] Li, P.; Liang, S.; Lee, S.-L.; Lin, C. Y.; Johnson, M. D.; Dickson, R. D.; Michejda, C. J.; Roller, P. P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5976-5983.
- [72] Steinmetzer, T.; Schweinitz, A.; Stürzebecher, A.; Dönnecke, D.; Uhland, K.; Schuster, O.; Steinmetzer, P.; Müller, F.; Friedrich, R.; Than, M. E.; Bode, W.; Stürzebecher, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4116-4126.
- [73] Steinmetzer, T.; Dönnecke, D.; Korsonewski, M.; Neuwirth, C.; Steinmetzer, P.; Schulze, A.; Saupe, S. M.; Schweinitz, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 67-73.
- [74] Velasco, G.; Santiago, C.; Victor, Q.; Luis, M. S.; Carlos, L. *J. Biol. Chem.* **2002**, *177*, 376371-37646.
- [75] Szabo, R.; Netzel-Arnett, S.; Hobson, J. P.; Antalis, T. M.; Bugge, T. H. *Biochem. J.* **2005**, *390*, 231-242.

- [76] Cal, S.; Quesada, V.; Garabaya, C.; Lopez-Otin, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 9185-9190.
- [77] Okumura, Y.; Hayama, M.; Takahashi, E.; Fujiuchi, M.; Shimabukuro, A.; Yano, M.; Kido, H. *Biochem. J.* **2006**, *400*, 551-561.
- [78] Bugge, T. H.; Antalis, T. M.; Wu, Q. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 23177-23181.
- [79] Parr, C.; Sanders, A. J. Davies, G.; Martin, T.; Lane, J.; Mason, M. D.; Mansel, R. D.; Jiang, W. G. *Clin. Cancer. Res.* **2007**, *13*, 3568-3576.
- [80] Sanders, A. J.; Parr, C.; Martin, T. A.; Lane, J.; Mason, M. D.; Jiang, W. G. *J. Cell. Physiol.* **2008**, *216*, 780-789.
- [81] Cui, Y.; Wu, Q.; Zhou, Y. *Kidney Int.* **2007**, *76*, 1137-1141.
- [82] Folgueras, A. R.; de Lara, F. M.; Pendás, A. M.; Garabaya, C.; Rodríguez, F.; Astudillo, A.; Bernal, T.; Cabanillas, R.; López-Otín, C.; Velasco, G. *Blood*, **2008**, *112*, 2539-2545.
- [83] Ramsay, A. J.; Hopper, J. D.; Folgueras, A. R.; Velasco, G.; López-Otín, C. *Haematologica*, **2009**, *94*, 840-849.
- [84] Tchou, I.; Diepold, M.; Pilotte, P.-A.; Swinkels, D.; Neerman-Arbez, M.; Beris, P. *Eur. J. Haematol.* **2009**, *83*, 595-602.
- [85] Melis, M. A.; Cau, M.; Congiu, R.; Sole, G.; Barella, S.; Cao, A.; Westermann, M.; Cazzola, M.; Galanello, R. *Haematologica*, **2008**, *93*, 1473-1479.
- [86] Finberg, K. E.; Heeney, M. M.; Campagna, D. R.; Aydınok, Y.; Pearson, H. A.; Hartman, K. R.; Mayo, M. M.; Samuel, S. M.; Strouse, J. J.; Markianos, K.; Andrews, N. C.; Fleming, M. D. *Nat. Genet.* **2008**, *40*, 569-571.
- [87] Du, X.; She, E.; Gelbart, T.; Truska, J.; Lee, P.; Xia, Y.; Khovananth, K.; Mudd, S.; Mann, N.; Moresco, E. M. Y.; Beutler, E.; Beutler, B. *Science* **2008**, *320*, 1088-1092.
- [88] Muckenthaler, M. U. *Cell Metab.* **2008**, *8*, 1-3
- [89] Ramsey, A. J.; Quesada, V.; Sanchez, M.; Garabaya, C.; Sardà, M. P.; Baiget, M.; Remacha, A.; Velasco, G.; López-Otín, C. *Hum. Mol. Genet.* **2009**, *18*, 3673-3683.
- [90] Zoller, H.; Pietrangelo, A.; Vogel, W.; Weiss, G. *Lancet* **1999**, *353*, 2120-2123.

- [91] Fleming, M. D.; Tenor III, C. C.; Su, M. A.; Foernzler, D.; Beier, D. R.; Dietrich, W. F.; Andrews, N. C. *Nat. Genet.* **1997**, *16*, 383-386.
- [92] McKie, A. T.; Marciani, P.; Rolfs, A.; Brennan, K.; Wehr, K.; Barrow, D.; Miret, S.; Bomford, A.; Peters, T. J.; Farzaneh, F.; Hediger, M. A.; Hentze, M. W.; Simpson, R. J. *Mol. Cell* **2000**, *5*, 299-309.
- [93] Roetto, A.; Papanikolaou, G.; Politou, M.; Alberti, F.; Girelli, D.; Christakis, J.; Loukopoulos, D.; Camaschella, C. *Nat. Genet.* **2003**, *33*, 21-22.
- [94] Anderson, G. J.; Frazer, D. M.; McLaren, G. D. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2009**, *25*, 129-135.
- [95] Nemeth, E.; Ganz, T. *Annu. Rev. Nutr.* **2006**, *26*, 323-342.
- [96] Papanikolaou, G.; Samuels, M. E.; Ludwig, E. H.; MacDonald, M. L. E.; Franchini, P. L.; Dubé, M.-P.; Andres, L.; MacFarlane, J.; Sakellaropoulos, N.; Politou, M.; Nemeth, E.; Thompson, J.; Riseler, J. K.; Zaborowska, C.; Babakaiff, R.; Radomski, C. C.; Pape, T. D.; Davidas, O.; Christakis, J.; Brissot, P.; Lockitch, G.; Ganz, T.; Hayden, M. R.; Goldberg, Y. P. *Nat. Genet.* **2004**, *36*, 77-82.
- [97] Niederkofler, V.; Salie, R.; Arber, S. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 2180-2186.
- [98] Babitt, J. L.; Huang, F. W.; Wrighting, D. M.; Xia, J.; Sidis, Y.; Samad, D. A.; Campagna, J. A.; Chung, R. T.; Schneyer, A. L.; Woolf, C. J.; Andrews, N. C.; Lin, H. Y. *Nat. Genet.* **2006**, *38*, 531-539.
- [99] Wang, R.-H.; Li, C.; Xu, X.; Zheng, Y.; Xiao, C.; Zerfas, P.; Cooperman, S.; Eckhaus, M.; Pouault, T.; Mishra, L.; Deng, C.-X. *Cell Metab.* **2005**, *2*, 399-409.
- [100] Silvestri, L.; Pagani, A.; Nai, A.; De Domenico, I.; Kaplan, J.; Camaschella, C. *Cell Metab.* **2008**, *8*, 502-511.
- [101] Truska, J.; Gelbart, T.; Peng, H.; Beutler, E.; Beutler, B.; Lee, P. *Brit. J. Haematol.* **2009**, *147*, 571-581.
- [102] Pauline, L. *Acta Haematol.* **2009**, *122*, 87-96.
- [103] Silvestri, L.; Guillem, F.; Pagani, A.; Nai, A.; Oudin, C.; Silva, M.; Toutain, F.; Kannengiesser, C.; Beaumont, C.; Camaschella, C.; Grandchamp, B. *Blood* **2009**, *113*, 5605-5608.

- [104] Lakhal, S.; Schoedel, J.; Townsend, A. R. M.; Pugh, C. W.; Ratcliffe, P. J.; Mole, D. R. *J. Biol. Chem.* **2010**, *in Druck*.
- [105] Stirnberg, M.; Maurer, E.; Horstmeyer, A.; Kolp, S.; Frank, S.; Bald, S.; Arenz, K.; Janzer, A.; Prager, K.; Wunderlich, P.; Walter, J.; Gütschow, M. *Biochem. J.* **2010**, *430*, 87-95.
- [106] Sisay, M. T.; Steinmetzer, T.; Stirnberg, M.; Maurer, E.; Hammami, M.; Bajorath, J.; Gütschow, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5523-5535.
- [107] Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699-1720.
- [108] Obreza, A.; Gobec, S. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 3263-3278.
- [109] Feng, D. D.; Biftu, T.; Candelore, M. R.; Cascieri, M. A.; Colwell Jr., L. F.; Deng, L.; Feeney, W. P.; Forrest, M. J.; Hom, G. J.; MacIntyre, D. E.; Miller, R. R.; Stearns, R. A.; Strader, C. D.; Tota, L.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1427-1429.
- [110] Vu, B. C.; Corpuz, E. G.; Merry, T. J.; Pradeepan, S. G.; Bartlett, C.; Bohacek, R. S.; Botfield, M. C.; Eyermann, C. J.; Lynch, B. A.; MacNeil, I. A.; Ram, M. K.; Schravendijk, M. R.; Violette, S.; Sawyer, T. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4088-4098.
- [111] Swain, C. J.; Baker, R.; Kneen, C.; Moseley, J.; Saunders, J.; Seward, E. M.; Stevenson, G.; Beer, M.; Stanton, J.; Watling, K. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 140-151.
- [112] Clitherow, J. W.; Beswick, P.; Irving, W. J.; Scopes, D. I. C.; Barnes, J. C.; Clapham, J.; Brown, J. D.; Evans, D. J.; Hayes, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 833-838.
- [113] Showell, G. A.; Gibbons, T. L.; Kneen, C. O.; MacLeod, A. M.; Merchant, K.; Saunders, J.; Freedman, S. B.; Patel, S.; Baker, R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1086-1094.
- [114] Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenberg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726-2735.
- [115] Diana, G. D.; Volkots, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421-2436.

- [116] Watjen, F.; Baker, R.; Engelstoff, M.; Herbert, R.; MacLeod, A.; Knight, A.; Merchant, K.; Moseley, J.; Saunders, J.; Swain, C. J.; Wong, E.; Springer, J. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2282-2291.
- [117] Tully, W. R.; Gardner, C. R.; Gillespie, R. J.; Westwood, R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2060-2067.
- [118] Andersen, K. E.; Jørgensen, A. S.; Bræstrup, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 393-399.
- [119] Andersen, K. E.; Lundt, B. F.; Jørgensen, A. S.; Bræstrup, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 417-425.
- [120] Zablocki, J.; Kalla, R.; Perry, T.; Palle, V.; Varkhedkar, V.; Xiao, D.; Piscopio, A.; Maa, T.; Gimbel, A.; Hao, J.; Chu, N.; Leung, K.; Zeng, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 609-612.
- [121] Chu, C.-M.; Hung, M.-S.; Hsieh, M.-T.; Kuo, C.-W.; Suja, T. D.; Song, J.-S.; Chiu, H.-H.; Chao, Y.-S.; Shia, K.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3399-3407.
- [122] Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753-755.
- [123] Liang, G.-B.; Qian, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2101-2104.
- [124] Liang, G.-B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627-6630.
- [125] Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F.-U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626.
- [126] Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Pufko, D. E.; Porco Jr, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209-212.
- [127] Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495-1498.
- [128] Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthmann, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120.
- [129] Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441-1443.
- [130] Blech, S.; Ebner, T.; Ludwig-Schwelling, E.; Stangier, J.; Roth, W. *Drug Metab. Dispos.* **2008**, *36*, 386-399.
- [131] Charton, M. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 969-973.

- [132] Mares-Guia, M.; Nelson, D. L.; Rogana, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2331-2336.
- [133] Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039-9041.
- [134] Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E.; *Organische Chemie*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2005**.
- [135] Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5061-5084.
- [136] Sisay, M. T.; *Homology Modeling and Structural Analysis of the Catalytic Domain of Matriptase-2*. Diplomarbeit, Universität Bonn, Fachgruppe Pharmazie, Pharmazeutische Chemie I, Bonn, **2007**.
- [137] Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T. *Comput.-Aided Mol. Design* **1997**, *11*, 369-384.
- [138] Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. *J. Mol. Biol.* **1996**, *261*, 470-489.
- [139] Böhm, H.-J. *Comput.-Aided Mol. Design* **1994**, *8*, 243-256.
- [140] Turk, B.; Turk, D.; Turk, V. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1477*, 98-111.
- [141] Chapman, H. A.; Riese, R. J.; Shi, G. P. *Annu. Rev. Physiol.* **1997**, *59*, 63-88.
- [142] Brömme, D.; Okamoto, K.; Wang, B. B.; Biroc, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 2126-2132.
- [143] Dodds, R. A.; James, I. E.; Rieman, D.; Ahern, R.; Hwang, S. M.; Connor, J. R.; Thompson, S. D.; Veber, D. S.; Drake, F. H.; Holmes, S.; Latrk, M. W.; Gowen, M. *J. Bone Miner. Res.* **2001**, *16*, 478-486.
- [144] Turk, D.; Gunčar, G. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2003**, *59*, 203-213.
- [145] Turk, V.; Turk, B.; Turk, D. *EMBO J.* **2001**, *20*, 4629-4633.
- [146] Zhao, Q.; Jia, Y.; Xiao, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *284*, 2584-2592.
- [147] Gelb, B. D.; Shi, G. P.; Chapman, H. A.; Desnick, R. J. *Science* **1996**, *273*, 1236-1238.
- [148] Stoch, S. A.; Wagner, J. A. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2008**, *13*, 5780-5786.
- [149] Le Gall, C.; Bonneleye, E.; Clézardin, P. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **2008**, *2*, 218-222.
- [150] Yasuda, Y.; Kaleta, J. Brömme, D. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 973-993.

- [151] Moon, J. B.; Coleman, R. S.; Hanzlik, R. P. *J. A. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1350-1351.
- [152] Frizler, M.; Stirnberg, M.; Sisay, M. T.; Gütschow, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 294-322.
- [153] Lai, C.-J.; Wu, J. C. *Assay Drug Dev. Technol.* **2003**, *1*, 527-535.
- [154] Black, W. C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 745-751.
- [155] Stumpfe, D.; Sisay, M. T.; Frizler, M.; Vogt, I.; Gütschow, M.; Bajorath, J. *ChemMedChem.* **2010**, *5*, 61-64.
- [156] Shulgin, A. T.; Baker, A. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2468-2469.
- [157] Marín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- [158] Gopalan B.; Rajagopalan, K.; Suntha, K.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3153-3159.
- [159] Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4051-4055.
- [160] Kotha, S.; Mandal, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1391-1394.
- [161] Kotha, S.; Mandal, K.; Deb, A. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9603-9605.
- [162] Stumpfe, D.; Frizler, M.; Sisay, M. T.; Batista, J.; Vogt, I.; Gütschow, M.; Bajorath, J. *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 52-54.
- [163] Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 637-643.
- [164] Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369.
- [165] Dugar, S.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Vizziano, M.; Huie, K.; Heek, M. V.; Compton, D. S.; Davis, H. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1271-1274.
- [166] Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, G. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, K. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.
- [167] Fried, J.; John, V.; Szwedo, M. J.; Chen, C.; O`Yang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4510-4511.

- [168] Fried, J.; Mitra, D. K.; Nagarajan, M.; Mehritra, M. M. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 234-237.
- [169] Hof, F.; Scofield, D. M.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056-5059.
- [170] Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Beconi, M.; Colwell, L. F.; Habulihaz, B.; He, H.; Kumar, S.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Mao, A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E.; Parmee, E. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5151–5155.
- [171] Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. W.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141–151.
- [172] Maren, T. H.; Conroy, C. W. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 26233–26239.
- [173] Riley, K. E.; Merz, K. M. *J. Phys. Chem.* **2005**, *109*, 17752–17756.
- [174] Abbate, F.; Casini, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 303–308.
- [175] Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falgueyret, J.-P.; Leger, S.; Li, C. S.; Masse, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.
- [176] Swain, C. J.; Williams, B. J.; Baker, R.; Cascieri, M. A.; Chicchi, G.; Forrest, M.; Herbert, R.; Keown, L.; Ladduwahetty, T.; Luell, S.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J.; Morton, S.; Owens, A. P.; Sadowski, S.; Watt, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2959–2962.
- [177] Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Finke, P. E.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G.; Kurtz, M.; Metzger, J. M.; Eiermann, G.; Tsou, N. N.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607–4614.
- [178] Hagmann, W. K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 405-411.

- [179] Kopka, I. E.; Lin, L. S.; Jewell, J. P.; Lanza, T. J.; Fong, T. M.; Shen, C.-P.; Lao, Z. J.; Ha, S.; Castonguay, L. G.; Van der Ploeg, L.; Goulet, M. T.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2010**, *20*, 4757-4761.
- [180] Addy, C.; Wright, H.; Van Laere, K.; Gantz, I.; Erondy, N.; Musser, B. J.; Lu, K.; Yuan, J.; Sanabria-Bohorquez, S. M.; Stoch, A.; Stevens, C.; Fong, T. M.; DeLepeleire, I.; Cilissen, C.; Cote, J.; Rosko, K.; Gendrano, I. N.; Nguyen, A. M.; Gumbiner, B.; Rothenberg, P.; de Hoon, J.; Bormans, G.; Depre, M.; Eng, W.; Ravussin, E.; Klein, S.; Blundell, J.; Herman, G. A.; Burns, H. D.; Hargreaves, R. J.; Wagner, J.; Gottesdiener, K.; Amatruda, J. M.; Heymsfield, S. B. *Cell Metab.* **2008**, *7*, 1-11.
- [181] Burns, H. D.; Van Laere, K.; Sanabria-Bohórquez, S.; Hamill, T. G.; Bormans, G.; Eng, W. S.; Gibson, R.; Ryan, C.; Connolly, B.; Patel, S.; Krause, S.; Vanko, A.; Van Hecken, A.; Dupont, P.; De Lepeleire, I.; Rothenberg, P.; Stoch, S.A.; Cote, J.; Hagmann, W. K.; Jewell, J. P.; Lin, L. S.; Liu, P.; Goulet, M. T.; Gottesdiener, K.; Wagner, J. A.; de Hoon, J.; Mortelmans, L.; Fong, T. M.; Hargreaves, R. J. *PNAS*, **2007**, *104*, 9800-9805.
- [182] Ng, S. S. W.; Gütschow, M.; Weiss, M.; Hauschildt, S.; Teubert, U.; Hecker, T. K.; Luzzio, F. A.; Kruger, E. A.; Eger, K.; Figg, W. D. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3189-3194.
- [183] Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.
- [184] Surmont, R.; Verniest, G.; De Weweire, A.; Thuring, J. W.; Macdonald, G.; Deroose, F.; De Kimpe, N. *Synlett* **2009**, 1933-1936.
- [185] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.
- [186] Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8566-8575.
- [187] Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187-189.
- [188] Verniest, G.; Surmont, R.; Van Hende, E.; Deweweire, A.; Deroose, F.; Thuring, J. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5458-5461.
- [189] Nyffeler, P. T.; Gonzales Duron, S.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P. Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212.

- [190] Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632.
- [191] Joubert, J.; Roussel, S.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Vidal, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133-3136.
- [192] Muller, G. W.; Corral, L. G.; Shire, M. G.; Wang, H.; Moreira, A.; Kaplan, G.; Stirling, D. I. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3238-3240.
- [193] Miyachi, H.; Azuma, A.; Ogasawara, A.; Uchimura, E.; Watanabe, N.; Kobayashi, Y.; Kato, F.; Kato, M.; Hashimoto, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2858-2865.
- [194] Gütschow, M.; Hecker, T.; Thiele, A.; Hauschildt, S.; Eger, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1059-1065.
- [195] Ng, S.S.; Gütschow, M.; Weiss, M.; Hauschildt, S.; Teubert, U.; Hecker, T. K.; Luzzio, F. A.; Kruger, E. A.; Eger, K.; Figg, W. D. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3189-3194.
- [196] Ng, S. S.; MacPherson, G. R.; Gütschow, M.; Eger, K.; Figg, W. D. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 4192-4197.
- [197] Warfel, N. A.; Lepper, E. R.; Zhang, C.; Figg, W. D.; Dennis, P. A. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 3502-3509.
- [198] Figg, W. D.; Lepper, E.; Gütschow, M.; Ambrozak, A. PCT Int. Appl. **2007**, WO2007120669.
- [199] Gütschow, M.; Ambrozak, A.; Bock, A.; Silly, I. unveröffentlichte Ergebnisse.
- [200] Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Leito, I.; Koppel, I.; Koppel, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1995**, 2025-2031.
- [201] Mansfeld, M. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **2004**, *69*, 1479-1490.
- [202] Oku, A.; Inoue, J.; Ueda, H.; Mashio, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 549-550.
- [203] Drewe, W. C.; Nanjunda, R.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Parkinson, G. N.; Reszka, A. P.; Wilson, W. D.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7751-7767.

Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
AV	Allgemeine Vorschrift
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i>
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoninsäurechlorid
Bu	Butyl
CB1	Cannabinoid-Rezeptor 1
Cbz	Carbobenzoxy
CDI	Carbonyldiimidazol
CUB	<i>complement factor C1s/C1r, urchin embryonic growth factor, bone morphogenetic protein 1</i>
DAD	Diodenarraydetektor
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMT1	<i>divalent metal transporter 1</i>
DNA	Deoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
EA	Elementaranalyse
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Ethylacetat
ESI	Elektronenstoß-Ionisation
EtOH	Ethanol
eq	Äquivalente (<i>equivalents</i>)
H-AMC	7-Amino-4-methylcoumarin

HAT/DESC	<i>human airway trypsin-like protease differentially expressed in squamous cell carcinoma</i>
HAMP	<i>hepcidin antimicrobial peptide</i>
HEK	<i>human embryonic kidney</i>
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (<i>hepatocyte growth factor</i>)
HIF	<i>hypoxia inducible factor</i>
HJV	Hemojuvelin
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond coherence</i>
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HT	Hydroxytryptamin
<i>i</i> -Bu	Isobutyl
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IRIDA	<i>iron-refractory iron-deficiency anemia</i>
LC	Flüssigkeitschromatography (<i>liquid chromatography</i>)
LDLRA	<i>low density lipoprotein receptor class A</i>
MAP-Kinase	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MW	Mikrowellenstrahlung
MS	Massenspektrogramm
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid-hydrat
NFSI	<i>N</i> -Fluorbenzensulfonimid
NK	Neurokinin
NMM	<i>N</i> -Methylmorphilin
NMR	Kernspinresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
Nu	Nummer
OMe	methoxy
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)
PE	Petrolether

Ph	Phenyl
Pr	Propyl
quant	quantitativ
R	Rest
Rt	Raumtemperatur
SDS-PAGE	Natrium(<i>sodium</i>)dodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese
SEA	<i>urchin sperm protein, enteropeptidase, agrin</i>
SH2	<i>steroid receptor coactivator –homology 2</i>
SMAD	<i>son of mothers against decapentaplegic</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
TMPRSS6	<i>transmembrane protease, serine</i>
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
TTSP	<i>type II transmembrane serine protease</i>
uPA	<i>urokinase plasminogen activator</i>
UV	ultraviolett
ZAP70	<i>zeta-chain-associated protein kinase</i>
Zers	Zersetzung

Selbständigkeitserklärung

Hiemit erkläre ich ehrenwörtlich, die vorliegende Dissertation mit dem Thema „*Sulfamoylbenzamide als Arginin-Mimetika: Hemmung von Trypsin-artigen Serinproteasen und Mapping des aktiven Zentrums von Matriptase-2*“ selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben. Ich habe keine anderen als die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen benutzt und sämtliche Textstellen oder Bilder, die aus veröffentlichten Schriften entnommen wurden, als solche gekennzeichnet. Ebenfalls sind alle von anderen Personen bereitgestellten Materialien, Daten oder erbrachten Dienstleistungen als solche kenntlich gemacht worden.

Bonn, den 23.12.2010

Stefan Dosa

