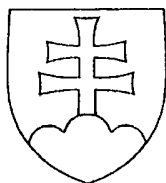


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21)

943-93

(22) 06.09.93

(31) P 42 30 470.9, P 43 02 052.6, P 43 09 213.6

(32) 1.09.92, 26.01.93, 22.03.93

(33) DE, DE, DE

(43) 10.08.94

(86)

(13) A3

(51)

C 07 D 401/06,
401/10, 249/12,
233/32, 233/70,
453/02, 417/06,
403/06, 401/14,
A 61 K 31/445

(71) DR. KARL THOMAE GMBH, Biberach an der Riss, DE;

(72) HIMMELSBACH Frank Dr., Mittlbiberach, DE;
AUSTEL Volkhard Dr., Biberach, DE;
LINZ Günther Dr., Mittlbiberach, DE;
PIEPER Helmut Dr., Biberach, DE;
GUTH Brian Dr., Warthausen, DE;
MÜLLER Thomas Dr., Biberach, DE;
WEISENBERGER Johannes Dr., Biberach, DE;

(54) Cyklické deriváty močoviny, spôsob výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

(57) Riešenie sa týka cyklických derivátov močoviny všeobecného vzorca I, v ktorom jednotlivé symboly majú význam, uvedený v nároku 1, ako aj tautomérov a stereoizomérov týchto látok a ich solí, najmä z fyziologického hľadiska prijateľných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami. Riešenie sa týka aj spôsobu výroby týchto látok, ktoré majú cenné farmakologické vlastnosti a sú vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na prevenciu a liečenie chorôb, pri ktorých dochádza k tvorbe bunkových zhlukov, napríklad v prípade trombotických ochorení.

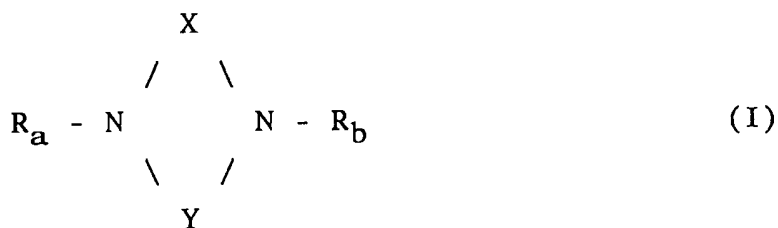
Cyklické deriváty, spôsob výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

Oblasť techniky

Vynález sa týka cyklických derivátov močoviny, spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov s anti-trombotickým účinkom, ktoré tieto látky obsahujú.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoria cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I



ako aj tautoméry týchto zlúčenín, ich stereoizoméry a ich soli, zvlášť z fyziologického hľadiska prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami, ktoré majú okrem iného cenné farmakologické účinky, s výhodou antiagregačné účinky, s výnimkou nasledujúcich látok:

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-3H-
-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

4-[4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl]-
imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoksykarbonyletyl)-3H-
-imidazol-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoksykarbonyletyl)-3H-
-imidazol-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoksykarbonyletyl)-
imidazolidin-2,4-dion,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoksykarbonyletyl)-
imidazolidin-2,4-dion,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoksykarbonyletyl)-3,4,5,6-
-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-
-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-2-on,

4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metox-
karbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylaminofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-metoxkarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-metoxkarbonyl-
etyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metox-
karbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-metoxkarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

2-(amidinofenyl)-5-etyl-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)-
fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
4-metyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2,4-dion,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluór-
metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

3-(4-kyanofenyl)-1-(4-etoxykarbonylbutyl)-3H-imidazo-
[4,5-b]pyridin-2-on,

ako aj farmaceutické prostriedky s obsahom týchto zlúčenín a
spôsob ich výroby.

Vo vyššie uvedenom vzorci I znamenajú jednotlivé symboly
za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme
dusíka kyanoskupinou, 1-nitroetén-2,2-diylovú alebo 1,1-di-
kyanoetén-2,2-diylovú skupinu,

ii) Y znamená 1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 ató-
mami uhlíka, prípadne substituovanú R_C alebo R_D alebo R_C
a R_D ,

iii) A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami
uhlíka, aminoskupinu, anilínovú skupinu alebo guanidínovú
skupinu, pričom každej z týchto skupín je na atóme dusíka
jeden atóm vodíka nahradený skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami
uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými
skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e , pričom skupina je prípadne ďalej substituovaná jednou až štyrmi alkylovými skupinami a v cykloalkylovej časti je prípadne jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, pričom okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami uhlíka vždy jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

cykloalkenylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ešte jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, viazaným na zvyšok A a okrem toho sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, obsahujúcim 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na rovnakom atóme uhlíka alebo 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy uhlíka nachádzajú na susediacich atóмоch uhlíka alebo 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že oba atómy vodíka sú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom vyššie uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, viazanú na zvyšok C cez zvyšok W alebo

B spoločne s A tvoria pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej atóm vodíka v polohe 1 je spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina viazaná v polohe 4 etylénového reťazca je prípadne nahradená hydroxymetylenovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže byť atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, ktoré môžu byť na uhlíkovom reťazci substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami uvedený do komplexu s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami,

v) C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou skupinou, sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo v ktorej je etylénová skupina nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$,

cykloalkenylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej atómy uhlíka, oddelené od seba dvoma alebo tromi väzbami môžu byť spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť ešte ďalej substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy môžu byť substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou a okrem toho môžu byť v týchto skupinách ešte jedna alebo dve metinové skupiny nahradené atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a ďalej prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú R_e a prípadne ešte ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami v kruhu môžu byť vždy jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ešte ďalej substituovanú jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho sú 2 atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujú-

com 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíka alebo 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka alebo 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, oddelených od seba ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, oddelených od seba dvoma atómami, pričom vyššie uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami alebo

C tvorí spoločne s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka týchto bicyklických skupín, substituovaných na uhlíkovom reťazci, prípadne jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-arylénovú skupinu,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú

alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluór-metylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkyl-sulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou, pričom okrem toho môžu byť 1 alebo 2 metinové skupiny nahradené vždy jedným atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, pričom 2 atómy uhlíka, oddelené od seba tromi väzbami sú okrem toho spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka s priamym reťazcom, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, skupinou HNR_6 - alebo N-fenylalkyl- NR_6 - alebo N-alkyl- NR_6 - s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú 1 alebo 2 alkylénovými skupinami s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>\text{CH}$ - nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, prípadne substituovanú hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinou HNR_6 - alebo N-fenylalkyl- NR_6 - alebo N-alkyl- NR_6 - s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo

alkylénovú skupinu, viazanú so zvyškom D cez zvyšok W, pričom táto alkylénová skupina je okrem toho substituovaná jedným alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinou HNR_6 - alebo N-fenylalkyl- NR_6 alebo N-alkyl- NR_6 - s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 3 až 9 atómami uhlíka, skupinu $\text{R}_7\text{O-CO-}$, fosfónovú skupinu, O-alkylfosfónovú skupinu, O,O'-dialkylfosfónovú skupinu, tetrazol-5-yllovú skupinu alebo skupinu $\text{R}_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO}$ a

ix) tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená perfluóralkylovú alebo arylovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až ix) musí byť splnená,

X znamená karbiminoskupinu, prípadne substituovanú na atóme dusíka alkylovou skupinou alebo kyanoskupinou, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu, sulfonylovú skupinu, 1-nitroetén-2,2-diylovú- alebo 1,1-dikyanoetén-2,2-diylovú skupinu,

Y znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_c alebo R_d alebo zvyškami R_c a R_d , prípadne ešte ďalej substituovanú jedným alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom okrem toho môžu byť jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

alkenylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka s priamym reťazcom, prípadne substituovanú zvyškom R_c alebo R_d alebo zvyškami R_c a R_d , pričom okrem toho môže byť metylénová sku-

pina nahradená karbonylovou skupinou,

1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D ,

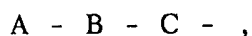
1,2-cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D ,

1,2-arylénovú skupinu,

1,2-fenylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy atómom dusíka alebo, v ktorej je jedna alebo dve skupiny $-CH=CH-$ nahradené vždy jednou skupinou $-CO-NH-$ alebo, v ktorej je jedna metinová skupina nahradená atómom dusíka a jedna skupina $-CH=CH-$ nahradená skupinou $-CO-NH-$, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

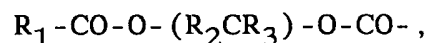
skupiny $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-CH=N-$ alebo $-N=CH-$, prípadne substituované zvyškom R_C alebo R_D ,

prvý zo zvyškov R_A až R_D znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z vyššie uvedených skupín môže byť jeden atóm vodíka alebo dva atómy vodíka na atóme dusíka nahradené alkylovou skupinou alebo môže byť jeden atóm vodíka nahradený alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo skupinou



kde R_1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, fenyl alebo fenylalkyl,

R_2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, kyanoskupinu alebo kyanoalkylovú skupinu alebo

v prípade, že skupina A je viazaná na atóm dusíka zvyšku B alebo C, ktorý netvorí časť laktámovej skupiny, tiež atóm vodíka, alkylovú skupinu, benzylovú skupinu, v ktorej je fenylová časť prípadne substituovaná jednou až dvoma metoxyskupinami, formylovú, acetylovú alebo trifluóracetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo skupinu $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, v ktorej majú R_1 až R_3 vyššie uvedený význam,

B znamená chemickú väzbu
alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
arylénovú skupinu,
pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorých je prípadne jedna alebo dve skupiny -CH=N- nahradené vždy jednou skupinou -CO-NH- a jeden z atómov dusíka môže byť namiesto na atóm vodíka viazaný tiež na zvyšok C, pokiaľ tento zvyšok nie je viazaný heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok D, pričom vyššie uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylé-

novej časti je vždy jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A, pričom

R_e znamená alkylovú, hydroxylovú, alkoxylovú, fenylalkoxylovú, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú, fenylalkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu alebo fenyllovú skupinu za predpokladu, že heteroatóm zvyšku R_e je od atómu dusíka v kruhu cyklickej iminoskupiny oddelený aspoň dvoma atómami uhlíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka >CH- nahradená atómom dusíka a okrem toho vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami v kruhu, môže byť jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené vždy karbonylovou skupinou, pričom R_e má vyššie uvedený význam,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, okrem toho prípadne substituovanú jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenyllovej časti je vždy jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A, pričom atóm dusíka je od dvojitej väzby oddelený aspoň jednou metylénovou skupinou, prípadne mono- alebo disubstituovanou,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho sú dva atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom

s 2 až 6 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíka alebo s 1 až 5 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na susedných atóмоch uhlíka alebo s 1 až 4 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, oddelených od seba ďalším atómom alebo s 1 až 3 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktorá sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom vyššie uvedené skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, viazanú na zvyšok C cez zvyšok W, pričom W znamená atóm kyslíka alebo síry, sulfinylovú skupinu, sulfonylovú skupinu alebo skupinu $-NR_4-$, NR_5CO- alebo $-CONR_5-$, kde

R_4 znamená atóm vodíka, alkylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfonylovú, arylkarbonylovú, heteroarylkarbonylovú, arylsulfonylovú alebo heteroarylsulfonylovú skupinu a

R_5 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu alebo

B tvorí spoločne s A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina, viazaná v polohe 4 etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka týchto uvedených bicyklických skupín, ktoré môžu byť ešte substituované na uhlíkovom re-

ťažci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma metoxyskupinami a

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je jedna metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou alebo sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo môže byť etylénová skupina nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$, pričom R_4 a R_5 majú vyššie uvedený význam,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

alkylénkarbonylovú skupinu s celkom 2 až 7 atómami uhlíka, viazanú so zvyškom B cez karbonylovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorých môže byť jedna alebo dve skupiny $-CH=N-$ nahradené vždy skupinou $-CO-NH-$ a jeden z atómov dusíka môže byť miesto na atóm vodíka viazaný tiež na zvyšok B, pokiaľ tento zvyšok neznamená chemickú väzbu alebo pokiaľ nie je viazaný na zvyšok C pomocou heteroatómu alebo karbonylovej skupiny, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

cyklohexylénovú skupinu v ktorej sú dvoma, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka navyše spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

C tvorí spolu s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina, viazaná v polohe 4 etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže byť atóm dusíka týchto bicyklických skupín, ktoré môžu byť okrem toho v uhlíkovom reťazci substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami spracovaný na komplex s bóranom alebo kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma metoxyskupinami alebo

C, v prípade, že B znamená chemickú väzbu, môže znamenať tiež

- a) indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, v ktorých je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok A a druhý kruh je viazaný na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nasýtené kruhy môžu byť substituované vždy jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou a v ktorých okrem toho môže byť jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy jedným atómom dusíka,

- b) cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e vo vyššie uvedenom význame a prípadne substituovanou ešte jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A,
- c) cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e vo vyššie uvedenom význame a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho je ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ prípadne nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami v kruhu nahradená jedna alebo dve metylénové skupiny, susediace s atómom dusíka, vždy karbonylovou skupinou,
- d) cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ďalej substituovanou jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a súčasne je atóm dusíka oddelený od dvojitej väzby aspoň jednou prípadne mono- alebo disubstituovanou metylénovou skupinou alebo
- e) cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, viazaným na zvyšok A a okrem toho sú 2 atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom s 2 až 6 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na rovnakom atóme uhlíka alebo s 1 až 5 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka alebo s 1 až 4 atómami uhlíka v prípade, že sa ató-

my vodíka nachádzajú na atónoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo s 1 až 3 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atónoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

D znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou, sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo je etylénová skupina nahradená skupinou $-CO-NR_5-$ alebo $-NR_5-CO-$, pričom R_4 a R_5 majú vyššie uvedený význam,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorej môže byť jedna alebo dve skupiny $-CH=N-$ nahradené vždy jednou skupinou $-CO-NH-$ a jeden z atómov dusíka môže byť viazaný namiesto na atóm vodíka tiež na zvyšok E, pokiaľ tento zvyšok neznamena chemickú väzbu alebo nie je spojený heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok D, pričom tieto heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, v ktorej je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok E a druhý kruh je viazaný na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nenasýtené zvyšky

môžu byť substituované vždy jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatické zvyšky môžu byť substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluór-metylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkyl-sulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou a jedna alebo dve metinové skupiny v týchto kruhoch môžu byť nahradené vždy jedným atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, pričom okrem toho v uvedených kruhoch so 4 až 7 atómami uhlíka môžu byť od 5 atómov v kruhu nahradené jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace, metylénové skupiny vždy karboxylovou skupinou,

cykloalkylénovú skupinu so 6 alebo 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých sú vždy v polohe 1,4- nachádzajúce sa jednotky $>\text{CH}-$ nahradené atómom dusíka, okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených kruhoch so 6 alebo 7 atómami nahradené jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny vždy karboxylovou skupinou,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy uhlíka, oddelené od seba tromi väzbami spojené ešte alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované ešte jednou až dvoma alkylovými skupinami

alebo v prípade, že E má odlišný význam od chemickej väzby, tiež chemickú väzbu,

E znamená chemickú väzbu,

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxy skupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinami HNR_6 - alebo N-fenylalkyl- NR_6 - alebo N-alkyl- NR_6 - s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom

R_6 znamená alkylkarbonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu s vždy 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylsulfonylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylalkylkarbonylovú, arylalkylsulfonylovú, arylalkoxykarbonylovú, arylkarbonylovú, arylsulfonylovú, heteroarylalkylkarbonylovú, heteroarylalkylsulfonylovú, heteroarylalkoxykarbonylovú, heteroarylkarbonylovú alebo heteroarylsulfonylovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorej sú jedna alebo dve skupiny $-\text{CH}=\text{N}-$ nahradené vždy jednou skupinou $-\text{CO}-\text{NH}-$ a jeden z atómov dusíka môže byť viazaný namiesto na atóm vodíka tiež na zvyšok D, pokiaľ tento zvyšok neznamená chemickú väzbu alebo nie je viazaný heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok E, pričom vyššie uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom v týchto skupinách je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená ató-

mom dusíka, spojeným s atómom uhlíka zvyšku D,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinami HNR_6 - alebo N-fenylalkyl- NR_6 - alebo N-alkyl- NR_6 - s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom R_6 má vyššie uvedený význam,

alebo tiež, v prípade, že D má odlišný význam od chemickej väzby, alkylénovú skupinu, viazanú cez zvyšok W so zvyškom D, pričom W má vyššie uvedený význam a alkylénová skupina je prípadne substituovaná okrem toho jednou až dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinou HNR_6 - alebo N-fenylalkyl- NR_6 - alebo N-alkyl- NR_6 - s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti a heteroatóm prídavných substituentov je oddelený od heteroatómu zvyšku W aspoň 2 atómami uhlíka, R_6 má vyššie uvedený význam za predpokladu, že D spoločne s E má význam, odlišný od skupiny všeobecného vzorca



kde n znamená celé číslo 1, 2, 3 alebo 4

a etylénová časť, spojená s atómom dusíka je prípadne substituovaná vyššie uvedeným spôsobom a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkoxy skupinou alebo skupinou $\text{R}_7\text{O}-$, pričom

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu so 4 až 8 atómami uhlíka

alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, v týchto skupinách môže byť cykloalkylová časť substituovaná alkylovou skupinou alebo 1 až 3 metylovými skupinami, alkoxy skupinou alebo dialkylaminoskupinou a okrem toho môže byť metylénová skupina v cykloalkylovej časti so 4 až 8 atómami uhlíka nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou skupinou, sulfonylovou skupinou alebo alkyliminoskupinou, ďalej môže R_7 znamenať bicykloalkylovú alebo bicykloalkylalkylovú skupinu, v ktorej bicykloalkylová časť obsahuje vždy 6 až 10 atómov uhlíka a okrem toho je prípadne substituovaná jednou až tromi metylovými skupinami alebo benzocykloalkylovú skupinu s 9 až 12 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

fosfónovú, O-alkylfosfónovú, O,O'-dialkylfosfónovú, tetrazol-5-yllovú skupinu alebo skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$,

R_8 znamená alkylovú skupinu alebo alkoxy skupinu vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkoxy skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylovú skupinu, aryloxy skupinu, arylalkylovú skupinu alebo arylalkoxy skupinu a

R_9 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, alkylovú skupinu alebo arylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómami dusíka týchto skupín je aspoň desať chemických väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, perfluóralkylovú skupinu, alkoxy skupinu, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, arylovú alebo arylalkylovú skupinu,

pričom, pokiaľ nie je uvedené inak, znamenajú vo vyššie uvedených zvyškoch arylové časti fenylovú skupinu, prípadne monosubstituovanú skupinou R_{10} , mono-, di- alebo trisubstituovanú skupinou R_{11} alebo tiež monosubstituovanú skupinou R_{10} a okrem toho substituovanú jednou alebo dvoma skupinami R_{11} , pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

R_{10} znamená kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, aminokarboxylovú, alkylaminokarboxylovú, dialkylaminokarboxylovú, alkoxykarboxylovú, alkylkarboxylovú, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxy-skupinu, perfluóralkylovú skupinu, trifluórmtoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkylkarboxylaminoskupinu, fenylalkylkarboxylaminoskupinu, fenylkarboxylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, fenylalkylsulfonylaminoskupinu, fenylsulfonylaminoskupinu, N-alkylalkylkarboxylaminoskupinu, N-alkylfenyl-alkylkarboxylaminoskupinu, N-alkylfenylkarboxylaminoskupinu, N-alkylalkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylsulfonylaminoskupinu, aminosulfonylovú, alkylaminosulfonylovú alebo dialkylaminosulfonylovú skupinu a

R_{11} znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxy-skupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, pričom v prípade, že sú dva zvyšky R_{11} viazané na susedné atómy uhlíka, môžu znamenať tiež alkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, 1,3-butadién-1,4-diylénovú skupinu alebo metyléndioxy-skupinu,

vo vyššie uvedených zvyškoch môžu arylénové časti znamenať fenylénovú skupinu, prípadne monosubstituovanú skupinou R_{10} , mono- alebo disubstituovanú skupinou R_{11} alebo tiež monosubstituovanú skupinou R_{10} a okrem toho monosubstituovanú skupinou R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a majú vyššie uvedený význam,

vo vyššie uvedených zvyškoch zmienenej heteroarylovej časti môžu znamenať päťčlenný heteroaromatický kruh, obsahujúci jeden atóm kyslíka, síry alebo dusíka, atóm dusíka a okrem toho ďalší heteroatóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo 2 atómy dusíka a okrem toho ďalší heteroatóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo ide o šesťčlenný heteroaromatický kruh, obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka, v ktorom okrem toho môže byť jedna alebo dve skupiny $-\text{CH}=\text{N}-$ nahradené vždy jednou skupinou $-\text{CO}-\text{NR}_5-$, pričom R_5 má vyššie uvedený význam a okrem toho môžu byť vyššie uvedené heteroaromatické kruhy substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo na uhlíkovom reťazci tiež atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou,

pričom okrem toho, pokiaľ nie je uvedené inak, obsahujú alkylové alebo alkylénové časti alebo alkoxyskupiny v uvedených zvyškoch vždy 1 až 4 atómy uhlíka a každý atóm uhlíka vo vyššie uvedených alkylénových a cykloalkylénových častiach môže byť spojený najviac s jedným heteroatómom.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú s výnimkou zlúčenín

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-karboxyetyl)imidazolidin-2-on,

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-metoxycarbonyletyl)-imidazolidin-2-on,

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-metoxycarbonyletyl)-3H-imidazol-2-on,

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-karboxyetyl)-3H-imidazol-2-on,

1-[4-(4-kyanofenyl)cyklohexyl]-3-(2-etoxycarbonyletyl)-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amidino-4-piperidinył)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amidino-4-piperidinył)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-
-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-
-fenylimidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-tion,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-aminofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-aminofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)-fenyl]-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-tion,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-
-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-
-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-3H-
-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-tion,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-tion,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-tion,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-5-
-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butoxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazol-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-
-imidazol-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-
-imidazol-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-
imidazolidin-2,3-dion,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-
imidazolidin-2,4-dion,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-
-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-
-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)-fenyl]-2-(4-metoxi-
karbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-metoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyl-etyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoxykarbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-karboxypropyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-metoxykarbonylpropyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-[(2-metoksykarbonyletyl)amino-
karbonyl]fenyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]fenyl]-3-[4-piperidynyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-[(2-metoksykarbonyletyl)aminokarbonyl]fenyl]-3-[4-pipe-
ridynyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinoftenyl)-5-etyl-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)-
fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinoftenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinoftenyl)-2-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2,4-dion,

1-[4-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]fenyl]-3-[1-metyl-4-piperidiny]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-(O-metylfosfono)etyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

3-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-trifluór-metyl-3H-imidazol-2-on,

3-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-4-trifluórmetyl-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-5-trifluórfenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

3-(4-kyanofenyl)-1-(4-etoxykarbonylbutyl)-3H-imidazo-
[4,5-b]pyridin-2-on,

a za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D alebo skupinami R_C a R_D ,

iii) A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z týchto skupín je vždy na jednom z dusíkových atómov nahradený atóm vodíka skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a okrem toho prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e , prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, a okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených 6- až 8-členných kruhoch vždy jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ďalej substituovanú jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka,

piperidinylnú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíku, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susediacich atóмоch, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénovú skupinu, viazanú so zvyškom C cez skupinu W alebo

B tvoria so skupinou A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúci 3 alebo 4 atómy uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúcim 2 až 4 atómy uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúcim 1 až 3 atómy uhlíka, pričom metylénová skupina viazaná v polohe 4 etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylnou skupinou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm vodíka vyššie uvedených bicyklických skupín, prípadne substituovaných na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarterni-

zovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami,

v) C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou skupinou, sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo v ktorej je etylénová skupina nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami v kruhu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú 2, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka, okrem toho spojené ešte alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto cyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy môžu byť substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú R_e a prípadne ešte ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

piperidinylénovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, obsahujúcim 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíku, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na

susedných atómov uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómov uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa tieto atómy vodíka nachádzajú na atómov uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

C spoločne s A a B tvoria pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne substituovaných na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-arylénovú skupinu,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatický kruh je prípadne substituovaný atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka, prípadne

substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka navyše spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou až dvoma alkylovými skupinami,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou alebo skupinou HNR_6^- , alebo N-alkyl- NR_6^- ,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom jedna jednotka $>\text{CH}$ - je nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, substituovanú hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- , alebo N-alkyl- NR_6^- alebo

alkylénovú skupinu, viazanú na zvyšok D cez zvyšok W, pričom táto alkylénová skupina je okrem toho substituovaná jedným alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou alebo arylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- alebo N-alkyl- NR_6^- ,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 3 až 9 atómami uhlíka, skupinu $\text{R}_7\text{O-CO-}$, fosfónovú skupinu, O-alkylfosfónovú skupinu, O,O'-dialkylfosfónovú skupinu alebo skupinu $\text{R}_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO}$ a

ix) tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená trifluórmetylovú skupinu alebo arylovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až ix) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená karbiminoskupinu, prípadne substituovanú na atóme dusíka alkylovou skupinou alebo kyanoskupinou, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 2 alebo 3 atómami uhlíka, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D alebo skupinami R_C a R_D a prípadne ďalej substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom prípadne môže byť jedna metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

alkenylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka s priamym reťazcom, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D , alebo skupinami R_C a R_D , pričom môže byť ešte jedna metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D alebo skupinami R_C a R_D ,

1,2-cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka,

1,2-arylénovú skupinu,

1,2-fenylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy 1 atómom dusíka, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

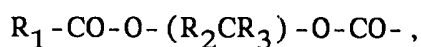
skupinu $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ alebo $-\text{N}=\text{CH}-$, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D ,

prvý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca

A - B - C - ,

v ktorej

A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z týchto skupín môže byť na jednom z dusíkových atómov nahradené 1 alebo 2 atómy vodíka alkylovou skupinou alebo môže byť jeden atóm vodíka nahradený alkoxykarbonylovou skupinou s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, benzyl-oxykarbonylovou skupinou alebo skupinou všeobecného vzorca



kde

R_1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo fenylalkylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

kyanoskupinu alebo kyanoalkylovú skupinu alebo

v prípade, že sa viaže na atóm dusíka vo zvyšku B alebo C, ktorý nie je časťou laktámovej skupiny, môže A znamenať tiež atóm vodíka, alkylovú skupinu, benzylovú skupinu, ktorej fenylová časť môže byť substituovaná jednou až dvoma metoxy-skupinami, formylovú, acetylovú alebo trifluóracetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$, v ktorej R_1 až R_3 majú vyššie uvedený význam,

B znamená chemickú väzbu,

alkylénovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti môže byť vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a

R_e znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu, za predpokladu, že heteroatóm zvyšku R_e je od atómu dusíka v kruhu cyklickej iminoskupiny oddelený aspoň 2 atómami uhlíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e vo vyššie uvedenom význame, prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti môže byť vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a prípadne môže byť ďalšia, v polohe 4 uložená jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených 6- až 8-členných kruhoch vždy jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené vždy jednou karbonylovou skupinou,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú jednou alebo dvoma metylóvymi skupinami, pričom v cykloalkenylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a atóm dusíka je oddelený od dvojitej väzby aspoň jednou, prípadne jednou alebo dvakrát substituovanou metylénovou skupinou,

piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíku, 1 až 5

atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na susedných atóмоch uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atóмы uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené 2 atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénovú skupinu, viazanú so zvyškom C cez zvyšok W, pričom W znamená atóm kyslíka alebo síry, sulfinylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu, skupinu $-NR_4-$, $-NR_5CO-$ alebo $-CONR_5-$, v ktorých

R_4 znamená atóm vodíka, alkylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfonylovú, arylkarbonylovú alebo arylsulfonylovú skupinu a

R_5 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo

B tvorí spoločne s A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže byť atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami uvedený do komplexu s bórom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma

metoxyskupinami a

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je jedna metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou alebo sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$, v ktorej R_4 má vyššie uvedený význam, alebo v ktorej je etylénová skupina prípadne nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$, kde R_5 má vyššie uvedený význam,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

alkylénkarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, viazanú na zvyšok D cez karbonylovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorých môže byť jedna alebo dve skupiny $-CH=N-$ nahradené vždy skupinou $-CO-NH-$ a jeden z atómov dusíka môže byť viazaný namiesto na atóm vodíka tiež na zvyšok B, pokiaľ tento zvyšok neznamená chemickú väzbu alebo nie je viazaný na zvyšok C heteroatómom alebo karbonylovou skupinou, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami v kruhu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka sú okrem toho spolu spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť navyše substituované jednou až dvoma alkylovými skupinami alebo

C môže tvoriť spolu s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-

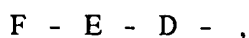
piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylenovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 až 4 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka týchto bicyklických skupín, prípadne substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami alebo

môže C, v prípade, že B znamená chemickú väzbu, znamenať tiež

- a) indanylenovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylenovú skupinu, v ktorej je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok A a druhý z týchto kruhov je viazaný na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou alebo alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou,
- b) cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e vo vyššie uvedenom význame a okrem toho prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A alebo
- c) piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíka, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že

sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené 2 ďalšími atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

D znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou alebo sulfonylovou skupinou, alebo skupinou $-NR_4-$, v ktorej R_4 má vyššie uvedený význam, alebo môže byť etylénová skupina nahradená skupinou $-CO-NR_5-$ alebo $-NR_5-CO-$, v ktorej R_5 má vyššie uvedený význam,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve skupiny $-CH=H-$ prípadne nahradené vždy jednou skupinou $-CO-NH-$ a jeden z atómov dusíka môže byť namiesto na atóm vodíka viazaný tiež na zvyšok E, pokiaľ tento zvyšok neznamená chemickú väzbu alebo nie je viazaný heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok D, pričom uvedené heterocyklické skupiny sú prípadne substituované navyše jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, v ktorej je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok E a druhý z týchto kruhov je viazaný na zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nenasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo alkylovou alebo tri-

fluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfonylovou, alkylsulfinylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých je jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, pričom okrem toho v uvedených 5- až 7-členných kruhoch je prípadne jedna, s atómom dusíka susediaca metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

piperazinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých je prípadne jedna, s atómom dusíka susediaca metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka okrem toho spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny sú okrem toho prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

v prípade, že E znamená cyklickú iminoskupinu, môže D znamenať tiež alkylénkarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, pričom táto karbonylová skupina je vždy viazaná na atóm dusíka cyklickej iminoskupiny v skupina E, alebo v prípade, že E neznamená chemickú väzbu, môže D znamenať tiež chemickú väzbu,

E znamená chemickú väzbu,

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou alebo arylo-

vou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo niektorú zo skupín HNR_6- alebo N-alkyl-NR_6- , kde

R_6 znamená alkylkarbonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu s vždy 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylsulfonylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylalkylkarbonylovú, arylalkylsulfonylovú, arylalkoxykarbonylovú, arylkarbonylovú alebo arylsulfonylovú skupinu,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v týchto je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka,

spojeným s atómom uhlíka zvyšku D,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, prípadne substituovanou jednou alebo dvoma alkylovými skupinami vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou alebo arylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo niektorou zo skupín HNR_6- alebo N-alkyl-NR_6- , kde R_6 má vyššie uvedený význam,

alebo tiež, v prípade, že D neznamena chemickú väzbu, môže E znamenať alkylénovú skupinu, spojenú so zvyškom D cez zvyšok W, kde W má vyššie uvedený význam a alkylénová skupina môže byť okrem toho substituovaná jednou alebo dvoma alkylovými skupinami vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupini-

nou, aminoskupinou, arylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo niektorou zo skupín HNR_6 - alebo A-alkyl-NR_6 - , kde R_6 má vyššie uvedený význam, pričom heteroatóm prídavného substituenta je oddelený aspoň dvoma atómami uhlíka od heteroatómu zvyšku W za predpokladu, že D spoločne s E má význam, odlišný od skupiny všeobecného vzorca $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-CH}_2\text{CH}_2-$, kde n znamená celé číslo 1, 2, 3 alebo 4 a etylénová časť, spojená s atómom dusíka, môže byť substituovaná vyššie uvedeným spôsobom,

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkoxyskupinou alebo skupinou $\text{R}_7\text{O-}$, kde

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, v ktorých cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 3 metylovými skupinami alebo alkoxyskupinou a okrem toho môže byť metylénová skupina v cykloalkylovej časti s 5 až 7 atómami v kruhu nahradená atómom kyslíka alebo alkyliminoskupinou, benzocykloalkylovú skupinu s 9 až 12 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

fosfónovú, O-alkylfosfónovú, O,O'-dialkylfosfónovú, tetrazol-5-ylovú skupinu alebo skupinu $\text{R}_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO-}$,

kde

R_8 znamená alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkoxyskupinu vždy s 1 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylalkylovú skupinu alebo arylalkoxyskupinu a

R_9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka v skupine A-B-C- , najvzdialenejšom od skupiny F je aspoň je-

denásť väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, trifluórmetylovú, arylovú alebo arylalkylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo arylovú skupinu,

pričom, pokiaľ nie je uvedené inak,

rozumie sa pri definícii predchádzajúcich zvyškov arylovou časťou fenylová skupina, prípadne monosubstituovaná skupinou R_{10} alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná skupinou R_{11} , alebo monosubstituovaná skupinou R_{10} a okrem toho mono- alebo di- substituovaná skupinou R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

R_{10} znamená kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, fenylalkylkarbonylaminoskupinu, fenylkarbonylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, fenylalkylsulfonylaminoskupinu, fenylsulfonylaminoskupinu, N-alkyl-alkylkarbonylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylkarbonylaminoskupinu, N-alkylfenylkarbonylaminoskupinu, N-alkyl-alkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylsulfonylaminoskupinu, aminosulfonylovú, alkylaminosulfonylovú alebo dialkylaminosulfonylovú skupinu a

R_{11} znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, pričom dva zvyšky R_{11} , pokiaľ sú viazané na susedné atómy uhlíka, môžu tiež tvoriť alkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, 1,3-butadién-1,4-diylénovú skupinu alebo metyléndioxyskupinu,

vo významoch rôznych zvyškoch uvedené arylénové časti znamenajú fenylénovú skupinu, prípadne monosubstituovanú zvyškom R_{10} vo vyššie uvedenom význame, mono- alebo disubstituovanú zvyškom R_{11} vo vyššie uvedenom význame alebo monosubstituovanú zvyškom R_{10} a okrem toho monosubstituovanú zvyškom R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

uvedené alkylové, alkylénové a alkoxylové časti obsahujú vždy 1 až 4 atómy uhlíka, pričom každý atóm uhlíka vo vyššie uvedených alkylénových a cykloalkylénových častiach je viazaný najviac na jeden heteroatóm, ako aj tautoméry, stereoizoméry a soli týchto zlúčenín.

Zvlášť výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú s výnimkou nasledujúcich zlúčenín

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(O-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-[2-(O-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazol-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]imidazol-2-on,

1-(4-amidino-fenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidino-fenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidino-fenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-imidazol-2-on,

1-(4-amidino-fenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-fenylimidazol-2-on,

4-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidino-fenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-
-3-fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-
-3-fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-
-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butoxycarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoksykarbonylamidino-
fenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidino-
fenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-
imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidino-
fenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidino-
fenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-metoksykarbonylamidino-
fenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyl-
etyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoksykarbonyl-
amidino-
fenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidino-
fenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[4-(2-karboxy-
etyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[4-(2-metoksy-
karbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-karboxypropyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-metoksykarbonylpropyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinoftenyl)-5-etyl-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)-
fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinoftenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinoftenyl)-2-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2,4-dion,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(O-metylfosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

3-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-trifluór-metyl-3H-imidazol-2-on,

3-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-4-trifluórmetyl-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluór-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

3-(4-kyanofenyl)-1-(4-etoxykarbonylbutyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-2-on,

za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cyklopentylénovú alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

iii) A znamená amidínovú skupinu, substituovanú skupinou $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$,

iv) B znamená pyrrolidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 4 alkylovými skupinami a prípadne okrem toho v polohe 4 substituovanú kyanoskupinou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, alkylkarbonylovou skupinou alebo alkoxy skupinou,

piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa tieto 2 atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíkovom atóme, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa tieto atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch vodíka alebo 2 alebo 3 atómy vodíka v prípade, že ide o atómy vodíka, nachádzajúce sa na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 alebo 2 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma ďalšími atómami,

1,2,3,6-tetrahydropyridinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

azacykloheptylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperazinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

2-oxo-piperazinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénoxyskupinu,

cykloalkylénnú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

B tvorí spolu s A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou, etylénovou alebo 1,3-propylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou skupinou alebo hydroxymetylénovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka vyššie uvedených dicyklických skupín, prípadne substituovaných na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou,

v) C znamená alkylénoxyskupinu,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej dvoma alebo tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka môžu byť okrem toho spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

piperidinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

indanylnú, naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu alebo

C tvorí spoločne s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo

dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou a okrem toho môže atóm vodíka týchto bicyklických skupín, prípadne substituovaných v uhlíkovom reťazci ešte jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-arylénovú skupinu,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami oddelené atómy uhlíka okrem toho spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou alebo skupinou HNR_6- ,

alkylénoxyskupinu, viazanú cez atóm kyslíka na zvyšok D a substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6- alebo

piperidinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, skupinu R_7O-CO- , fosfónovú skupinu, O-alkylfosfónovú skupinu, O,O'-dialkylfosfónovú skupinu alebo skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO$

ix) tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená trifluórmetylovú alebo arylovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až ix) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, karbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená skupinu $-CH_2CH_2-$, $CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CO-$ alebo $-COCH_2-$, prípadne substituovanú zvyškom R_c alebo zvyš-

kami R_c a R_d ,

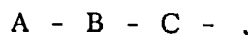
skupinu $-N=CH-$ alebo $-CH=N-$, prípadne substituovanú R_c ,

1,2-arylénovú skupinu,

1,2-fenylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy 1 atómom dusíka, pričom vyššie uvedené heterocyklické skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

1,2-cyklopentylénovú alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

prvý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

A znamená amidínovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s 2 alebo 3 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo skupinou

$R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, pričom

R_1 znamená alkylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

kyanoskupinu, kyanometylovú skupinu, kyanoetylovú skupinu, aminoskupinu, aminometylovú, aminoetylovú alebo aminopropyllovú skupinu alebo v prípade, že zvyšok A je viazaný na atóm dusíka zvyšku B alebo C, tiež atóm vodíka, metylovú, etylovú benzylovú, terc.butyloxykarbonylovú, benzyloxykarbonylovú, trifluóracetylovú skupinu alebo skupinu

$R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, v ktorej R_1 až R_3 majú vyššie uvedený význam,

B znamená chemickú väzbu,

pyrolidinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperidinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, alkylkarbonylovou skupinou alebo alkoxykupinou,

piperidinylnú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené priamym alkylénovým mostíkom, ktorý obsahuje 2 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíkovom atóme, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka, 2 alebo 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od

seba oddelené ďalším atómom alebo 1 alebo 2 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atónoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené 2 atómami,

1,2,3,6-tetrahydropyridinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

azacykloheptylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami, pričom v cyklických iminogrupinách zvyšku B vo vyššie uvedenom význame je vždy jeden atóm dusíka viazaný na zvyšok A,

2-oxo-piperazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami, pričom atóm dusíka v polohe 4 je viazaný na zvyšok A,

alkylénovú skupinu,

alkylénoxyskupinu, viazanú atómom kyslíka na zvyšok C, pričom atóm dusíka zvyšku A je od atómu kyslíka oddelený aspoň dvoma atómami uhlíka,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

B tvorí spoločne s A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou, etylénovou alebo 1,3-propylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou alebo hydroxymetylénovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne ešte substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma

alkylovými skupinami tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou,

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

alkylénoxyskupinu, viazanú atómom kyslíka na atóm uhlíka zvyšku B alebo na bicyklickú skupinu, tvorenú zvyškami B a A, pričom medzi atómom kyslíka alkylénoxyskupiny a atómom dusíka cyklického zvyšku všeobecného vzorca I sa nachádzajú aspoň 2 atómy uhlíka,

alkenylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, s výnimkou skupín, viazaných cez vinylénovú časť s heteroatómom zvyšku A, zvyšku B alebo cyklického zvyšku všeobecného vzorca I,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka môžu byť okrem toho spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

arylénovú skupinu alebo prípadne jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami substituovanú pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu alebo

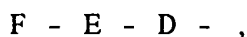
v prípade, že B znamená piperazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tiež alkylénkarbonylovú skupinu, ktorej karbonylová skupina je viazaná na atóm dusíka piperazinylénovej skupiny zvyšku B, prípadne substituovanej jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

C tvorí spoločne s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylénovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne ešte ďalej substituovaných v uhlíkovom reťazci jed-

nou alebo dvoma alkylovými skupinami tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou alebo

v prípade, že B znamená chemickú väzbu, môže C znamenať tiež piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorej je atóm dusíka spojený so zvyškom A alebo indanylenovu, naftylénovu alebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu, pričom vždy jeden z kruhov na zvyšku A je viazaný na iný kruh na cyklickom zvyšku všeobecného vzorca I,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

D znamená alkylénovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylenovú, pyrimidinylenovú, pyrazinylenovú alebo pyridazinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka navyše spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

indanylenovú, naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu, pričom vždy jeden z kruhov je viazaný na zvyšok E a ďalší na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I,

alebo v prípade, že E znamená piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami tiež alkylénkarbonylovú skupinu, ktorej karbonylová časť je

viazaná na atóm dusíka piperidinylenovej skupiny zvyšku E, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

E znamená chemickú väzbu,

alkenylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka,

alkylénovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6 -, pričom

R_6 znamená alkylkarbonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylsulfonylovú skupinu s vždy 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylkarbonylovú, arylsulfonylovú, arylalkylkarbonylovú alebo arylalkylsulfonylovú skupinu,

alkylénoxyskupinu, viazanú atómom kyslíka na zvyšok B a prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6 -, pričom heteroatóm prídavných substituentov je oddelený aspoň 2 atómami uhlíka od atómu kyslíka alkylénoxyskupinou a R_6 má vyššie uvedený význam,

arylénovú skupinu,

cyklohexylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alebo v prípade, že D znamená alkylénkarbonylovú skupinu, tiež piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom atóm dusíka je spojený s karbonylovou časťou alkylénkarbonylovej skupiny zvyš-

ku D a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylalkoxy-skupinou alebo skupinou R_7O- , kde

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, benzocykloalkylovú skupinu s 9 až 11 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

fosfónovú, O-alkylfosfónovú, O,O'-dialkylfosfónovú, tetrazol-5-yllovú skupinu alebo skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$, kde

R_8 znamená cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkoxyskupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka, alkylovú skupinu alebo alkoxy-skupinu vždy s 1 až 6 atómami uhlíka a

R_9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka, najvzdialenejšom od zvyšku F v skupine A-B-C- je aspoň jedenáť väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, trifluórmetylovú, arylovú alebo arylalkylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

pričom, pokiaľ nie je uvedené inak,

pod pojmom arylová časť sa rozumie fenylová skupina, prípadne substituovaná jednou skupinou R_{10} , jednou alebo dvoma skupinami R_{11} alebo jednou skupinou R_{10} a okrem toho jednou skupinou R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

R₁₀ znamená kyanoskupinu, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, N-alkyl-alkylkarbonylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu alebo N-alkyl-alkylsulfonylaminoskupinu a

R₁₁ znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxykupinu, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, pričom dva zvyšky R₁₁, pokiaľ sú viazané na susedné atómy uhlíka, môžu tiež tvoriť alkylénovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, 1,3-butadién-1,4-diylénovú skupinu alebo metyléndioxyskupinu,

arylénovými zvyškami sa rozumejú fenylénové skupinu, prípadne substituované jedným substituentom R₁₀, jedným alebo dvoma substituentami R₁₁ alebo jedným substituentom R₁₀ a okrem toho jedným substituentom R₁₁, pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a majú vyššie uvedený význam,

alkylové, alkylénové alebo alkoxylové časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, pričom každý atóm uhlíka v uvedených alkylénových a cykloalkylénových častiach je spojený najviac s jedným atómom uhlíka,

zvlášť výhodné sú s výnimkou nasledujúcich látok:

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butoxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-
-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-karboxyetyl)fenyl]imidazo-
lidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-metoksykarbonylpropyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-2-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2,4-dion,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-
-1,2,4-triazol-3-on a

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(O-metylfosfono)etyl]fenyl]-
-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme
dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cyklohexylénovú skupinu,

iii) A znamená amidínovú skupinu, substituovanú skupinou
 $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$,

iv) B znamená 1,3-pyrolidinylnú skupinu alebo 1,3-pi-
peridinylnú skupinu,

1,4-piperidinylnú skupinu, prípadne substituovanú 1 až

4 metylovými skupinami a prípadne navyše substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou,

1,4-azacykloheptylénovú skupinu,

1,4-piperazinylénovú skupinu,

2-oxo-1,4-piperazinylénovú skupinu,

skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

1,2-cyklopentylénovú skupinu alebo

B tvorí spolu s A 4-piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou skupinou,

v) C znamená skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-$ alebo $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej môže byť atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený etylénovou skupinou,

1,4-piperidinylénovú skupinu,

1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu alebo

C znamená spolu s A a B 4-piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-fenylénovú skupinu, prípadne substi-

tuovanú atómom fluóru alebo chlóru, metylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej je prípadne atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený etylénovou skupinou,

1,5-indanylénovú, 2,6-naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

1,4-piperidinylénovú skupinu,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 3 až 6 atómami uhlíka, skupinu R_7O-CO- , $R_8CO-O-CH(R_9)-O-CO-$, fosfónovú skupinu, O-metylfosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až viii) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená atóm dusíka, karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, karbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená skupinu $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CO-$ alebo $-COCH_2-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo zvyškami R_C a R_d ,

skupinu $-N=CH-$ alebo $-CH=N-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C ,

1,2-fenylénovú skupinu alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu,

prvý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

A znamená amidínovú skupinu, prípadne substituovanú skupinou $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, pričom

R_1 znamená metylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

aminoskupinu, aminometylovú skupinu alebo v prípade, že zvyšok A je viazaný na atóm dusíka zvyšku B alebo C, tiež atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

B znamená chemickú väzbu,

1,3-pyrolidinylenovú skupinu alebo 1,3-piperidinylenovú skupinu,

1,4-piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou až štyrmi metylovými skupinami a prípadne ďalej substituované v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou,

1,4-azacykloheptylenovú skupinu,

1,4-piperazinylenovú skupinu, pričom vždy jeden atóm dusíka v skupinách, uvedených pre zvyšok B je spojený so zvyškom A,

2-oxo-1,4-piperazinylenovú skupinu, v ktorej je atóm dusíka v polohe 4 viazaný na zvyšok A,

skupinu $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, ktorých atóm kyslíka je viazaný na zvyšok C,

1,2-cyklopentylénovú skupinu alebo

B tvorí spoločne s A 4-piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou, etylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou skupinou a

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

skupinu $-O-CH_2-$ alebo $-O-CH_2CH_2-$, pričom atóm kyslíka je vždy viazaný na atóm uhlíka zvyšku B alebo na bicyklickú skupinu, tvorenú zvyškami B a A a metylénová skupina skupiny $-O-CH_2-$ je viazaná na atóm uhlíka cyklického zvyšku všeobecného vzorca I,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 prípadne nahradený etylénovou skupinou,

1,4-fenylénovú skupinu alebo

C tvorí spoločne s A a B 4-piperidinylnú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou alebo

C, v prípade, že B znamená 1,4-piperazinylnú skupinu, môže znamenať tiež skupinu $-CO-CH_2-$, ktorej karbonylová časť je viazaná na atóm dusíka 1,4-piperazinylnovej skupiny alebo

C, v prípade, že B znamená chemickú väzbu, môže znamenať tiež 1,4-piperidinylnú skupinu, ktorej atóm dusíka je viazaný na zvyšok A alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu, viazanú v polohe 2 na zvyšok A,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

D znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

1,3- alebo 1,4-fenylénovú skupinu, prípadne substituovanú atómom fluóru alebo chlóru, metylovou alebo trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej môže byť atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený etylénovou skupinou,

1,5-indanylénovú, 2,6-naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu,

alebo v prípade, že E znamená 1,4-piperidinylenovú skupinu,

tiež skupinu $-\text{COCH}_2-$, pričom karbonylová skupina je spojená s atómom dusíka 1,4-piperidinylenovej skupiny vo zvyšku E,

E znamená chemickú väzbu,

skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$,

alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka,

skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-$, ktorej atóm kyslíka je viazaný na zvyšok D,

1,4-cyklohexylénovú skupinu alebo

v prípade, že D znamená skupinu $-\text{COCH}_2-$, tiež 1,4-piperidinylenovú skupinu, pričom atóm dusíka je spojený s karbonylo-

vou časťou skupiny $-\text{COCH}_2-$ zvyšku D a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 5 atómami uhlíka, fenyalkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo skupinu $\text{R}_7\text{O}-$, kde

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, cyklohexylmetylovú skupinu alebo indanylovú skupinu,

skupiny $\text{R}_8\text{CO}-\text{O}-\text{CHR}_9-\text{O}-\text{CO}-$, fosfónovú, O-metylfosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu, pričom

R_8 znamená cykloalkoxyskupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a

R_9 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka v skupine A-B-C, najvzdialenejšom od zvyšku F je aspoň jedenásť väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, metylovú, trifluórmetylovú alebo fenylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

pričom každý atóm uhlíka vyššie uvedených alkylénových a cykloalkylénových častí je spojený s najviac jedným heteroatómom,

ako aj tautoméry týchto zlúčenín, ich stereoizoméry a ich soli.

Zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú s výnimkou

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butyloxykarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinometylfenyl)-3-[3-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2,4-dion a

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cyklohexylénovú skupinu,

iii) A znamená amidínovú skupinu, substituovanú skupinou $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$,

iv) B znamená 1,4-azacykloheptylénovú skupinu, 1,4-piperidinylnú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 4 metylóvými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou alebo 1,4-piperazinylnú skupinu alebo

A a B spoločne tvoria 2-aminoetoxyskupinu alebo 4-chinuklidinylovú skupinu,

v) C znamená skupinu 1,4-piperidinylnú, 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú alebo 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanylnú skupinu,

vi) D znamená 1,3-fenylovú skupinu, cis-1,4-cyklohexylénovú alebo trans-1,4-cyklohexylénovú skupinu

vii) E znamená alkylénový reťazec s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

1,4-piperidinylnú skupinu,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, skupinu $R_7\text{O-CO-}$, $R_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO-}$, fosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až viii) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, karbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, alebo $-\text{CH}=\text{CH}-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo zvyškami R_C a R_D ,

skupinu $-\text{N}=\text{CH}-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C ,

skupinu $-\text{CH}_2\text{CO}-$ alebo $-\text{COCH}_2-$,

1,2-fenylénovú skupinu alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu, pričom

R_C znamená atóm vodíka, metylovú, trifluórmetylovú alebo fenyllovú skupinu a

R_D znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R_A znamená skupinu



v ktorej

A znamená amidínovú skupinu, prípadne substituovanú skupinou $\text{R}_1-\text{CO}-\text{O}-(\text{R}_2\text{CR}_3)-\text{O}-\text{CO}-$, v ktorej

R_1 znamená metylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

aminometylovú alebo v prípade, že zvyšok A je viazaný na atóm dusíka zvyšku B alebo C, tiež atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

B znamená chemickú väzbu, 1,4-azacykloheptylénovú skupinu

nu, 1,4-piperazinylnú skupinu, prípadne substituovanú jednou až štyrmi metylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou, alebo 1,4-piperazinylnú skupinu, pričom vždy 1 atóm dusíka vyššie uvedených skupín je spojený so zvyškom A alebo

A a B spoločne tvoria 2-aminoetoxyskupinu alebo 4-chinuklidinylnú skupinu a

C znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 1,4-fenylénovú, 1,4-cyklohexylénovú alebo 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanylnú skupinu,

alebo v prípade, že B znamená chemickú väzbu, tiež 1,4-piperidinylnú skupinu, viazanú atómom dusíka na zvyšok A alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu, viazanú v polohe 2 na zvyšok A,

alebo v prípade, že B znamená 1,4-piperidinylnú skupinu, tiež skupinu $-\text{COCH}_2-$, viazanú svojou karbonylovou časťou na 1,4-piperazinylnú skupinu zvyšku B,

R_b znamená skupinu vzorca



v ktorej

D znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, 1,3-fenylénovú alebo 1,4-cyklocyklohexylénovú skupinu alebo 1,4-fenylénovú skupinu, substituovanú prípadne atómom fluóru, metylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou, 2,6-naftylénovú skupinu alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu alebo v prípade, že E znamená 1,4-piperidinylnú skupinu, tiež skupinu $-\text{COCH}_2-$, viazanú svojou karbonylovou časťou na 1,4-piperidinylnú skupinu zvyšku E,

E znamená chemickú väzbu, skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, priamu alky-

lénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-$, ktorej atóm kyslíka je spojený so zvyškom D alebo v prípade, že D znamená skupinu $-COCH_2-$, tiež 1,4-piperidínylénovú skupinu, pričom jej atóm dusíka je viazaný s karbonylovou časťou skupiny $-COCH_2-$ zvyšku D a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 5 atómami uhlíka alebo skupinou R_7O- , pričom

R_7 znamená cyklopentylovú, cyklohexylovú, cyklohexylmetylovú alebo 5-indanylovú skupinu,

skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$, fosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu, pričom

R_8 znamená terc.-butylovú skupinu, etoxyskupinu alebo cyklohexyloxyskupinu a

R_9 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka v skupine A-B-C, najvzdialenejšom od zvyšku F je aspoň jedenást väzieb,

ako aj tautoméry týchto zlúčenín, ich stereoizoméry a ich soli.

Zvlášť výhodnými cyklickými derivátmi močoviny všeobecného vzorca I sú napríklad nasledujúce látky:

- (a) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxy-1-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

- (b) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (c) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-imidazolidin-2-on,
- (d) 4-[4-(2-karboxy-1-penty)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (e) 1-(4-amidino)fenyl-3-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-karboxyetyl]fenyl]imidazolidin-2-on,
- (f) 2-(4-amidino)fenyl-4-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (g) 2-(4-amidino)fenyl-4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (h) 2-(4-amidino)fenyl-4-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (i) 1-(4-amidino)fenyl-3-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (j) 1-(4-amidino)fenyl-3-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2,4-dion,
- (k) 1-(4-amidino)fenyl-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (l) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-kyano-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (m) 1-[4-(4-aminokarbonyl-4-piperidiny)fenyl]-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on,

- (n) 1-[4-[2-(etoxycarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (o) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidinyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,
- (p) 1-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (q) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-chinuklidinyl)-etyl]imidazolidin-2-on,
- (r) 1-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]-3-[4-[2-(etoxycarbonyl)-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on,
- (s) 1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (t) 1-[trans-4-[[1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (u) 1-[trans-4-(etoxycarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (v) 1-[trans-4-[2-(etoxycarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (w) 1-(2-aminometyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on,
- (x) 1-[trans-4-[(karboxymetyl)oxy]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (y) 1-[4-(2-karboxyetenyl)-2-fluórfenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on,

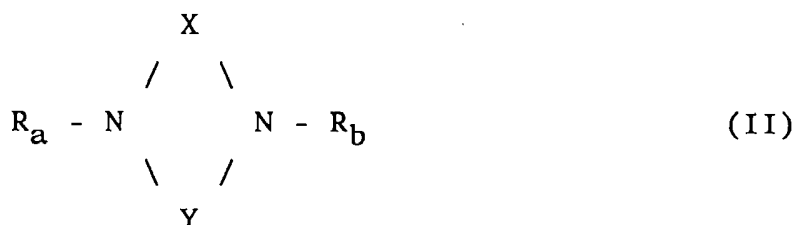
- (z) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidiny)-
cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (aa) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-chinuklidiny)-
fenyl]imidazolidin-2-on,
- (bb) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-metyl-4-piperi-
diny)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (cc) 1-[4-(4-chinuklidiny)fenyl]-3-[trans-4-(etoxykarbo-
nyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (dd) 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-metyl-
-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (ee) 1-[4-(2-karboxyetenyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)-
etyl]imidazolidin-2-on,
- (ff) 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperi-
diny)fenyl]-3H-imidazol-2-on,
- (gg) 1-[4-(aminometyl)bicyklo[2.2.2]oktán-1-yl]-3-[4-(2-
-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (hh) 1-[4-(2-karboxy-1-fenyletyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidi-
nyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (ii) 1-(2-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[2-(4-
-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on a
- (jj) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-[(2-aminoetyl)oxy]-
fenyl]imidazolidin-2-on,

ako aj stereoizoméry týchto zlúčenín a ich soli.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné získať radom postupov, ktoré sú vo svojich základných stupňoch v podstate známe.

Nové zlúčeniny je možné získať napríklad nasledujúcim spôsobom:

a) Pri výrobe zlúčení všeobecného vzorca I, v ktorom A má vyššie uvedený význam a F znamená karboxyskupinu alebo má F vyššie uvedený význam s výnimkou karboxylovej skupiny a A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z vyššie uvedených skupín môžu byť na jednom z atómov dusíka jeden alebo dva atómy vodíka nahradené vždy jednou alkylovou skupinou alebo tiež v prípade, že skupina A je viazaná na atóm dusíka alebo na zvyšok B alebo C, netvoriaci časť laktámovej skupiny, atóm vodíka sa postupuje tak, že sa prevedie zlúčenina všeobecného vzorca II



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu F'-E-D- a ďalší zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu A-B-C alebo jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu F-E-D a ďalší zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu A'-B-C alebo jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu F'-E-D a ďalší z týchto zvyškov skupinu A'-B-C, pričom v týchto skupinách

A až F majú vyššie uvedený význam,

A' znamená skupinu, ktorú je možné previesť hydrolýzou, pôsobením kyseliny, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou na aminoalkylovú skupinu, aminoskupinu, amidínovú alebo guani-

dínovú skupinu, pričom v každej z vyššie uvedených skupín môžu byť na atóme dusíka 1 alebo 2 atómy vodíka nahradené alkylovou skupinou alebo v prípade, že skupina A' je viazaná na atóm dusíka vo zvyšku B alebo C, netvoriaci časť laktámovej skupiny, aj skupinu, ktorú je možné hydrolyzovať pôsobením kyseliny, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou nahradiť atómom vodíka a

F' znamená skupinu, ktorú je možné previesť hydrolýzou, pôsobením kyseliny, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou na karboxylovú skupinu,

na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom A má vyššie uvedený význam a F znamená karboxylovú skupinu alebo má vyššie uvedený význam s výnimkou karboxylovej skupiny a A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z uvedených skupín môžu byť na atóme dusíka nahradené jeden alebo dva atómy vodíka alkylovou skupinou alebo tiež v prípade, že skupina A je viazaná na atóm dusíka vo zvyšku B alebo C, netvoriaci súčasť laktámového kruhu, atóm vodíka.

Napríklad je možné previesť deriváty karboxylovej skupiny, napríklad nesubstituované alebo substituované amidy, estery, tioestery, trimetylsilylestery, ortoestery, iminoestery, amidíny alebo anhydridy alebo nitrilové skupiny hydrolyzou na karboxylovú skupinu alebo estery s terciárnymi alkoholmi, napríklad terc.butylester pôsobením tepla alebo kyseliny na karboxylovú skupinu a ester s aralkanolom, napríklad benzylester takisto hydrogenolýzou na karboxylovú skupinu alebo je možné previesť iminoskupiny, substituované ochrannou skupinou, napríklad formylovou, acetylovou, trifluóracetylovou, etoxykarbonylovou alebo metoxykarbonylovou skupinou pôsobením hydrolýzy na zodpovedajúcu NH-zlúčeninu alebo je možné previesť iminoskupiny, chránené napríklad terc.butyloxykarbonylovou skupinou pôsobením tepla alebo kyseliny na NH-zlúčeninu alebo je tiež možné previesť imino-

skupiny, chránené napríklad benzyloxykarbonylovou, benzylovou, metoxybenzylovou alebo 2,4-dimetoxybenzylovou skupinou hydrogenolýzou na zodpovedajúce NH-zlúčeniny.

Hydrolýza sa s výhodou vykonáva v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej, sírovej, fosforečnej octovej, trichlóroctovej, trifluóroctovej alebo v prítomnosti zmesi týchto kyselín alebo v prítomnosti bázy, napríklad hydroxidu lítneho, sodného alebo draselného vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda, zmes vody a metanolu, vody a etanolu, vody a izopropanolu, metanol, etanol, zmes vody a tetrahydrofuránu alebo vody a dioxánu pri teplote v rozmedzí -10 až 120 °C, napríklad pri teplote miestnosti až teplote varu reakčnej zmesi.

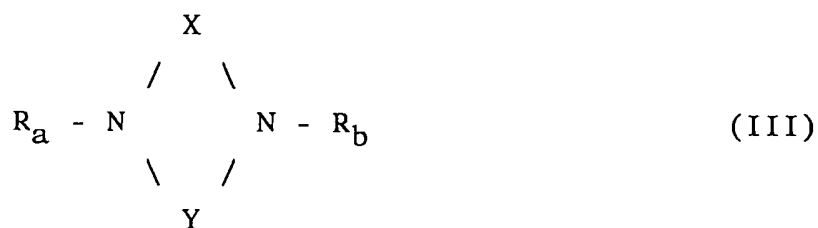
V prípade, že F' v zlúčenine všeobecného vzorca II znamená kyanoskupinu alebo aminokarbonylovú skupinu, je možné tieto skupiny previesť pôsobením dusitanu, napríklad dusitanu sodného v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny sírovej, ktorá s výhodou súčasne slúži ako rozpúšťadlo, pri teplotách v rozmedzí 0 až 50 °C na karboxylovú skupinu.

V prípade, že A' obsahuje alebo F' znamená v zlúčenine všeobecného vzorca II napríklad terc.butyloxykarbonylovú skupinu, je možné túto skupinu odštiepiť aj pôsobením kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej, mravčej, p-toluénsulfónovej, sírovej, chlorovodíkovej, fosforečnej alebo polyfosforečnej, prípadne v inertnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, chloroforme, benzéne, toluéne, dietyléteri, tetrahydrofuráne alebo dioxáne, s výhodou pri teplote v rozmedzí -10 až 120 °C, napríklad pri teplote 0 až 60 °C alebo aj pôsobením tepla, prípadne v inertnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, chloroforme, benzéne, toluéne, tetrahydrofuráne alebo dioxáne a s výhodou v prítomnosti katalytického množstva kyseliny, napríklad kyseliny p-toluénsulfónovej, sírovej, fosforečnej alebo polyfosforečnej, s výhodou pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napríklad pri teplo-

te 40 až 120 °C a prípadne je možné súčasne dekarboxylovať N-karboxyiminozlúčeninu, vznikajúcu v reakčnej zmesi.

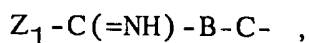
V prípade, že A' obsahuje alebo F' znamená v zlúčenine všeobecného vzorca II napríklad benzyloxykarbonylovú skupinu, je možné benzylovú skupinu odštiepiť aj hydrogenolyticky v prítomnosti katalyzátora hydrogenácie, napríklad paládia na aktívnom uhlí vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, zmes etanolu a vody, ľadová kyselina octová, etyles-ter kyseliny octovej, dioxán alebo dimetylformamid, s výhodou pri teplote v rozmedzí 0 až 80 °C, napríklad pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1 až 0,5 MPa, pričom je možné súčasne dekarboxylovať N-karboxyiminozlúčeninu, vznikajúcu v reakčnej zmesi.

b) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená skupinu $H_2N-C(=NH)-$, v ktorej je prípadne atóm dusíka substituovaný jednou alebo dvoma alkylovými skupinami vždy s jedným až 3 atómami uhlíka sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie priamo v reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca III



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

B a C majú vyššie uvedený význam a

Z_1 znamená alkoxykupinu alebo aralkoxykupinu, napríklad metoxykupinu, etoxykupinu, n-propoxykupinu, izopropoxykupinu alebo benzyloxykupinu alebo alkyltio alebo aralkyltioskupinu, ako metyltioskupinu, etyltioskupinu, n-propyl-

tioskupinu alebo benzyltioskupinu alebo aj aminoskupinu,
s amínom všeobecného vzorca IV



kde

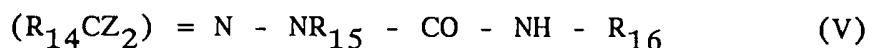
R_{12} a R_{13} , rovnaké alebo rôzne znamenajú atóm vodíka alebo alkylový zvyšok s 1 až 3 atómami uhlíka,

alebo s adičnou soľou týchto zlúčenín s kyselinou.

Reakcia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad v metanole, etanole, n-propanole, vode, v zmesi metanolu a vody, tetrahydrofuráne alebo dioxáne pri teplote v rozmedzí -10 až 150 °C, s výhodou 0 až 120 °C, použije sa zodpovedajúci voľný amín alebo jeho adičná soľ s kyselinou, napríklad zodpovedajúca soľ s uhličitanom amónnym, octanom amónnym alebo chloridom amónnym.

Zlúčeninu všeobecného vzorca III je možné získať napríklad reakciou zodpovedajúceho nitrilu s alkoholom, napríklad metanolom, etanolom, n-propanolom, izopropanolom alebo benzylalkoholom v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej alebo reakciou zodpovedajúceho amidu s trialkyloxóniovou soľou, napríklad s trietyloxóniumtetrafluoroboritanom v rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, tetrahydrofuráne alebo dioxáne pri teplote v rozmedzí -10 až 50 °C, s výhodou 0 až 30 °C alebo reakciou zodpovedajúceho nitrilu so sírovodíkom, s výhodou v rozpúšťadle, ako pyridíne alebo dimetylformamide a v prítomnosti bázy, napríklad trietylamínu s následnou alkyláciou vzniknutého tioamidu so zodpovedajúcim alkyl- alebo aralkylhalogenidom alebo reakciou zodpovedajúceho nitrilu s alkoxidom, napríklad etoxidom sodíka v rozpúšťadle, ako dioxáne alebo tetrahydrofuráne, s výhodou však v zodpovedajúcom alkohole. Pri reakcii s alkoholom je možné súčasne dosiahnuť výmenu prítomnej esterovej skupiny.

c) Pri výrobe 4H-1,2,4-triazol-3-onov všeobecného vzorca I je možné postupovať tak, že sa cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca V



kde

R_{14} má význam, uvedený vyššie pre R_c alebo R_d , jeden zo zvyškov

R_{15} alebo R_{16} má význam, uvedený pre R_a a druhý z týchto zvyškov má význam, uvedený vyššie pre R_b , a

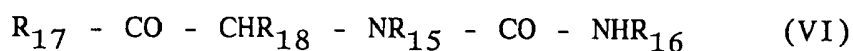
Z_2 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, alkylsulfenylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu alebo dialkylaminoskupinu, napríklad atóm chlóru, brómu alebo jódu, metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo metylsulfenylovú skupinu.

Reakciu je možné vykonávať v rozpúšťadle, napríklad toluéne, xyléne, dekalíne, dioxáne, dimetylformamide, metylénchloride, metanole, etanole, izopropanole, pyridíne, kyseline octovej alebo trifluóroctovej pri teplote v rozmedzí 20 až 250 °C, prípadne v prítomnosti bázy alebo kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej alebo v prítomnosti činidla, odoberajúceho vodu, ako oxychloridu fosforečného, chloridu fosforečného alebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. S výhodou sa však reakcia vykonáva v neprítomnosti rozpúšťadla.

V prípade, že Z_2 znamená atóm halogénu, je možné reakciu vykonávať v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, s výhodou v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu draselného, hydridu sodíka, terc.butoxidu draslíka alebo trietylamínu pri teplote v rozmedzí 20 až 60 °C alebo v prípade, že Z_2 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, alkylsulfenylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu alebo dialkylaminoskupinu, je možné reakciu vykonávať v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej, prípadne slúžiacej aj ako rozpúšťadlo, pri teplote 20 až 120 °C, s výhodou však

sa reakcia vykonáva v neprítomnosti rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí 100 až 220 °C.

d) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú skupinu a Y znamená vyššie uvedenú etylénovú alebo vinylénovú skupinu, je možné postupovať tak, že sa cyklizuje prípadne priamo v reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde jeden zo symbolov

R_{15} alebo R_{16} má význam, uvedený vyššie pre symbol R_a a druhý z týchto symbolov má význam, ktorý bol vyššie uvedený pre symbol R_b , jeden zo symbolov

R_{17} a R_{18} má význam, ktorý bol vyššie uvedený pre symbol R_c a druhý z týchto symbolov má význam, ktorý bol vyššie uvedený pre symbol R_d ,

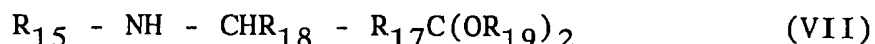
a prípadne sa ešte vykonáva následná hydrogenácia.

Cyklizácia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, chloroforme, kyseline octovej, benzéne, toluéne alebo dioxáne, prípadne v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej, p-toluénsulfónovej alebo chlorovodíkovej a prípadne v prítomnosti činidla, odoberajúceho vodu, napríklad oxychloridu fosforečného, chloridu fosforečného alebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu pri teplote v rozmedzí 20 až 150 °C, s výhodou pri teplote 20 °C až teplote varu použitého rozpúšťadla.

Prípadná následná hydrogenácia sa s výhodou vykonáva pôsobením vodíka v prítomnosti katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí alebo platiny v rozpúšťadle, napríklad v metanole, etanole, etylesteri kyseliny octovej alebo v ľadovej kyseline octovej, prípadne za pridania kyseliny, ako kyseliny chlorovodíkovej pri teplote v rozmedzí 0 až 50 °C, s výhodou však pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1

až 0,7 MPa, s výhodou 0,3 až 0,5 MPa.

e) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú skupinu a Y znamená vyššie uvedenú etylénovú alebo vinylénovú skupinu sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca VII



s izokyanátom všeobecného vzorca VIII



kde vo vzorcoch VII a VIII jeden zo zvyškov

R_{15} a R_{16} má význam, ktorý bol uvedený vyššie pre symbol R_a a druhý z týchto symbolov má význam, ktorý bol vyššie uvedený pre symbol R_b , jeden zo symbolov

R_{17} a R_{18} má význam, ktorý bol vyššie uvedený pre symbol R_c a druhý z týchto zvyškov má význam, ktorý bol vyššie uvedený pre symbol R_d a

R_{19} znamená alkylový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka,

a na to sa prípadne vykonáva následná hydrogenácia.

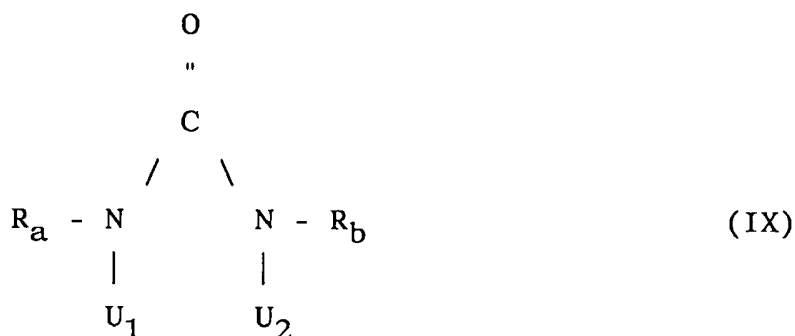
Reakcia sa prípadne vykonáva v inertnom rozpúšťadle, napríklad dioxáne alebo toluéne pri teplote v rozmedzí 20 až 200 °C, s výhodou pri teplote 20 až 160 °C. Reakciu je však možné vykonávať aj bez použitia rozpúšťadla.

Derivát močoviny s otvoreným reťazcom, prípadne získaný pri reakcii zlúčeniny všeobecného vzorca VII s izokyanátom všeobecného vzorca VIII ako medziprodukt je potom možné previesť v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny octovej, trifluóroctovej, p-toluénsulfónovej alebo chlorovodíkovej na požadovaný výsledný produkt.

Hydrogenácia, ktorá sa prípadne vykonáva ako následná reakcia sa s výhodou vykonáva pôsobením vodíka v prítomnosti katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí alebo pla-

tiny v rozpúšťadle, napríklad metanole, etanole, etylesteri kyseliny octovej alebo v ľadovej kyseline octovej, prípadne za prítomnosti kyseliny, ako kyseliny chlorovodíkovej pri teplote v rozmedzí 0 až 50 °C, s výhodou však pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1 až 0,7 MPa, s výhodou 0,3 až 0,5 MPa.

f) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú skupinu a Y znamená niektorú z vyššie uvedených skupín -COCH₂-, -CH₂CO-, -CONH- alebo -NHCO- je možné postupovať tak, že sa cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca IX



kde

R_a a R_b majú vyššie uvedený význam, jeden zo zvyškov

U₁ a U₂ znamená atóm vodíka a druhý znamená skupinu všeobecného vzorca Z₃-CO-CH₂-, substituovanú prípadne zvyškami R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D, pričom

Z₃ znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu alebo sulfonyloxyskupinu, napríklad atóm chlóru, brómu alebo jódu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, izopropyloxyskupinu, metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu alebo skupinu Z₃'-CONH-, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D, v ktorej

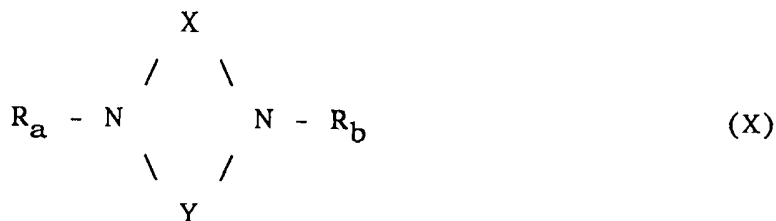
Z₃' znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu alebo alkoxyskupinu, napríklad atóm chlóru alebo

brómu alebo metoxyskupinu alebo tvorí Z_3' spolu s atómom vodíka skupiny NH- ďalšiu väzbu medzi atómom uhlíka a atómom dusíka.

Reakcia dobre prebieha v rozpúšťadle, napríklad v etanole, izopropanole, metylénchloride, dioxáne, toluéne, dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, prípadne v prítomnosti bázy, napríklad pyridínu, trietylamínu, hydridu sodíka alebo terc.butoxidu sodíka a prípadne v prítomnosti činidla, odoberajúceho vodu, napríklad N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu pri teplotách 20 až 200 °C. Reakciu je však možné vykonávať aj bez rozpúšťadla.

V prípade, že Z_3 alebo Z_3' znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu alebo ester kyseliny sulfónovej, vykonáva sa reakcia s výhodou v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu draselného, hydridu sodíka, terc.butoxidu sodíka, pyridínu alebo trietylamínu pri teplote 20 až 60 °C. V prípade, že Z_3 alebo Z_3' znamená alkoxykupinu, vykonáva sa reakcia s výhodou bez rozpúšťadla pri teplote 50 až 250 °C. V prípade, že Z_3 znamená hydroxylovú skupinu, vykonáva sa reakcia s výhodou v prítomnosti prostriedku, odoberajúceho vodu, napríklad v zmesi trifenylylfosfínu a tetrachlórmétanu, v N,N'-dicyklohexylkarbodiimide alebo v N,N'-karbonyldiimidazole.

g) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená aminoskupinu, aminoalkylovú skupinu, amidínovú skupinu, guanidínovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$ alebo skupinu $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$ sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcia zlúčenina všeobecného vzorca X



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu A"-B-C-,

kde

B a C majú vyššie uvedený význam a

A" znamená H_2N -alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, skupinu $H_2N-C(=NH)$ - alebo skupinu $H_2N-C(=NH)-NH$ - alebo H_2N - alebo atóm vodíka,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



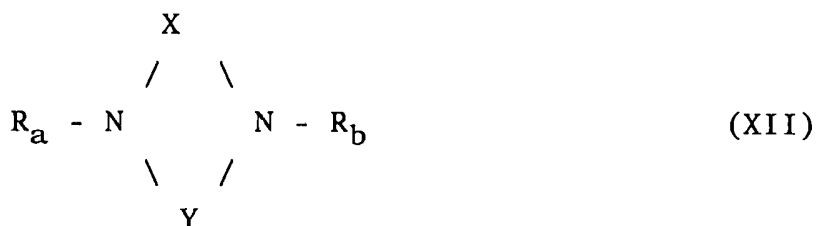
kde

R_{20} znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, skupinu $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO$ - alebo benzyloxykarbonylovú skupinu a

Z_4 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, aryloxyskupinu, aryltioskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aralkoxykarbonyloxyskupinu alebo N-imidazolylovú skupinu, napríklad atóm chlóru alebo brómu alebo 4-nitrofenoxyskupinu.

Acylácia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, metylénchloride, chloroforme, dimetylformamíde, vo vode alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, prípadne v prítomnosti bázy, ako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného alebo hydroxidu sodného alebo v prítomnosti terciárnej organickej bázy, napríklad trietylamíne, N-etyldiizopropylamíne, N-metylmorfolíne alebo pyridíne, pričom tieto látky môžu súčasne slúžiť ako rozpúšťadlá, reakcia sa vykonáva pri teplote -30 až 100 °C, s výhodou pri teplote -10 až 60 °C.

h) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxyskupinou alebo skupinou R_7O - sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XII



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu $F''-E-D-$,

kde

E a D majú vyššie uvedený význam a

F'' znamená karboxyskupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu,

s alkoholom všeobecného vzorca XIII



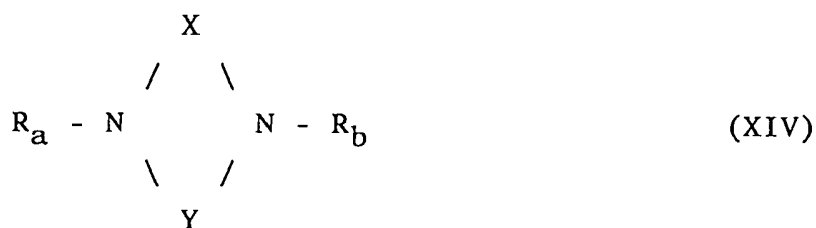
kde

R_{21} má význam, ktorý bol uvedený vyššie pre R_7 alebo môže znamenať aj alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkyl.

Reakcia karboxy zlúčeniny sa vykonáva prípadne v rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel, napríklad v metylénchloride, dimetylformamide, benzéne, toluéne, chlórbenzéne, tetrahydrofuráne, zmesi benzénu a tetrahydrofuránu alebo v dioxáne, zvlášť výhodné je vykonávať reakcie v zodpovedajúcom alkohole všeobecného vzorca XIII, prípadne v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej alebo v prítomnosti prostriedku, odoberajúceho vodu, ako izobutylesteru kyseliny chlórmravčej, tionylchloridu, trimetylchlórsilánu, v kyseline sírovej, metánsulfónovej, p-toluénsulfónovej, v prítomnosti chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, zmesi N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a N-hydroxysukcínimidu alebo 1-hydroxybenztriazolu a prípadne okrem toho v prítomnosti 4-dimetylamínopyridínu, N,N'-karbonyldiimidazolu alebo zmesi trifenylfosfínu a tetrachlórmetánu, účelne pri teplote 0 až 150, s výhodou 0 až 80 °C

Reakcia zodpovedajúcej alkoxykarbonylovej zlúčeniny s alkoholom všeobecného vzorca XIII sa s výhodou vykonáva v zodpovedajúcom alkohole ako rozpúšťadle, prípadne v prítomnosti ďalšieho rozpúšťadla, ako metylénchloridu alebo éteru, s výhodou v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 0 až 150 °C, s výhodou pri teplote 50 až 100 °C.

i) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená skupinu H_2N-CH_2-V , v ktorej V znamená chemickú väzbu alebo alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka sa postupuje tak, že sa redukuje zlúčenina všeobecného vzorca XIV



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca NC-V-B-C-, v ktorej

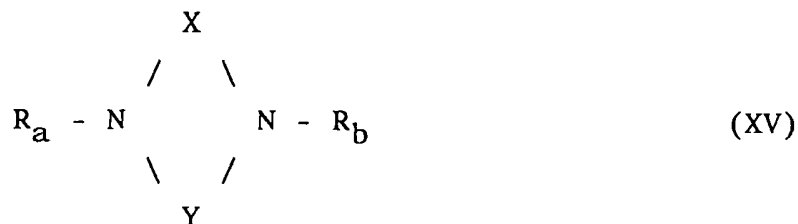
B a C majú vyššie uvedený význam a

V znamená chemickú väzbu alebo alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka.

Redukcia sa s výhodou vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metanole, zmesi metanolu a vody, metanole, vody a amoniaku, v etanole, éteri, tetrahydrofuráne, dioxáne alebo dimetylformamide, prípadne za pridania kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej v prítomnosti vodíka a katalyzátora, napríklad vodíka v prítomnosti Raneyovho niklu, platiny alebo paládia na aktívnom uhlí alebo v prítomnosti hydridu kovu, napríklad borohydridu sodíka alebo lítia alebo lítiumalumíniumhydridu pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C,

s výhodou 20 až 80 °C.

j) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená aminoalkylovú skupinu, v ktorej aminoskupina nie je viazaná na kvartérny atóm uhlíka alebo aminoskupinu, viazanú na skupinu CH- alebo CH₂- zvyšku B alebo C sa postupuje tak, že sa redukuje zlúčenina všeobecného vzorca XV



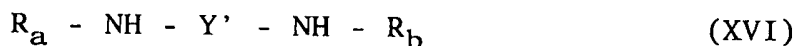
kde

R_a, R_b, X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu A-B-C-, v ktorej

A, B a C majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jedna zo skupín H₂N-CH- alebo H₂N-CH₂- nachádzajúca sa vo zvyšku A, spoločne vo zvyškoch A a B alebo spoločne vo zvyškoch A a C je nahradená skupinou HO-N=C< alebo -HO-N=CH-.

Redukcia sa s výhodou vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metanole, zmesi metanolu a vody, metanole, vody a amoniaku, v etanole, éteri, tetrahydrofuráne, dioxáne alebo dimetylformamide, prípadne v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej v prítomnosti vodíka a katalyzátora, napríklad vodíka v prítomnosti Raneyovho niklu, platiny alebo paládia na aktívnom uhlí pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C, s výhodou 20 až 80 °C.

k) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XVI



kde

R_a a R_b má vyššie uvedený význam a

Y' znamená prípadne zvyškami R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú alkylénovú skupinou s priamym reťazcom s 2 alebo 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina v etylénovej skupine je prípadne nahradená karbonylovou skupinou alebo prípadne zvyškom R_c alebo R_d substituovanú skupinu $-CO-NH-$,

$-NH-CO-$, $-CH=N-$ alebo $-N=CH-$,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XVII



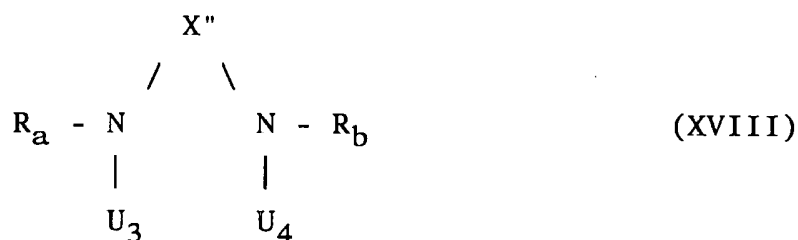
kde

X' znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Z_5 a Z_6 , rovnaké alebo rôzne znamenajú nukleofilné odštiepiateľné skupiny, napríklad atómy halogénu, alkoxy skupiny alebo aryloxy skupiny, napríklad atóm chlóru, metoxy skupinu, etoxy skupinu, fenyloxy skupinu alebo N-imidazolylovú skupinu.

Reakcia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, chloroforme, toluéne alebo dioxáne, prípadne v prítomnosti bázy, ako hydridu sodíka, trietylamínu alebo pyridínu pri teplote 0 až 100 °C, s výhodou pri teplote v rozmedzí 20 až 60 °C.

1) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú alebo sulfonylovú skupinu a X znamená prípadne zvyškom R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú priamu alkylénovú skupinu s 2 alebo 3 atómami uhlíka sa postupuje tak, že sa cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca XVIII



kde

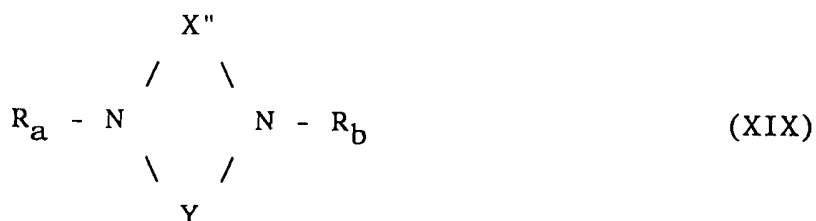
R_a a R_b majú vyššie uvedený význam,

X'' znamená kyanoskupinu, substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú skupinu, alebo sulfonylovú skupinu, jeden zo zvyškov

U_3 alebo U_4 znamená atóm vodíka a druhý znamená prípadne zvyškami R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú priamu alkylénovú skupinu s 2 alebo 3 atómami uhlíka, prípadne na konci substituovanú nukleofilnou odštiepiteľnou skupinou, napríklad atómom halogénu, hydroxyskupinou alebo esterovou skupinou kyseliny sulfónovej, ako atómom chlóru, brómu alebo jódu, metánsulfonyloxyskupinou alebo p-toluénsulfonyloxyskupinou.

Reakcia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, acetonitrile, tetrahydrofuráne, toluéne, dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, prípadne v prítomnosti bázy, ako hydridu sodíka, uhličitanu draselného, terc.butoxidu draslíka alebo N-etyl-diizopropylamínu a prípadne v prítomnosti činidla, odoberajúceho vodu, ako zmesi trifenyľfosfínu a diesteru kyseliny azodikarboxylovej pri teplotách v rozmedzí -20 až 100 °C, s výhodou 0 až 60 °C.

m) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú alebo sulfonylovú skupinu, sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XIX



so zlúčeninou všeobecného vzorca XX



kde

Y má vyššie uvedený význam,

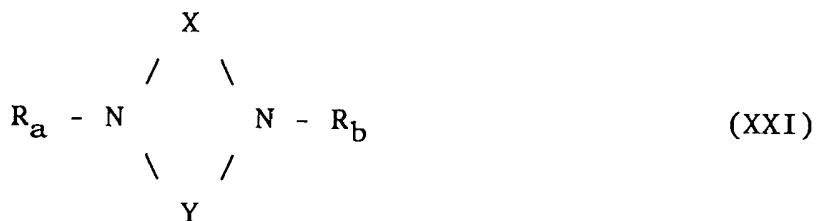
X" znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú alebo sulfonylovú skupinu, jeden zo zvyškov

R₁₅ alebo R₁₆ má význam, uvedený vyššie pre R_a a druhý z týchto zvyškov má význam uvedený vyššie pre R_b a

Z₇ znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, hydroxyskupinu alebo esterovú skupinu kyseliny sulfónovej, ako atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu.

Reakcia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, acetonitrile, tetrahydrofuráne, toluéne, pyridíne, dimetylformamide, dimetylsulfoxide alebo N-metylpyrolidóne, prípadne v prítomnosti bázy, ako hydridu sodíka, uhličitanu draselného, terc.butoxidu draselného, N-etyldiizopropylamínu alebo N,N,N',N'-tetrametyletyléndiamínu a prípadne v prítomnosti činidla, odoberajúceho vodu, napríklad v zmesi trifenyľfosfínu a dietylésteru kyseliny azodikarboxylovej a prípadne v prítomnosti práškovej medi alebo soli medi, napríklad jodidu meďného na urýchlenie reakcie pri teplote -20 až 220 °C, s výhodou 0 až 60 °C v prípade, že skupina Z₇ je viazaná na alifatický atóm uhlíka alebo pri teplote v rozmedzí 60 až 180 °C v prípade, že skupina Z₇ je viazaná na aromatický atóm uhlíka, pričom v tomto prípade môže Z₇ znamenať len atóm halogénu.

n) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená alkylovú skupinu sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXI



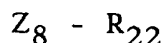
kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca $A'''-B-C-$, v ktorej

B a C majú vyššie uvedený význam a

A''' znamená atóm vodíka,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXII



(XXII)

kde

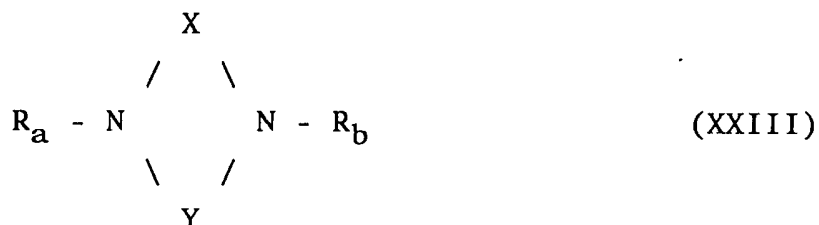
R_{22} znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a

Z_8 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, ako chlóru, brómu alebo jódu alebo esterovú skupinu kyseliny sulfónovej, ako metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu alebo znamená Z_8 spolu so susediacim atómom vodíka zvyšku R_{22} atóm kyslíka.

Alkylácia pôsobením zlúčeniny všeobecného vzorca XII, v ktorom Z_8 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu sa účelne vykonáva v rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, tetrahydrofuráne, dioxáne, dimetylsulfoxide alebo dimetylformamide, prípadne v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu sodného, uhličitanu draselného alebo hydroxidu sodného v prítomnosti terciárnej organickej bázy, ako N-etyldiizopropylamínu alebo N-metylmorfolínu, pričom tieto látky môžu súčasne slúžiť ako rozpúšťadlo, reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí -30 až 100 °C, s výhodou -10 až 80 °C.

Reduktívna alkylácia pôsobením karbonylovej zlúčeniny všeobecného vzorca XXII sa vykonáva v prítomnosti komplexného hydridu kovu, napríklad borohydridu sodíka alebo lítia alebo kyanoborohydridu sodíka, účelne pri pH v rozmedzí 6 až 7 a pri teplote miestnosti alebo v prítomnosti katalyzátora hydrogenácie, napríklad pôsobením vodíka v prítomnosti paládia na aktívnom uhlí pri tlaku vodíka 0,1 až 0,5 MPa. Metylácia sa s výhodou vykonáva v prítomnosti kyseliny mravčej ako redukčného činidla pri vyššej teplote, napríklad pri teplote v rozmedzí 60 až 120 °C.

o) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom aspoň jeden zo zvyškov B, C, D alebo E znamená cyklohexylénovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou sa postupuje tak, že sa hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca XXIII

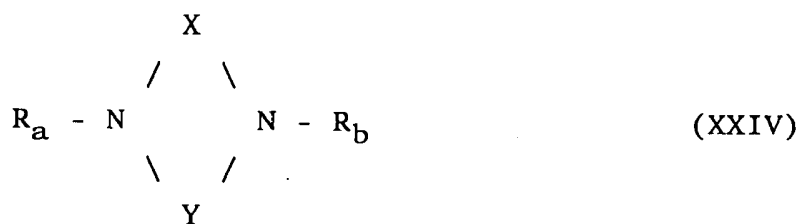


kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov B, C, D alebo E znamená fenylénovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou.

Katalytická hydrogenácia sa s výhodou vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v metanole, v zmesi metanolu a vody, v kyseline octovej, etylacetáte, etanole, éteri, tetrahydrofuráne, dioxáne alebo dimetylformamide, prípadne za pridania kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej v prítomnosti vodíka a katalyzátora, napríklad pôsobením vodíka v prítomnosti Raneyovho niklu, platiny, ródia alebo paládia na aktívnom uhlí pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C, s výhodou 20 až 80 °C.

p) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená kyanoskupinu, B znamená chemickú väzbu a C znamená cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami v kruhu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou alebo B znamená cyklohexylénovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXIV



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu A-B-C-, v ktorej A znamená spoločne so skupinou -CH- v cykloalkylovej skupine so 4 až 7 atómami v kruhu vo význame B alebo C karbonylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXV

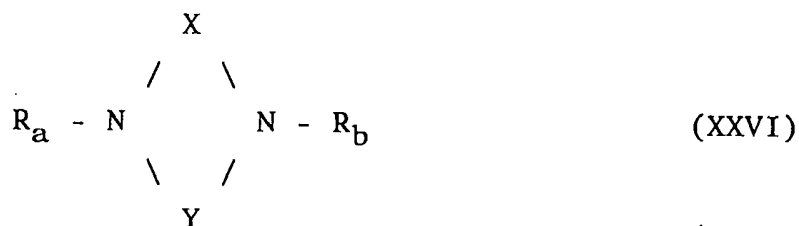


kde

Z_9 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad p-toluénsulfonylovú skupinu.

Reakcia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofuráne, etylénglykoldimetyléteri, terc.butanole alebo v zmesi etylénglykoldimetyléteru a terc.butanolu v prítomnosti bázy, napríklad terc.butoxidu draslíka pri teplote -25 °C až 50 °C, s výhodou pri teplote v rozmedzí -20 °C až teplote miestnosti.

q) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom F znamená karbonylovú skupinu substituovanú alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxyskupinou alebo skupinou $R_8-CO-O-CHR_9-O-$ sa postupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXVI



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca F'''-E-D-, v ktorej

E a D majú vyššie uvedený význam a

F''' znamená karboxylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXVII



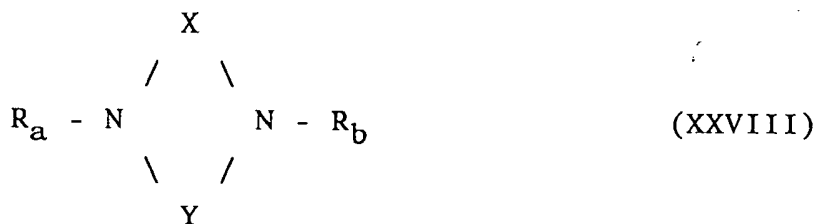
kde

R_{23} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenyl-alkylovú skupinu alebo skupinu $R_8\text{-CO-O-CHR}_9\text{-}$, v ktorej R_8 a R_9 majú vyššie uvedený význam a

Z_{10} znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu alebo esterovú skupinu kyseliny sulfónovej, napríklad atóm chlóru alebo brómu, metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu.

Reakcia sa s výhodou vykonáva v rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, tetrahydrofuráne, dioxáne, dimetylsulfoxide alebo dimetylformamide, prípadne za prítomnosti látky, urýchľujúcej reakciu, ako jodidu sodného alebo draselného, s výhodou v prítomnosti bázy, ako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného alebo hydroxidu sodného alebo v prítomnosti terciárnej organickej bázy, napríklad N-etyldiizopropylamínu alebo N-metylmorfolínu, pričom tieto látky môžu súčasne slúžiť aj ako rozpúšťadlo alebo prípadne v prítomnosti uhličitanu alebo oxidu striebra pri teplote -30 až 100 °C, s výhodou -10 až 80 °C.

r) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená spoločne s B kyanoalkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, spojenú cez atóm kyslíka s atómom uhlíka skupiny C sa potupuje tak, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXVIII



kde

R_a , R_b , X a Y majú vyššie uvedený význam za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu HO-C- , pričom hy-

droxyskupina je viazaná na atóm uhlíka zvyšku C,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIX



(XXIX)

kde

R_{24} znamená kvanoalkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti a

Z_{11} znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, ako chlóru, brómu alebo jódu alebo esterovú skupinu sulfónovej kyseliny, napríklad metánsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu.

Reakcia sa účelne vykonáva v rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, tetrahydrofuráne, dioxáne, dimetylsulfoxide alebo dimetylformamide, s výhodou v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu sodného, uhličitanu draselného alebo hydroxidu sodného alebo v prítomnosti terciárnej organickej bázy, napríklad N-etyldiizopropylamínu alebo N-metylmorfolínu, pričom tieto látky môžu súčasne slúžiť aj ako rozpúšťadlo, reakcia sa vykonáva pri teplote -30 až 100 °C, s výhodou -10 až 80 °C.

V prípade, že sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje kyanoskupinu, je možné túto látku previesť pôsobením vodného roztoku kyseliny alebo bázy na aminokarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu alebo v prípade, že sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, obsahujúca dvojitzú medziuhlíkovú väzbu, je túto látku možné previesť redukciou na zodpovedajúcu nasýtenú zlúčeninu.

Následná premena kyanoskupiny na aminokarbonylovú skupinu sa účelne vykonáva v kyseline sírovej v prítomnosti vody alebo pôsobením uhličitanu sodného alebo draselného v prítomnosti vodného peroxidu vodíka, prípadne za použitia rozpúšťadla, napríklad dimetylsulfoxidu, s výhodou sa reakcia vykonáva pri teplote miestnosti v 85% kyseline sírovej.

Následná premena kyanoskupiny na karboxylovú skupinu sa

účelne vykonáva pôsobením vodného roztoku kyseliny sírovej alebo hydroxidu sodného alebo draselného pri vyššej teplote, s výhodou sa pôsobí vodným roztokom kyseliny sírovej pri teplote 80 °C až teplote varu reakčnej zmesi.

Následná redukcia medziuhlíkovej dvojitej väzby sa s výhodou vykonáva katalitickou hydrogenáciou vo vhodnom rozpúšťadle, ako metáne, v zmesi metanolu a vody, kyseline octovej, etylacetáte, etanole, éteri, tetrahydrofuráne, dioxáne alebo dimetylformamide, prípadne sa pridania kyseliny napríklad kyseliny chlorovodíkovej v prítomnosti vodíka a katalyzátora, napríklad pôsobením vodíka v prítomnosti Raneyovho niklu, platiny, ródia alebo paládia na aktívnom uhlí alebo v prítomnosti donoru vodíka, ako 1,3-cyklohexadiénu alebo mravčanu amónneho v prítomnosti katalyzátora, ako paládia na aktívnom uhlí, oxidu platiny alebo Raneyovho niklu v rozpúšťadle, napríklad metanole, etanole, vode, dioxáne, kyseline octovej alebo etylacetáte pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C, s výhodou 20 až 80 °C.

Pri vyššie opísaných reakciách je možné prípadne prítomné reakčné skupiny, napríklad hydroxyskupinu, karboxylovú skupinu, fosfónovú skupinu, O-alkylfosfónovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, iminoskupinu alebo amidínovú skupinu v priebehu reakcie chrániť bežnými ochrannými skupinami, ktoré je možné po ukončení reakcie opäť odštiepiť.

Ako ochranná skupina pre hydroxyskupinu prichádza do úvahy napríklad trimetylsilylová, acetylová, benzoylelová, terc.butylová, tritylová, benzylová alebo tetrahydropyranylová skupina.

Ako ochranná skupina pre karboxylovú skupinu prichádza do úvahy trimetylsilylová, metylová, etylová, terc.butylová, benzylová alebo tetrahydropyranylová skupina.

Z ochranných skupín pre fosfónovú skupinu je možné uviesť alkylové skupiny, ako metylovú, etylovú, izopropylovú alebo n-butylovú skupinu a tiež fenylovú alebo benzylovú

skupinu.

Ako ochranná skupina na amidínovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou prichádza do úvahy najmä benzyloxykarbonylová skupina.

Z ochranných skupín pre aminoskupinu, alkylaminoskupinu alebo iminoskupinu je možné uviesť formylovú, acetylovú, trifluóracetylovú, etoxykarbonylovú, terc.butoxykarbonylovú, benzyloxykarbonylovú, benzylovú, metoxybenzylovú alebo 2,4-dimetoxybenzylovú skupinu a pre aminoskupinu navyše ešte ftalylovú skupinu.

Ochrannou skupinou pre atóm dusíka je najmä 1-azabicykloalkylová skupina, ide napríklad o benzylovú skupinu alebo bórán v prípade chinuklidinylovej skupiny.

Prípadné následné odštiepenie použitých ochranných skupín je možné uskutočniť napríklad hydrolýzou vo vodnom rozpúšťadle, ako je voda, zmes izopropanolu a vody, kyseliny octovej a vody, tetrahydrofuránu a vody alebo dioxánu a vody v prítomnosti kyseliny, ako kyseliny trifluóroctovej, chlorovodíkovej alebo sírovej alebo v prítomnosti hydroxidu alkalického kovu, ako hydroxidu sodného alebo draselného alebo aj aproticky, napríklad v prítomnosti jódtrimetylsilánu pri teplote 0 až 120 °C, s výhodou 10 až 100 °C.

Odštiepenie benzylovej, metoxybenzylovej alebo benzyloxykarbonylovej skupiny je možné vykonávať hydrogenolyticky, napríklad pôsobením vodíka v prítomnosti katalyzátora, ako paládia na aktívnom uhlí v rozpúšťadle, ako metanole, etanole, etylacetáte alebo v ľadovej kyseline chlorovodíkovej pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C, s výhodou 20 až 60 °C pri tlaku vodíka 0,1 až 0,7, s výhodou 0,3 až 0,5 MPa. Odštiepenie 2,4-dimetoxybenzylovej skupiny sa s výhodou uskutoční v kyseline trifluóroctovej v prítomnosti anizolu.

Terc.butylovú alebo terc.butyloxykarbonylovú skupinu je možné odštiepiť s výhodou pôsobením kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej alebo chlorovodíkovej alebo pôsobením jódtrimetylsilánu, prípadne za použitia rozpúšťadla, napríklad metylénchloridu, dioxánu, metanolu alebo éteru.

Trifluóracetylovú skupinu je možné s výhodou odštiepiť

pôsobením kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej, prípadne v prítomnosti rozpúšťadla, ako kyseliny octovej pri teplote 50 až 120 °C alebo pôsobením hydroxidu sodného, prípadne v prítomnosti rozpúšťadla, ako tetrahydrofuránu pri teplotách 0 až 50 °C.

Ftalylovú skupinu je možné s výhodou odštiepiť v prítomnosti hydrazínu alebo primárneho amínu, napríklad metylamínu, etylamínu alebo n-butylamínu v rozpúšťadle, ako metanole, etanole, izopropanole, v zmesi toluénu a vody alebo dioxánu pri teplote v rozmedzí 20 až 50 °C.

Odštiepenie komplexu 1-azabicykloalkylovej skupiny, napríklad chinuklidinylovej skupiny pôsobením bóranu sa s výhodou vykonáva pôsobením kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej a prípadne v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, kyselina octová alebo dioxán pri teplote 0 °C až teplote varu reakčnej zmesi. Pri tejto reakcii je súčasne možné prípadnú esterovú skupinu previesť na zodpovedajúcu karboxylovú skupinu.

Odštiepenie len alkylového zvyšku z O,O'-dialkylfosfónovej skupiny je možné uskutočniť napríklad pôsobením jodidu sodného v rozpúšťadle, napríklad v acetóne, etylmetylketóne, acetonitrile alebo dimetylformamide pri teplote v rozmedzí 40 až 150 °C, s výhodou 60 až 100 °C.

Odštiepenie oboch alkylových zvyškov z O,O'-dialkylfosfónovej skupiny je možné uskutočniť napríklad pôsobením jódtrimetylsilánu, brómtrimetylsilánu alebo zmesou chlórmetylsilánu a jodidu sodného v rozpúšťadle, napríklad v metylénchloride, chloroforme alebo acetonitrile pri teplotách v rozmedzí 0 °C až teplote varu reakčnej zmesi, s výhodou pri teplotách 20 až 60 °C.

Ďalej je možné získané zlúčeniny všeobecného vzorca I rozdeliť na ich enantioméry a/alebo diastereoméry. Je napríklad možné zmesi cis- a trans- previesť na izolované izoméry cis- a trans- a zlúčeniny, obsahujúce aspoň jeden opticky aktívny atóm uhlíka je možné rozdeliť na jednotlivé enantioméry.

Získané zmesi izomérov cis- a trans- je možné deliť

napríklad chromatografiou na jednotlivé izoméry cis a trans. Získané zlúčeniny všeobecného vzorca I v racemickej forme je možné známym spôsobom, napríklad podľa publikácie Allinger N. L. a Eliel E. L., "Topics in Stereochemistry", zv. 6, Wiley Interscience, 1971, rozdeliť na optické antipódy a zlúčeniny všeobecného vzorca I s obsahom aspoň dvoch asymetrických atómov uhlíka je možné na základe ich rozdielnych fyzikálno-chemických vlastností rozdeliť známymi postupmi, napríklad chromatografiou a/alebo frakčnou kryštalizáciou na diastereoméry, ktoré v prípade, že sa nachádzajú v racemickej forme, je možné ďalej deliť vyššie uvedeným spôsobom na jednotlivé enantioméry.

Delenie enantiomérov sa s výhodou vykonáva na stĺpci chirálnej fázy alebo prekryštalizovaním z opticky aktívneho rozpúšťadla alebo reakciou so zlúčeninou, ktorá tvorí s racemickou zlúčeninou soľ alebo derivát, napríklad ester alebo amid a sama je opticky aktívna, zvlášť ide o kyseliny alebo ich aktivované deriváty alebo o alkoholy, získaná zmes diastereomérených solí alebo derivátov sa potom delí na základe odlišnej rozpustnosti, pričom z čistých diastereomérených solí alebo derivátov je potom možné pôsobením vhodného činidla opäť uvoľniť voľné antipódy. Zvlášť vhodnými opticky aktívnymi kyselinami pre toto použitie sú napríklad D- a L-formy kyseliny vinnej, dibenzoylvinnej, di-o-tolylvinnej, jablčnej, mandľovej, gáfrosulfónovej, glutamovej, asparágovej alebo chinovej. Z opticky aktívnych alkoholov prichádza do úvahy napríklad (+)- alebo (-)-mentol a z opticky aktívnych acylových zvyškov v prípade amidov prichádza do úvahy napríklad (+)- alebo (-)-mentyloxykarbonylová skupina.

Ďalej je možné získané zlúčeniny všeobecného vzorca I prevádzať na soli, najmä na fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, vhodné na farmaceutické použitie. Z kyselín prichádza do úvahy napríklad kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, fumárová, jantárová, mliečna, citrónová, vinná alebo maleínová.

Okrem toho je možné takto získané nové zlúčeniny vše-

obecného vzorca I v prípade, že obsahujú karboxylové, fosfónové, O-alkylfosfónovú alebo 5-tetrazolylovú skupinu, prípadne previesť na soli s anorganickými alebo organickými bázami, najmä na soli, vhodné na farmaceutické použitie a prijateľné z fyziologického hľadiska. Z báz prichádzajú do úvahy napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, arginín, cyklohexylamín, etanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Východiskové zlúčeniny na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I sú známe alebo je možné ich získať opísanými postupmi, ako bude opísané v príkladovej časti.

Napríklad v publikácii C. Temple, Jr., "The Organic Chemistry of Heterocyclic Compounds", zv. 37, Verlag John Wiley a Sons, 1981, kap. 13, 14 a 19 sa opisuje spôsob výroby zodpovedajúcich triazolových zlúčenín.

V publikácii H. Hagemann, Houben-Weyl: "Methoden der Organischen Chemie", zv. E4, Georg Thieme Verlag, 1983, sa napríklad na str. 368 opisuje výroba zodpovedajúcich cyklických derivátov močoviny. Okrem toho sa v tom istom zväzku na str. 355 opisuje aj výroba zodpovedajúcich derivátov močoviny s otvoreným reťazcom, ktoré je takisto možné použiť ako východiskové látky.

Cyklické deriváty močoviny je možné získať napríklad cyklizáciou zodpovedajúcim spôsobom substituovanej močoviny, získanej reakciou zodpovedajúceho amínu so zodpovedajúcim izokyanátom alebo reakciou zodpovedajúcim spôsobom substituovaného diamínu s derivátom kyseliny uhličitej, napríklad fosgénom.

Zodpovedajúci triazolový derivát je možné získať cyklizáciou zodpovedajúceho semikarbazidu, získaného reakciou zodpovedajúceho izokyanátu so zodpovedajúcim hydrazínom.

V takto získaných cyklických derivátoch močoviny je potom prípadne možné previesť karbonylovú skupinu na zodpovedajúcu tiokarbonylovú skupinu alebo karbiminoskupinu niektorou zo známych metód.

V získaných cyklických východiskových látkach alebo už vo východiskových látkach pre tieto zlúčeniny je možné previesť:

- prípadne prítomnú esterovú skupinu pomocou hydrolýzy na karboxylovú skupinu,
- prípadne prítomnú karboxylovú skupinu na esterovú alebo amidovú skupinu,
- prípadne prítomnú aminokarboxylovú skupinu dehydratáciou na kyanoskupinu,
- prípadne prítomnú kyanoskupinu na amidínovú skupinu,
- prípadne prítomnú karboxylovú skupinu na jej oxím,
- prípadne prítomné funkčné skupiny, ako hydroxyskupinu, aminoskupinu alebo 5-tetrazolylovú skupinu alkyláciou, sulfonyláciou, acyláciou alebo trityláciou na zodpovedajúci derivát,
- prípadne prítomnú kyanoskupinu na tetrazolylovú skupinu alebo
- prípadne prítomný reaktívny atóm brómu pôsobením kyanidu kovu na kyanoskupinu.

Ako už bolo vyššie uvedené, majú nové cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami niektoré cenné vlastnosti. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A, A spoločne s B, A spoločne s C alebo A spoločne s B a C obsahujú bázičnú skupinu alebo skupinu, ktorú je prípadne možné previesť na bázičnú skupinu in vivo a F predstavuje karboxylovú, fosfónovú, O-alkylfosfónovú alebo 5-tetrazolylovú skupinu alebo skupinu, ktorú je možné in vivo previesť na karboxylovú skupinu, napríklad karboxylovú skupinu, substituovanú alkoxy-skupinou alebo cykloalkoxyskupinou, majú cenné farmakologické vlastnosti a to okrem protizápalových vlastností a inhibičného účinku na odbúravanie kostných tkanív najmä antitrombotické účinky, inhibičný účinok na zhlukovanie krvných doštičiek a inhibičný účinok na rast nádorov, najmä na tvorbu metastáz.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená kyanoskupinu alebo kyanoalkylovú skupinu, sú cennými medzi-produktami na výrobu zodpovedajúcich aminoalkylových a ami-

dínových zlúčenín všeobecného vzorca I. Okrem toho predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená prípadne vo fenylovej časti 1 až 2 metoxyskupinami substituovanú benzylovú skupinu, formylovú skupinu, acetylovú, trifluóracetylovú, benzyloxykarbonylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu, cenné medziprodukty na výrobu zodpovedajúcich iminozlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená atóm vodíka.

Okrem toho predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A spoločne s B alebo A spoločne s B a C znamená azabicykloalkylovú skupinu, prípadne vytvárajúcu komplex s bóranom na atóme dusíka alebo kvarternizovanú benzylovú skupinu, prípadne substituovanú na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma metoxyskupinami, cenné medziprodukty na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré nevytvárajú komplex na dusíkovom atóme a nie sú kvarternizované.

Ďalej budú uvedené jednotlivé typy skúšok, ktorými bola preukázaná biologická účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I.

1. Inhibícia väzby ^3H -BIBU 52 na ľudské trombocyty

Suspenzia ľudských trombocytov v plazme bola privedená do styku s ^3H -BIBU 52, to znamená s (3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenylyl)oxymetyl]-3-[(karboxy)-metyl]-2-pyrolidinón-[3- ^3H -4-bifenylylom], o ktorom je z literatúry známe, že sa viaže na ^{125}I -fibrinogén, ako bolo opísané v SRN patentovej prihláške č. P 42 14 245.8 (Boehringer), podanej 30. 4. 1992 a zmes bola inkubovaná s rôznymi koncentráciami skúmaných látok. Potom sa naviazaná a nenaviazaná látka oddelia odstredením a stanoví sa kvantitatívne pomocou scintilácie. Z nameraných hodnôt sa stanovia inhibície väzby ^3H -BIBU 52 pôsobením skúmanej látky.

Z lakťovej žily sa odoberie krv a pridá sa citrónan sodný ako antikódové činidlo do konečnej koncentrácie 13 mM. Potom sa krv 10 minút odstredí pri 170 g a plazma, bohatá na krvné doštičky (PRP) sa odsaje. Zvyšná krv sa znova silno

odstredí. PRP sa zriedi plazmou toho istého pôvodu v pomere 1 : 10. Potom sa 750 mikrolitrov inkubuje s 50 mikrolitrami fyziologického roztoku chloridu sodného, 100 mikrolitrami roztoku skúmanej látky, 50 mikrolitrami ^{14}C -sacharózy (3700 Bq) a 50 mikrolitrami ^3H -BIBU 52 do konečnej koncentrácie 5 nM pri teplote miestnosti celkom 20 minút. Na meranie nešpecifickej väzby sa namiesto skúmanej látky pridá 5 mikrolitrov BIBU 52 do konečnej koncentrácie 30 mikromol. Vzorky sa odstredia 20 sekúnd pri 10 000 g a supernatant sa odsaje. 100 mikrolitrov tohoto supernatantu sa použije na stanovenie voľnej väznej látky. Usadenina sa rozpustí v 500 mikrolitroch 0,2 N hydroxidu sodného, 450 mikrolitroch roztoku sa zmieša s 2 ml scintilačnej kvapaliny a 25 mikrolitrami 5N kyseliny chlorovodíkovej a merá sa rádioaktivita. Zvyšná plazma, ešte prítomná v usadenine sa stanoví na základe obsahu ^{14}C , väzná látka sa určí podľa obsahu ^3H . Po odčítaní nešpecifickej väzby sa aktivita usadeniny nanáša proti koncentrácii skúmanej látky a určí sa koncentrácia, pri ktorej je možné dosiahnuť 50% inhibíciu väzby.

2. Antitrombotická účinnosť

Metodika

Zhlukovanie trombocytov sa merá metódou podľa publikácie Born a Cross, J. Physiol. 170, 397, 1964 v plazme zdravých pokusných osôb, obohatenej o krvné doštičky. Na zabránenie zrážania krvi sa ku krvi pridá 3,14% citrónan sodný v objemovom pomere 1 : 10.

Zhlukovanie, vyvolané kolagénom

Priebeh poklesu optickej hustoty suspenzie krvných doštičiek sa merá fotometricky po pridaní látky, vyvolávajúcej zhlukovanie krvných doštičiek a registruje sa. Z rýchlosti poklesu krivky pre hustotu je možné usudzovať na rýchlosť zhlukovania. Ten bod krivky, pri ktorom je dosiahnutá naj-

vyššia priepustnosť pre svetlo slúži na vypočítanie optickej hustoty.

Množstvo kolagénu sa udržiava na pokiaľ možno nízkej hodnote, avšak aj napriek tomu sa použije také množstvo tejto látky, aby bola získaná ireverzibilne prebiehajúca krivka. Použitý bol bežne dodávaný kolagén (Hormonchemie, Mnichov).

Pred pridávaním kolagénu sa plazma vždy 10 minút inkubuje so skúmanou látkou pri teplote 37 °C.

Zo získaných nameraných hodnôt sa graficky stanoví hodnota EC_{50} , vzťahujúca sa na 50% zmenu "optickej hustoty" v zmysle inhibície zhlukovania.

Výsledky získané pri vyššie uvedených skúškach sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

zlúčenina (z príkl. č.)	test na väzbu fibrinogénu IC ₅₀ [nM]	inhibícia zhlukovania krvných doštičiek EC ₅₀ [nM]
1(1)	0,8	30
1(2)	1,2	70
1(3)	64,0	270
1(4)	280,0	500
1(6)	18,0	100
1(8)	760,0	1200
1(21)	1,0	36
1(39)	25,0	86
1(44)	-	380
1(50)	65,0	170
2(5)	35000,0	3200
4	94,0	130
4(4)	2,9	30
4(5)	4100,0	3300
4(13)	250,0	300
5(2)	720,0	840
6(14)	250,0	40
6(34)	21000,0	350
6(35)	5700,0	630
6(37)	7100,0	380
6(40)	2500,0	240
15	12000,0	4300
17	16,0	43
18(2)	-	110
24(1)	150,0	940
24(2)	-	71
26	26,0	84
30(4)	200,0	490

Okrem toho spôsobuje napríklad zlúčenina z príkladu 6(14) zhlukovanie trombocytov, vyvolané kolagénom ex vivo u opíc Rhesus po perorálnom podaní 1 mg/kg tejto látky po dobu až 4 hodiny.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú dobré znášané, napríklad po vnútrožilovom podaní dávky 30 mg/kg zlúčenín z príkladu 1(1), 1(4), 1(6), 1(39), 17 a 26 myšiam nedošlo k uhynutiu žiadneho z troch použitých zvierat.

Na základe inhibície výmeny medzi bunkami alebo medzi bunkami a matricou sú nové cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I a ich soli, prijateľné z fyziologického hľadiska vhodné na liečenie alebo na prevenciu ochorení, u ktorých dochádza k tvorbe menších alebo väčších bunkových zhlukov alebo k interakcii medzi bunkami a matricou, ide napríklad o žilové a tepnové trombózy, niektoré ochorenia mozgových ciev, pľúcne embólie, srdcové infarkty, arteriosklerózu, osteoporózu, metastázy nádorov a tiež o liečenie geneticky podmienených alebo získaných porúch interakcie medzi bunkami navzájom alebo medzi bunkami a pevnými štruktúrami. Okrem toho je možné tieto zlúčeniny použiť na pomocnú liečbu pri trombolýze pomocou fibrinolytických látok alebo pri chirurgických zákrokoch na cievach, napríklad pri náhradách úseku ciev a aj pri liečení šokových stavov, pri lupienke, cukrovke a u zápalových ochorení.

V prípade liečenia alebo prevencie vyššie uvedených ochorení sa pohybuje dávka účinných látok v rozmedzí 0,1 mikrogramov až 30 mg/kg telesnej hmotnosti, s výhodou sa použije dávka v rozmedzí 1 mikrogram až 15 mg/kg telesnej hmotnosti, a to rozdelené až v štyroch denných dávkach.

Na tento účel je možné spracovávať zlúčeniny všeobecného vzorca I, získané podľa vynálezu na farmaceutické prostriedky, prípadne v kombinácii s ďalšími účinnými látkami, ako sú látky, antagonizujúce receptory tromboxanu alebo spôsobujúce inhibíciu syntézy tromboxanu, použiť je možné aj kombinácie týchto látok, ďalej je možné látky, antagonizujúce serotonín alebo alfa-receptory a tiež alkylnitráty, ako je glyceroltrinitrát, inhibítory fosfodiesterázy, prostacyklíny a ich analógy, fibrinolytické látky, ako tPA, prourokinázu, urokinázu, streptokinázu, ďalej antikoagulačné látky, napríklad heparín, dermatánsulfát, aktivovaný proteín C, látky, antagonizujúce vitamín K, hirudín, inhibítory trombí-

nu ďalšie aktivované zrážacie faktory, a to spolu s jedným alebo väčším počtom bežných inertných nosičov a/alebo riedidiel, použiť je možné napríklad kukuričný škrob, mliečny cukor, trstinový cukor, mikrokrystalickú celulózu, stearan horečnatý, polyvinylpyrolidón, kyselinu citrónovú alebo vinnú, vodu, zmes vody a etanolu, vody a glycerolu, vody a sorbitolu alebo vody a polyetylénglykolu, ďalej propylénglykol, stearylalkohol, karboxymetylcelulózu alebo látky, obsahujúce tuk alebo ich zmesi, výsledkom môžu byť bežné galenické liekové formy, ako tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenzie, roztoky, spreje alebo čípky.

Praktické vykonanie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad I

1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-(1-etoxykarbonyl-2-propyl)-fenyl]semikarbazid

2,79 g 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-hydrazínu a 4,13 g [4-(1-etoxykarbonyl-2-propyl)fenyl]izokyanátu sa mieša pod dusíkom 2 hodiny pri 100 °C. Potom sa ochladí. Produkt reaguje bez ďalšieho čistenia v príklade 3.

Výťažok: 6,5 g (94 % teórie)

R_f-hodnota: 0,37 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát/cyklohexán = 20 : 1 : 1)

Analogicky ako v príklade I sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-etoxykarbonyl-1-propyl)fenyl]semikarbazid

R_f-hodnota: 0,32 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 20 : 1)

2) 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]semikarbazid

Teplota topenia: 138 až 140 °C

R_f-hodnota: 0,54 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4 : 1)

- 3) 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]semikarbazid
Teplota topenia: 132 až 134 °C
 R_f -hodnota: 0,54 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4 : 1)
- 4) 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[3-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semikarbazid
 R_f -hodnota: 0,55 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9 : 1)
- 5) 1-trifluóracetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semikarbazid
 R_f -hodnota: 0,60 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 20 : 1)
- 6) 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semikarbazid
 R_f -hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9 : 1)
- 7) 1-benzoyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semikarbazid
Teplota tavenia: 76 až 81 °C
 R_f -hodnota: 0,32 (silikagél, metylénchlorid/octan etyl-natý 20 : 1)
- 8) 1-acetyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semikarbazid
Teplota topenia: 159 až 165 °C
 R_f -hodnota: 0,37 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9 : 1)
- 9) 2-(4-kyanofenyl)-1-formyl-4-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]semikarbazid
Teplota topenia: 140 až 142 °C
 R_f -hodnota: 0,57 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4 : 1)
- 10) 1-acetyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]semikarbazid
Teplota topenia: 109 až 111 °C
Elementárna analýza:
vypočítané 60,88 % C, 7,51 % H, 12,53 % N
nájdené 60,81 % C, 7,51 % H, 12,30 % N

- 11) 1-acetyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-3-metyl-1-butyl]-fenyl]semikarbazid
- 12) 1-acetyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-butyl]fenyl]-semikarbazid
- 13) 1-acetyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-semikarbazid
- 14) 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]semikarbazid
- 15) 1-formyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semi-karbazid
Teplota topenia: 146 až 148 °C
 R_f -hodnota: 0,34 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 100 : 5)
- 16) 1-formyl-4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]semi-karbazid
Teplota topenia: 183 °C
 R_f -hodnota: 0,48 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 5 : 1)
- 17) 1-acetyl-4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]semi-karbazid
Teplota topenia: 191 °C
 R_f -hodnota: 0,50 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 5 : 1)

Príklad II

3-(4-brómfenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on
12,7 g (3-(4-brómfenyl)-1-[4-[2-(etoxycarbonyl)etyl]-fenyl]imidazolidin-2-onu, 300 ml tetrahydrofuránu, 100 ml vody a 23,6 ml 4N hydroxidu sodného sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Zrazenina sa odsaje, suspenduje sa v 1 l vody, okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a mieša sa 2 hodiny. Potom sa odsaje, premyje sa vodou a suší sa pri 60 °C.

Výťažok: 7,8 g (66 % teórie)

Teplota topenia: 244 až 246 °C

Elementárna analýza:

vypočítané	55,54 % C,	4,40 % H,	7,20 % N,	20,33 % Br
nájdené	55,65 % C,	4,48 % H,	7,24 % N,	20,37 % Br.

Príklad III

1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

K roztoku 13,5 g N-(4-brómfenyl)-N'-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-N'-(2-hydroxyetyl)-močoviny v 40 ml metylénchloridu sa pridá 3,7 g metánsulfonylchloridu a potom sa za chladenia v kúpeli ľad/metanol prikvapká 3,8 g trietylamínu v 10 ml metylénchloridu. Po jednej hodine miešania bez chladenia sa pridá voda, fázy sa rozdelia a vodná fáza sa vytrepe metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, sušia sa a odparia. Zvyšok sa zohrieva s 9,3 g jodidu sodného v 250 ml acetónu 3 hodiny na teplotu spätného toku. Odparí sa do sucha, zvyšok sa rozpustí v 100 ml dimetylformamidu a pridá sa 3,7 g terc.butylátu draselného v 25 ml dimetylformamidu za chladenia ľadom. Po 30 minútach miešania pri teplote miestnosti sa odparí, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a metylénchlorid a vodná fáza sa extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, sušia a odparia na rotačnej odparke. Zvyšok sa cez noc mieša s etanolom, ochladí sa a odsaje sa produkt, ktorý sa premyje etanolom a suší.

Výťažok: 8,9 g (69 % teórie)

R_f-hodnota: 0,40 (silikagél, metylénchlorid)

Elementárna analýza:

vypočítané	57,57 % C,	5,07 % H,	6,71 % N,	19,15 % Br
nájdené	57,34 % C,	4,99 % H,	6,83 % N,	19,27 % Br.

Príklad IV

1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

K 11,3 g N-(2-chlóretyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močoviny v 15 ml dimetylformamidu sa prikvapká roztok 4,45 g terc.butylátu draselného v 15 ml dimetylform-

amidu bez chladenia. Po 2 hodinách miešania sa reakčná zmes naleje do 600 ml vody. Zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a suší pri 100 °C.

Výťažok: 8,84 g (89 % teórie)

Teplota topenia: 171 až 172 °C

R_f-hodnota: 0,46 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 20 : 1)

Analogicky ako v príklade IV sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]imidazolidin-2-on,

2) 1-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on,

Teplota topenia: 198 až 201 °C

R_f-hodnota: 0,51 (silikagél, octan etylnatý)

3) 1-[4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on,

R_f-hodnota: 0,45 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3 : 2)

4) 1-(4-bróm-2-fluórfenyl)imidazolidin-2-on,

Teplota topenia: 134 až 136 °C

5) 1-(4-bróm-2-trifluórmetylfenyl)imidazolidin-2-on,

Teplota topenia: 139 až 141 °C

6) 1-(4-bróm-2-metylfenyl)imidazolidin-2-on,

Teplota topenia: 184 až 186 °C

7) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]fenyl]imidazolidin-2-on,

Teplota topenia: 233 až 234 °C

8) 1-[4-[2-(etoxycarbonyl)-1-fenyl-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on,

Teplota topenia: 167 až 169 °C

Príklad V

4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)-etyl]-N-(2-hydroxyetyl)anilín

5,0 g 4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)-etyl]anilínu v 50 ml acetonitrilu sa zmieša s 1N kyselinou

chlorovodíkovou až na hodnotu pH 6-7. V tejto zmesi sa rozpustí 1,02 g glykolaldehydu (dimer) a po častiach sa k roztoku pridá 1,13 g kyanoborohydridu sodného. Po jednej hodine miešania pri teplote miestnosti sa zahustí a zvyšok sa rozdelí medzi ľadovú vodu a etylacetát. Vodná fáza sa zalkalizuje a extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, sušia sa a zahustia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou cez stĺpec silikagélu pomocou cyklohexánu/etylésteru (1 : 1 až 3 : 7).

Výťažok: 1,6 g (29 % teórie)

R_f -hodnota: 0,31 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3 : 7).

Analogicky ako v príklade V sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 1-benzyl-4-[(2-hydroxyetyl)amino]piperidín

R_f -hodnota: 0,33 (silikagél, metylénchlorid/metanol/

cyklohexán/konc. vodný amoniak = 7 : 1, 5 : 1, 5 : 0,2).

Príklad VI

1-(1-hydroxyimino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

K vriacemu roztoku 2,35 g 1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-onu v zmesi 100 ml metanolu, 50 ml dioxánu a 1,5 ml pyridínu sa pridá 460 mg hydrochloridu hydroxylamínu a 2 sa zohrieva pod spätným chladičom do varu. Po ochladení cez noc sa odsaje, premyje metanolom, vodou a ešte raz metanolom a suší sa.

Výťažok: 2,3 g (94 % teórie)

R_f -hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95 : 5)

Elementárna analýza:

vypočítané 67,80 % C, 6,18 % H, 10,31 % N

nájdené 67,70 % C, 6,04 % H, 10,21 % N

Príklad VII

1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

K roztoku 3,7 g trifenyľfosfínu a 5,5 g N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-N'-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močoviny v 40 ml acetonitrilu sa pri 40 až 45 °C prikvapká 2,84 g dietylésteru kyseliny azodikarboxylovej v 10 ml acetonitrilu. Po 1,5 hodine sa ochladí, produkt sa odsaje a premyje malým množstvom acetónu a dietyléteru.

Výťažok: 4,27 g (81 % teórie)

Teplota topenia: 180 až 182 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 70,39 % C, 6,16 % H, 7,14 % N

nájdene 70,43 % C, 6,13 % H, 7,14 % N

Analogicky ako v príklade VII sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-4-metyl-imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,16 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Príklad VIII

4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]anilín

19 g 4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]nitrobenzénu (teplota topenia 102 až 104 °C, vyrobený z metylesteru β-(4-nitrofenyl)-D,L-alanínu reakciou s chlórdom n-butylsulfónovej kyseliny za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu) sa hydrogenuje v 200 ml etylacetátu pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 0,34 MPa za prítomnosti 2 g paládia na aktívnom uhlí (10% paládium) 1,5 hodiny. Katalyzátor sa odsaje a filtrát sa zahustí.

Výťažok: 17,8 g (100 % teórie)

R_f-hodnota: 0,45 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 1)

Analogicky ako v príklade VIII sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)anilín

R_f-hodnota: 0,28 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =

- 2 : 1)
- 2) 4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)anilín
Teplota topenia: 111 až 112 °C
 R_f -hodnota: 0,25 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2 : 1)
- 3) 2-[[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]amino]anilín
Východiskový materiál 2-[[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]amino]nitrobenzén (teplota topenia: 68 až 70 °C) sa získa reakciou 2-fluórnitrobenzénu s metylesterom kyseliny 3-(4-aminofenyl)propiónovej.
 R_f -hodnota: 0,25 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 100 : 1)
- 4) 4-[2-(0,0'-dietylfosfono)etyl]anilín
Východiskový materiál 4-[2-(0,0'-dietylfosfono)etenyl]nitrobenzén (teplota topenia: 102 až 104 °C) sa získa reakciou tetraetylésteru kyseliny metándifosfónovej/terc.-butylátu draselného so 4-nitrobenzaldehydom.
 R_f -hodnota: 0,55 (silikagél, etylacetát/etanol = 15 : 1)
- 5) 4-(4-aminofenyl)chinuklidín
Vykonanie v 1N kyseline chlorovodíkovej, izolácia bázy.
 R_f -hodnota: 0,89 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6 : 4)
- 6) 4-(4-aminofenyl)-4-metyl-1-trifluóracetyl-piperidín
 R_f -hodnota: 0,33 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 7 : 3)
- 7) Hydrochlorid 3-(4-aminofenyl)-3-fenyl-propiónovej kyseliny ako etylesteru
Uskutoční sa v etanole za prítomnosti etanolickej kyseliny chlorovodíkovej. Východiskový materiál - etylester 3-(4-nitrofenyl)-3-fenylakrylovej kyseliny. (R_f -hodnota: 0,36 (silikagél, cyklohexán/metylénchlorid = 1 : 1)) sa reakciou 4-nitrobenzofenónu s trietylésterom kyseliny fosfonooctovej.
 R_f -hodnota: 0,40 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6 : 4)

4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

8,1 g 1-acetyl-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]semi-karbazidu sa zohrieva so 60 ml hydroxidu sodného 1,5 hodiny na parnom kúpeli. Potom sa o niečo ochladí, prefiltruje a filtrát sa slabo okyslí kyselinou citrónovou. Prefiltruje sa a filtrát sa zmieša s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a suší. Medziprodukt sa mieša cez noc v metanole s malým množstvom metanolickej kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa zahustí a zvyšok sa rozotrie s terc.butylmetyléterom, odsaje sa a suší.

Výťažok: 4,98 g (65 % teórie)

R_f-hodnota: 0,40 (silikagél, toluén/dioxán/etanol/ľadová kyselina octová = 90 : 10 : 10 : 6)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,76 % C, 5,79 % H, 16,08 % N

nájdené 59,54 % C, 5,86 % H, 16,05 % N

Analogicky ako v príklade IX sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 135 až 137 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 63,35 % C, 6,98 % H, 13,85 % N

nájdené 63,39 % C, 7,04 % H, 13,83 % N

2) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-3-metyl-1-butyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

3) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-butyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

4) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

5) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 174 až 176 °C

R_f-hodnota: 0,57 (silikagél, toluén/dioxán/etanol/ľadová

kyselina octová = 90 : 10 : 10 : 6)

6) 4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 204 až 206 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 53,32 % C, 6,71 % H, 18,66 % N

nájdené 53,29 % C, 6,66 % H, 18,83 % N

7) 4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 203 až 204 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 55,22 % C, 7,15 % H, 17,56 % N

nájdené 55,14 % C, 7,23 % H, 17,32 % N

Príklad X

1-terc.butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]piperidín

Roztok 1,3 g 1-terc.butyloxykarbonyl-4-(2-hydroxyetyl)-piperidínu v 30 ml metylénchloride sa zmieša so 710 mg metánsulfonylchloridu a ochladí sa na ľadovom kúpeli. Pomaly sa k roztoku prikvapká 640 mg trietylamínu. Po 1 hodine miešania s ľadovou vodou, zmes sa mieša 15 minút a potom sa oddelí organická fáza a zahustí sa. Zvyšok sa mieša s malým množstvom diizopropyléteru a petroléteru, produkt sa odsaje, premyje sa petroléterom a suší sa.

Výťažok: 1,37 g (80 % teórie)

Teplota topenia: 81 až 84 °C

R_f-hodnota: 0,43 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 1)

Analogicky ako v príklade X sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-terc.butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]-1-azacykloheptán

Ako východiskový materiál bol použitý 1-terc.butyloxykarbonyl-4-(2-hydroxyetyl)-1-azacykloheptán sa získa z 1-aza-4-cykloheptyloctovej kyseliny vo forme etylesteru reakciou s di-terc.butylesterom kyseliny pyrouhličitej

a potom redukciou lítiumborohydridom.

R_f -hodnota: 0,48 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

2) 4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]chinuklidín x BH_3

Teplota topenia: 83 až 86 °C

R_f -hodnota: 0,44 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3:7)

3) 1-terc.butyloxykarbonyl-3-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]-pyrolidín

Východiskový materiál, 1-terc.butyloxykarbonyl-3-(2-hydroxyetyl)-pyrolidín, (R_f -hodnota: 0,30 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 1)), sa získa reakciou 3-(2-hydroxyetyl)-pyrolidínu s di-terc.butylesterom kyseliny pyrouhličitej.

R_f -hodnota: 0,36 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Príklad XI

N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-N'-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močovina

K 4,1 g N-(2-hydroxyetyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-anilínu v 10 ml dioxánu sa pridá 3,9 g (1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-izokyanátu v 10 ml dioxánu a zmes sa mieša cez noc. Reakčná zmes sa odparí, zvyšok sa vyberie do etylacetátu a premyje sa zriedeným roztokom kyseliny citrónovej a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa zahustí a prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu (3 : 7) cyklohexánom/etylacetátom.

Výťažok: 5,6 g (73 % teórie)

R_f -hodnota: 0,21 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3 : 7)

Analógicky ako v príklade XI sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) N-(2,2-dietoxyetyl)-N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dekan-8-yl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močovina

R_f -hodnota: 0,34 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 1)

2) N-(4-kyanofenyl)-N'-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močovina

Teplota topenia: 98 až 101 °C

- 3) N-(4-brómfenyl)-N'-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-N'-(2-hydroxyetyl)močovina
R_f-hodnota: 0,38 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 6 : 4)
- 4) N-(4-kyanofenyl)-N-(metoxykarbonylmetyl)-N'-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]močovina
Teplota topenia: 108 až 110 °C
R_f-hodnota: 0,62 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4 : 1)
- 5) N-(2-chlóretyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-močovina
Teplota topenia: 124 až 125 °C
- 6) N-(2-chlóretyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]močovina
- 7) N-(1-benzyl-4-piperidinylyl)-N-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-[4-(metoxykarbonyl)butyl]fenyl]močovina
Teplota topenia: 118 až 120 °C
R_f-hodnota: 0,67 (silikagél, metylénchlorid/cyklohexán/metanol/konc.amoniak = 7:1,5:1,5:0,2)
- 8) N-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-N-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidinylyl)fenyl]močovina
Reakciou izokyanátu s cis/trans-zmesou aminozlúčeniny a izoláciou trans-zlúčeniny chromatografiou na silikagéli.
Teplota topenia: 158 až 160 °C
R_f-hodnota: 0,32 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 1)
- 9) N-(2-chlóretyl)-N'-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidinylyl)-fenyl]močovina
R_f-hodnota: 0,68 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 7 : 3)
- 10) N-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]-N'-4-(kyanofenyl)-N-(2-hydroxyetyl)močovina
R_f-hodnota: 0,26 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3 : 7)
- 11) N-[4-(etoxykarbonyl)fenyl]-N-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidinylyl)fenyl]močovina

Teplota topenia: 105 až 108 °C

R_f-hodnota: 0,23 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
1 : 1)

- 12) N-[4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-N'-(2-hydroxyetyl)-N'-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-močovina

Ako východiskový materiál použitý 4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenylizokyanát sa vyrobí zo zodpovedajúceho amínu spracovaním s fosgénom.

Teplota topenia: do 189 °C (rozk.)

R_f-hodnota: 0,58 (silikagél, etylacetát/cyklohexán =
1 : 1)

- 13) N-(2-chlóretyl)-N'-4-[4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]močovina

R_f-hodnota: 0,66 (silikagél, metylénchlorid/metanol =
96 : 4)

- 14) N-(2-hydroxyetyl)-N-[trans-4-(4-metoxykarbonyl)cyklohexyl]-N'-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-močovina

Ako východiskový materiál použitý 4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenylizokyanát sa vyrobí zo zodpovedajúceho amínu spracovaním s fosgénom.

Teplota topenia: 162 až 163 °C

R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, etylacetát/cyklohexán =
5 : 1)

- 15) N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-1-aza-4-cykloheptyl)etyl]-N-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-močovina

Ako východisková zložka použitý N-[2-(1-terc-butyloxykarbonyl-1-aza-4-cykloheptyl)-etyl]etanolamín sa získa reakciou 1-terc.-butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyl-oxy)etyl]-1-azacykloheptánu s etanolamínom.

R_f-hodnota: 0,27 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
3 : 7)

- 16) N-[(etoxykarbonyl)metyl]-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]močovina

Teplota topenia: 142 až 144 °C

R_f-hodnota: 0,71 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
2 : 8)

- 17) N-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-N'-(1-hydroxy-2-propyl)močovina

Teplota topenia: 132 až 134 °C

R_f-hodnota: 0,42 (silikagél, etylacetát).

- 18) N-(4-bróm-2-fluórfenyl)-N'-(2-chlóretyl)močovina

Teplota topenia: 165 až 167 °C

- 19) N-(4-bróm-2-fluórmetylfenyl)-N'-(2-chlóretyl)močovina

Teplota topenia: 175 až 177 °C

- 20) N-(4-bróm-2-metylfenyl)-N'-(2-chlóretyl)močovina

Teplota topenia: 180 až 182 °C

- 21) N-(2-chlóretyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]fenyl]-močovina

R_f-hodnota: 0,41 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
1 : 1)

- 22) N-(4-kyano-bicyklo[2.2.2]oktan-1-yl)-N'-(2,2-dimetoxyetyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močovina

Ako východiskový materiál použitý (4-kyano-bicyklo[2.2.2]oktan-1-yl)izokyanát sa vyrobí zo zodpovedajúceho amín-hydrochloridu reakciou s fosgénom.

Ako amínová zložka použitý N-[4-[2-(metoxykarbonyl)-etyl]fenyl]aminoacetaldehyd-dimetylacetál (R_f-hodnota: 0,63 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3:2)) sa získa reakciou metylesteru kyseliny 3-(4-aminofenyl)propiónovej s brómacetaldehyd-dimetylacetálom za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu.

Teplota topenia: 93 až 94 °C

R_f-hodnota: 0,40 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
1:1)

- 23) N-(2-chlóretyl)-N'-[4-[2-(etoxycarbonyl)-1-fenyletyl]-fenyl]močovina

Teplota topenia: 109 až 111 °C

R_f-hodnota: 0,37 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
6 : 4)

- 24) N-[2-(1-benzyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan-4-yl)etyl]-

N'-(2,2-dimetoxyetyl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]močovina-chlorid

Ako amínová zložka použitý N-[2-(1-benzyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]-oktan-4-yl)etyl]-aminoacetaldehyd-dimetyl-acetál-chlorid-hydrochlorid (teplota topenia: 202 až 204 °C (rozkl.), R_f -hodnota: 0,62 (reverzná fáza - silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)) sa získa reakciou 1-benzyl-4-(2-chlóretyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán-chloridu s aminoacetaldehyddimetylacetálom. R_f -hodnota: 0,43 (reverzná fáza - silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

25) N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)fenyl]-N-(2-hydroxyetyl)-N'-[2-kyano-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]močovina

Ako východisková látka použitý [2-kyano-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]izokyanát sa získa reakciou zodpovedajúceho amínu s fosgénom.

R_f -hodnota: 0,36 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 2 : 1)

Príklad XII

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-[2-(N-trityl-5-tetrazolyl)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on

Pod dusíkom sa mieša jednu hodinu pri 100 °C 0,9 g 1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(N-trityl-5-tetrazolyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-onu, 140 mg kyanidu draselného, 62 mg octanu paladnatého, 142 mg trifenylfosfínu, 18 mg hydroxidu vápenatého a 7 ml suchého dimetylformamidu. Po ochladení sa pridá ľadová voda a viackrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, sušia sa a zahustia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s cyklohexánom/etylacetátom (1:1).

Výťažok: 270 mg (32 % teórie)

Teplota topenia: 192 až 194 °C (rozkl.)

R_f -hodnota: 0,65 (silikagél, cyklohexán/etylester = 3 : 7)

Príklad XIII

1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(N-trityl-5-tetrazolyl)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on

K 3,1 g 1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-onu v 80 ml metylénchloridu sa pridá 0,91 g trietylamínu a 2,51 g tritylchloridu a mieša sa 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa premyje vodou, organická fáza sa oddelí, suší a zahustí. Zvyšok sa krátko povarí so 70 ml etylacetátu, málo ochladí a produkt sa odsaje, premyje sa etylacetátom a suší.

Výťažok: 3,38 g (68 % teórie)

Teplota topenia: 194 až 197 °C (rozkł.)

R_f-hodnota: 0,67 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 1)

Príklad XIV

1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

7,12 g 1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(2-kyanoetyl)fenyl]imidazolidin-2-onu a 7,7 g tributylcínazidu sa mieša v 33 ml dimetylformamidu 9 hodín. Ešte raz sa pridajú 3 g tributylcínazidu a zohrieva sa ďalších 50 hodín. Reakčná zmes sa naleje na ľadovú vodu a zmes sa mieša. Zrazenina sa odsaje, premyje sa malým množstvom metanolu a vyberie sa do metylénchloridu. Tento roztok sa premyje roztokom fluoridu draselného, organická fáza sa oddelí, suší a zahustí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pomocou metylénchloridu/metanolu (95:5). Produkt sa ešte mieša s metanolom, odsaje a vysuší.

Výťažok: 4,15 g (52 % teórie)

Teplota topenia: 232 až 236 °C (rozkł.)

R_f-hodnota: 0,29 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95:5)

Príklad XV

1-(4-brómfenyl)-3-[4-(2-kyanoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on

K 750 mg 1-(4-brómfenyl)-3-[4-[2-(aminokarbonyl)etyl]-fenyl]imidazolidin-2-onu a 320 mg pyridínu v 10 ml tetrahydrofuránu sa pri -10 °C za miešania prikvapká 460 mg anhydridu kyseliny trifluóroctovej v 1 ml tetrahydrofuránu. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zriedi ľadovou vodou a vylúčená zrazenina sa odsaje, premyje a suší.

Výťažok: 700 mg (98 % teórie)

Teplota topenia: 188 až 192 °C

Príklad XVI

3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-1-(4-oxocyklohexyl)-3H-imidazol-2-on

K roztoku 12,8 g N-(2,2-dietoxyetyl)-N-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dekan-8-yl)-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močoviny v 20 ml dioxánu sa pridá 5,6 ml 3N kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí a zvyšok sa rozdelí medzi metylénchlorid a vodu. Vodná fáza sa oddelí a extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, sušia a zahustia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s cyklohexánom/etylacetátom (35:65).

Výťažok: 2,3 g (25 % teórie)

Teplota topenia: 113 až 115 °C

R_f-hodnota: 0,25 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 25:75)

Príklad XVII

1-[4-[2-(aminokarbonyl)etyl]fenyl]-3-(4-brómfenyl)imidazolidin-2-on

9,2 g 3-(4-brómfenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on sa v zmesi 50 ml tetrahydrofuránu a 25 ml dimetylformamidu zmieša s 3,8 g N,N'-karbonyldiimidazolu a 2,5 hodiny sa mieša pri 80 °C. Po ochladení sa vloží na zmes 20 ml koncentrovaného vodného amoniaku a 100 g ľadu a 15 minút sa mieša. Produkt sa odsaje a suší.

Výťažok: 8,8 g (97 % teórie)

Teplota topenia: 248 až 253 °C.

Príklad XVIII

4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidinylnitrobenzén

K 1,6 g 4-kyano-4-fenyl-1-trifluóracetyl-piperidínu (vyrobený reakciou 4-kyano-4-fenyl-piperidínu s anhydridom kyseliny trifluóroctovej za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu) v 5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej sa za chladenia kúpeľom ľad/acetón prikvapká 590 mg dusičnanu draselného, rozpusteného v 5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Po 1,5 hodine miešania pri teplote miestnosti sa naleje na ľad, zrazenina sa odsaje, rozpustí v etylacetáte a roztok etylacetátový sa premyje vodou a roztokom chloridu sodného, suší sa a odparí. Zvyšok sa mieša s terc.butylmetyléterom, odsaje sa a premyje terc.butylmetyléterom.

Výťažok: 500 mg (26 % teórie)

Teplota topenia: 135 až 138 °C.

Analogicky ako v príklade XVIII sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 4-(1-trifluóracetyl-4-piperidinylnitrobenzén

Nitrácia sa uskutoční v zmesi ľadová kyselina octová/-acetanhydrid dymivou kyselinou dusičnou.

Teplota topenia: 96 až 100 °C

R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1)

2) 4-(4-nitrofenyl)chinuklidín

Teplota topenia: 130 až 135 °C

R_f-hodnota: (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 9:1:0,3)

3) 4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-1-trifluóracetyl-piperidín

Nitrácia sa vykonáva v ľadovej kyseline octovej/acetanhydride s dymivou kyselinou dusičnou. Východiskový materiál (R_f-hodnota: 0,27 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1)) sa získa reakciou 4-metyl-4-fenyl-piperidínu s anhydridom kyseliny trifluóroctovej za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu.

R_f-hodnota: 0,52 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 7:3)

Príklad XIX

Metylester kyseliny trans-4-[(2-hydroxyetyl)amino]cyklohexánkarboxylovej

13 g metylesteru kyseliny trans-4-[N-benzyl-N-(2-hydroxyetyl)amino]cyklohexánkarboxylovej sa hydrogenuje v 150 ml metanolu s 3,5 g paládia na aktívnom uhlí (10% paládium) 20 minút pri 50 °C a 350 kPa. Katalyzátor sa odsaje a filtrát sa odparí do sucha (východiskový materiál sa získa z metylesteru kyseliny trans-4-amino-cyklohexánkarboxylovej reakciou s benzaldehydom a vodíkom za prítomnosti Raney-niklu a nasledujúcou reakciou s 2-brómmetanolom za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu).

Výťažok: 8,3 g (93 % teórie)

Teplota topenia: 66 až 68 °C

R_f-hodnota: 0,60 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)

Analogicky ako v príklade XIX sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) metylester kyseliny trans-4-[(2,2-dietoxyetyl)amino]-cyklohexánkarboxylovej

Východiskový materiál sa získa z metylesteru kyseliny trans-4-amino-cyklohexánkarboxylovej reakciou s benzaldehydom a vodíkom za prítomnosti Raney-niklu a nasledujúcou reakciou s brómacetaldehyd-dietylacetálom za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu.

R_f-hodnota: 0,65 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 9:1:0,1)

- 2) 4-metyl-4-fenyl-piperidín

Debenzylácia sa vykoná za prítomnosti chloridu paladnatého na uhlí.

R_f-hodnota: 0,60 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 3) 1-(4-hydroxyfenyl)-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie v dioxáne.

Východiskový materiál, 1-[4-(benzyloxy)fenyl]-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on [teplota topenia 183 až 185 °C, R_f -hodnota: 0,49 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)] sa získa spracovaním N-[4-(benzyloxy)fenyl]-N'-(2,2-dietoxyetyl)-N'-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]močoviny s kyselinou trifluóroctovou v metylénchloride pri teplote miestnosti.

Teplota topenia: 184 až 186 °C

R_f -hodnota: 0,26 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

- 4) terc.butylester kyseliny (trans-4-aminocyklohexyl)oxyoctovej

Východiskový materiál, [trans-(4-dibenzylamino)cyklohexyl]oxyoctová kyselina ako terc.butylester (R_f -hodnota: 0,51 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 4:1)) sa získa reakciou trans-4-(dibenzylamino)cyklohexanolu s terc.butylesterom kyseliny brómoctovej v toluéne/50% hydroxide sodnom za prítomnosti tetrabutylamónium-hydrogénsulfátu.

R_f -hodnota: 0,56 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad XX

N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidinyl)etyl]-N'-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-N-(2-hydroxyetyl)močovina

3,25 g N,N'-karbonyldiimidazolu a 2,3 g imidazolu sa rozpustí v 60 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa pod dusíkom na 0 °C. Za miešania sa rýchlo prikvapká 6,15 g 4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]anilínu v 30 ml tetrahydrofuránu a 4 minúty sa ďalej mieša za chladenia. Potom sa prikvapká 6 g N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidinyl)etyl]etanolamínu (vyrobený reakciou 1-terc.butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]piperidínu s etanolamínom) v 30 ml tetrahydrofuránu. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa odparí, vyberie do terc.butylmetyléteru a premyje sa zriedenou kyselinou citrónovou a roztokom chlo-

ridu sodného. Organická fáza sa suší, zahustí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu.

Výťažok: 1,6 g (13 % teórie)

R_f-hodnota: 0,31 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95:5).

Analogicky ako v príklade XX sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-N-(2-hydroxyetyl)-N'-[4-[2-(0,0'-dietylfosfono)etyl]fenyl]-močovina

R_f-hodnota: 0,28 (silikagél, etylacetát/metanol = 15:1).

- 2) N-(2-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-N'-(2,2-dietoxyetyl)-N'-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]močovina

R_f-hodnota: 0,55 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1).

- 3) N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-N-(2,2-dimetoxyetyl)-N'-(2-metoxykarbonyl-6-naftyl)močovina

Ako východiskový materiál použitý N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-aminoacetaldehyd-dimetylacetál sa získa reakciou 1-terc.butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]piperidínu s aminoacetaldehyd-dimetylacetálom.

R_f-hodnota: 0,33 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1).

- 4) N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-N-(2,2-dimetoxyetyl)-N'-(2-metoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)močovina

Ako východiskový materiál použitý hydrochlorid 6-amino-2-metoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu (teplota topenia 260 až 261 °C) sa získa z 2-kyano-6-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu zahrievaním do varu pod spätným chladičom v polokoncentrovanej kyseline a potom esterifikáciou s tionylchloridim/metanolom.

R_f-hodnota: 0,40 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1).

- 5) N-[4-(4-chinuklidiny)fenyl]-N'-(2,2-dietoxyetyl)-N'-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]močovina

R_f-hodnota: 0,22 (silikagél s reverznou fázou, metanol/5%

vodný roztok chloridu sodného = 6 : 4)

- 6) N-(2,2-dietoxyetyl)-N-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-N'-[4-(4-metyl-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)-fenyl]močovina

R_f-hodnota: 0,70 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4 : 1)

- 7) N-[4-(benzyloxy)fenyl]-N'-(2,2-dietoxyetyl)-N'-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]močovina

R_f-hodnota: 0,35 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 100 : 5)

Príklad XXI

1-kyán-3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-(2-hydroxyetyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]guanidín

7,1 g kyánilimo-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]fenoxymetánu a 7,2 g N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]etanolamínu (vyrobený reakciou 1-terc.butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]piperidínu s etanolamínom) sa zahrieva pod refluxom v 150 ml izopropanolu 20 hodín. Reakčná zmes sa zahustí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s metylénchloridom/etylacetátom (4:6).

Výťažok: 4,6 g (46 % teórie)

R_f-hodnota: 0,26 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 4 : 6)

Príklad XXII

Kyánilimo-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]fenoxymetán

7,3 g difenylesteru kyseliny kyánkarbimidovej a 5,0 g metylesteru kyseliny 3-(4-aminofenyl)propiónovej sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti v 100 ml izopropanolu. Pevná látka sa odsaje, premyje sa izopropanolom a petroléterom a suší sa pri 50 °C.

Výťažok: 7,3 g (81 % teórie)

Teplota topenia: 156 až 158 °C

R_f-hodnota: 0,62 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9:1)

Príklad XXIII

4-(2-hydroxyetyl)chinuklidín x BH_3

K 2,65 g 4-(2-metoxylvinyl)chinuklidínu v 20 ml toluénu sa za miešania prikvapká 7 g 70% kyseliny chlóristej. Po 1,5 hodiny miešania pri teplote miestnosti sa zriedi toluénom a zalkalizuje sa nasýteným roztokom uhličitanu draselného. Organická fáza sa zleje a vodná fáza sa trikrát rozmieša s terc.butylmetyléterom. Spojené organické fázy sa odparia. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml vody a zmieša s 360 mg natriumborohydridu. Po statí cez noc sa okyslí kyselinou citrónovou, znova zalkalizuje a viackrát extrahuje terc.butylmetyléterom, etylacetátom a metyletylketónom. Spojené organické fázy sa sušia a zahustia. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu a zmieša pod dusíkom v kúpeli zo suchého ľadu s 15 ml 1M bóranu v tetrahydrofuráne. Po statí pri teplote miestnosti cez noc sa prikvapká 1 ml metanolu a odparí sa. Zvyšok sa vyberie do terc.butylmetyléteru, premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, suší a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou cez stĺpec silikagélu s cyklohexánom/etylacetátom (1:1).

Výťažok: 0,80 g (30 % teórie)

R_f -hodnota: 0,15 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1).

Príklad XXIV

4-(2-metoxylvinyl)chinuklidín

K 9,93 g metoxymetyl-trifenylfosfóniumchloridu v 45 ml tetrahydrofuránu sa za miešania pri teplote miestnosti prikvapká 17,6 ml 1,6M n-butyllítia v hexáne. Po 10 minútach sa pri 0 °C prikvapká roztok 3,4 g chinuklidín-4 aldehydu v 20 ml tetrahydrofuránu. Po 3 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa odparí, zvyšok sa ochladí na ľadovom kúpeli a zmieša s 20 ml 2N roztoku kyseliny citrónovej a malým množstvom ľadovej vody. Extrahuje sa trikrát chloroformom. Vodná fáza sa trochu odparí, zalkalizuje a extrahuje terc.butylmetyléterom. Spojené extrakty sa sušia a odparia.

Výťažok: 2,4 g (58 % teórie)

R_f-hodnota: 0,27 a 0,36 (silikagél, metylénchlorid/metanol/
konc. vodný amoniak 80:20:3)

Príklad XXV

4-(4-jódfenyl)-1-trifluóracetyl-piperidín

24,6 g 4-fenyl-1-trifluóracetyl-piperidínu (vyrobený reakciou 4-fenylpiperidínu s anhydridom kyseliny trifluóroctovej za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu), 9,7 g jódu, 4,5 g dihydrátu kyseliny jódistej, 47,9 ml ľadovej kyseliny octovej, 9,6 ml vody a 1,4 ml konc. kyseliny sírovej sa mieša 6 hodín pri 70 °C. Po statí cez noc pri teplote miestnosti sa odparí do sucha, zmieša sa s toluénom a znova sa odparí. Zvyšok sa dobre premieša so 600 ml terc.butylmetyléteru a 300 ml 15% roztoku dvojsiričitanu sodného 5 minút. Od-saje sa, organická fáza sa oddelí a dvakrát sa vytrepe do roztoku dvojsiričitanu sodného. Organická fáza sa oddelí, suší a odparí. Zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s cyklohexánom/etylacetátom (3:1).

Výťažok: 18,3 g (50 % teórie, obsahuje asi 10 % východiskového materiálu).

R_f-hodnota: 0,43 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 4:1).

Príklad XXVI

3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]hydantoín

22,1 g N-[(etoxykarbonyl)metyl]-N'-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močoviny v 200 ml toluénu sa zmieša za varu so 100 mg terc.butylátu draselného a zohrieva sa na teplotu varu pod spätným chladičom. Po 30 minútach sa pridá 200 mg terc.butylátu draselného a zohrieva sa ďalej 30 minút. Reakčná zmes sa ochladí, zmieša s 0,3 ml ľadovej kyseliny octovej a odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát, organická fáza sa oddelí, premyje sa roztokom chloridu sodného, suší sa a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s cyklohexánom/etylacetátom (3:7).

Výťažok: 14,4 g (77 % teórie)

Teplota topenia: 110 až 112 °C

R_f-hodnota: 0,37 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:8)

Analogicky ako v príklade XXVI sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]hydantoín

Vyrobí sa z N-[(aminokarbonyl)metyl]-N-(metoxykarbonyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]anilínu za prítomnosti 1 molekvyvalentu terc.butylátu draselného.

Teplota topenia: 228 až 233 °C

R_f-hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95 : 5)

Príklad XXVII

1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-4,5-dimetyl-3H-imidazol-2-on

2,4 g N-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]močoviny [teplota topenia 152 až 154 °C (sintruje pri 145 °C)], vyrobená z metylesteru kyseliny 3-(4-aminofenyl)propiónovej reakciou s kyanátom draselným za prítomnosti ľadovej kyseliny octovej] a 2,9 g acetoínu sa zohrieva jednu hodinu pod dusíkom na 180 °C. Reakčná zmes sa ochladí, rozmieša s ľadovou vodou a odsajú sa pevné látky. Produkt sa ďalej premyje vodou a dietyléterom a suší sa pri 100 °C.

Výťažok: 1,6 g (54 % teórie)

Teplota topenia: 176 až 181 °C

R_f-hodnota: 0,11 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:8).

Príklad XXVIII

N-[(aminokarbonyl)metyl]-N-(metoxykarbonyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]anilín

K 21,8 g N-(karboxymetyl)-N-(metoxykarbonyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]anilínu [R_f-hodnota: 0,57 (silikagél, toluén/dioxán/etanol/ľadová kyselina octová = 90:10:10:6), vyrobený hydrogenáciou N-[(benzyloxykarbonyl)metyl]-N-(metoxy-

karbonyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]anilínu za prítomnosti paládia na aktívnom uhlí] v 70 ml metylénchloridu sa rýchlo prikvapká 7,3 ml tionylchloridu a pridá sa kvapka dimetylformamidu. 4 hodiny sa zohrieva na teplotu spätného toku, ochladí sa, nechá sa stáť cez noc a potom sa odparí. Zmieša sa s toluénom a znova sa odparí na rotačnej odparke. Zvyšok sa vyberie do 200 ml dioxánu a amoniak sa nechá prechádzať roztokom až do jeho alkalizácie. Reakčná zmes sa odparí, zvyšok sa rozmieša s ľadovou vodou a pevné látky sa odsajú. Produkt sa premyje vodou a terc.butylmetyléterom a suší sa. Výťažok: 16,2 g (75 % teórie)

R_f -hodnota: 0,30 (silikagél, toluén/dioxán/etanol/ľadová kyselina octová = 90:10:10:6)

Príklad XXIX

N-[(benzyloxykarbonyl)metyl]-N-(metoxykarbonyl)-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]anilín

K 29,5 g N-[(benzyloxykarbonyl)metyl]-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]anilínu [R_f -hodnota: 0,42 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 7:3), vyrobený reakciou metylesteru 3-(4-aminofenyl)propiónovej kyseliny s benzylesterom brómoctovej kyseliny za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu] a 0,3 g 4-dimetylamínopyridínu v 200 ml pyridínu sa za chladenia ľadom prikvapká 27 ml metylesteru kyseliny chlórmravčej. Mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Prikvapká sa ďalších 14 ml metylesteru kyseliny chlórmravčej a ešte raz sa mieša cez noc. Reakčná zmes sa zahustí, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát a organická fáza sa oddelí. Po premytí roztokom kyseliny citrónovej, vodu a roztokom chloridu sodného sa suší a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu cyklohexánom/etylacetátom (75:25).

Výťažok: 31,0 g (89 % teórie)

R_f -hodnota: 0,31 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 7:3)

Príklad XXX

1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3H-benzimidazol-2-on

K roztoku 1,2 g 2-[[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-amino]anilínu v 5 ml metylénchloridu sa pridá 0,94 g N,N'-karbonyl-diimidazolu a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi metylénchloridom, premyje sa roztokom kyseliny citrónovej a vodu, suší a odparí sa na rotačnej odparke. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s metylénchloridom/etylacetátom (75:25).

Výťažok: 0,9 g (69 % teórie)

Teplota topenia: 168 až 170 °C

R_f-hodnota: 0,31 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Príklad XXXI

1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on

K 8,9 g imidazolidin-2-onu v 150 ml dimetylformamidu sa pridá 10,4 g terc.butylátu draselného a 30 minút sa zohrieva na 70 °C. Pridá sa 3,5 g 1-terc.butyloxykarbonyl-4-(2-jód-etyl)piperidínu v 50 ml dimetylformamidu a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa prikvapká 5,3 ml ľadovej kyseliny octovej, reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa dvakrát odparí s toluénom. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu, vodná fáza sa ešte štyrikrát extrahuje a spojené organické fázy sa premyjú vodu, sušia a odparia na rotačnej odparke. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu etylacetátom/metanolom (100:3).

Výťažok: 1,9 g (61 % teórie)

Teplota topenia: 111 až 113 °C

R_f-hodnota: 0,30 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 100:4)

Príklad XXXII

2-kyano-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén

K 4,0 g hydroxidu sodného v 25 ml vody sa za chladenia ľadom pomaly prikvapká 0,92 ml brómu. Mieša sa 10 minút, pridá sa 3,0 g jemne práškovaného 2-kyano-6-aminokarbonyl-

1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu (teplota topenia 180 až 182 °C, vyrobený z kyseliny 2-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-6-karboxylovej reakciou s tionylchloridom a potom spracovaním s koncentrovaným vodným amoniakom za prítomnosti dioxánu) a chladiaci kúpeľ sa odstráni. Po 4 hodinách sa pridá 2,5 g dvojsiričitanu sodného a hodnota pH sa upraví za chladenia ľadom kyselinou chlorovodíkovou na 1 až 2. Mieša sa 15 minút, ohreje sa na teplotu miestnosti a odfiltruje. Materský luh sa za chladenia ľadom zalkalizuje hydroxidom sodným, zrazenina sa odsaje, premyje sa ľadovou vodou a suší sa.

Výťažok: 0,87 g (34 % teórie)

Teplota topenia: 120 až 122 °C

R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Príklad XXXIII

1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-fluórfenyl]imidazolidin-2-on

19,55 g 1-(4-bróm-2-fluórfenyl)imidazolidin-2-onu, 1,96 g octanu paladnatého, 2,61 g tri-o-tolylfosfínu, 21,7 ml metylesteru kyseliny akrylovej, 54,5 ml terietylamínu a 32,6 ml dimetylformamidu sa mieša 2,5 dňa pri teplote kúpeľa 100 °C. Ochladí sa, oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu metylénchloridom/metanolom (100:1).

Výťažok: 9,07 g (46 % teórie)

Teplota topenia: 182 až 184 °C

R_f-hodnota: 0,58 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 20:1)

Analogicky ako v príklade XXXIII sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-trifluórmetylfenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 145 až 150 °C

2) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-metylfenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 149 až 151 °C

3) metylester kyseliny 3-(4-amino-3-kyano-fenyl)akrylovej

Východiskový materiál, hydrobromid 4-bróm-2-kyanoanilínu, sa získa reakciou 2-kyanoanilínu s brómom v etylacetáte, R_f -hodnota: 0,48 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1).

Produkt sa prevedie hydrogenáciou v etylacetáte za prítomnosti paládia na aktívnom uhlí na metylester kyseliny 3-(4-amino-3-kyanofenyl)propiónovej.

R_f -hodnota: 0,55 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1).

Príklad XXXIV

1-benzyl-4-metyl-4-fenyl-piperidín

K 15,3 g 1-benzyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu v 160 ml tetrahydrofuránu sa pri -10 až -15 °C prikvapká 38,4 ml 1,6M butyllítia v hexáne. Mieša sa 15 minút, ochladí sa na -50 °C a pri tejto teplote sa prikvapká roztok 10,7 g metyljodidu v 140 ml tetrahydrofuránu. Počas jednej hodiny sa ohreje na 15 °C, pridá sa 80 ml vody a fázy sa oddelia. Organická fáza sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa a odparí. Zvyšok sa hydrogenuje v 150 ml etanolu za prítomnosti 2,0 g paládia na uhlí (10% paládium) pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 350 kPa 8 hodín. Odfiltruje sa, filtrát sa odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou cez stĺpec silikagélu metylénchloridom/etanolom/konc. vodným amoniakom (100:3:0,4).

Výťažok: 4,1 g (23 % teórie)

R_f -hodnota: 0,37 (silikagél, metylénchlorid/etanol/konc. vodný amoniak = 100:3:0,4)

Príklad XXXV

1-amino-4-kyano-bicyklo[2.2.2]oktán-hydrochlorid

K roztoku 4,9 g 1-karboxy-4-kyano-bicyklo[2.2.2]oktánu a 3,8 ml trietylamínu v 130 ml chloroformu sa rýchlo prikvapká pri -10 °C 2,6 ml etylesteru kyseliny chlorovodíkovej. Po 15 minútach miešania sa zavádza 10 minút plyný

amoniak. Mieša sa 10 minút pri 0 °C, ohreje sa na teplotu miestnosti a po jednej hodine sa odparí do sucha. Zvyšok sa za tepla mieša s vodou, ochladí, odsaje, premyje sa vodou a suší sa. Získaný 1-aminokarbonyl-4-kyano-bicyklo[2.2.2]oktán [výťažok: 4,2 g (86 % teórie), R_f -hodnota: 0,78 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)] sa suspenduje v 100 ml acetonitrilu/vody (1:1), zmieša sa s 15,0 g bis(trifluóracetoxy)jódbenzénu a 18 hodín sa mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí na polovicu, dvakrát sa vytrepe s etylacetátom a vodná fáza sa upraví na hodnotu pH 12 až 13. Extrahuje sa trikrát etylacetátom a spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného a sušia sa. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a malom množstve acetónu a zmieša sa s éterickou kyselinou chlorovodíkovou. Ochladí sa na ľadovom kúpeli, odsaje a produkt sa premyje etylacetátom.

Výťažok: 2,5 g (58 % teórie)

Teplota topenia: >250 °C

R_f -hodnota: 0,85 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad XXXVI

Hydrochlorid metylesteru kyseliny (trans-4-aminocyklohexyl)-oxyoctovej

Roztokom 59,4 g butylesteru kyseliny (trans-4-aminocyklohexyl)oxyoctovej v 500 ml metanolu, chladenom na ľadovom kúpeli, sa zavádza jednu hodinu plyný chlorovodík a potom sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Odparí sa do sucha, zvyšok sa rozotrie s acetónom a pevná látka sa odsaje a suší.

Výťažok: 34,3 g (59 % teórie)

Teplota topenia: 157 až 160 °C.

Príklad XXXVII

3-(2-hydroxyetyl)pyrolidín

a) 1-benzyloxykarbonyl-2-pyrolidinón

Vyrobí sa spracovaním 2-pyrolidinónu s terc.butylátom draselným s následnou reakciou s benzylesterom kyseliny chlórmmravčej.

Teplota topenia: 148 až 155 °C ($0,2 \cdot 10^2$ Pa)

R_f-hodnota: 0,36 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

b) 1-benzyloxykarbonyl-3-(terc.butyloxykarbonylmetyl)-2-pyrolidinón

Vyrobí sa spracovaním 1-benzyloxykarbonyl-2-pyrolidinónu s lítium-bis(trimetylsilylamidom) a nasledujúcou reakciou s terc.butylesterom kyseliny brómoctovej pri 70 °C.

R_f-hodnota: 0,64 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

c) 3-(terc.butyloxykarbonylmetyl)-2-pyrolidinón

Vyrobí sa katalytickou hydrogenáciou 1-benzyloxykarbonyl-3-(terc.butyloxykarbonylmetyl)-2-pyrolidinónu v etylacetáte za prítomnosti paládia na aktívnom uhlí.

R_f-hodnota: 0,20 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

d) 3-(2-hydroxyetyl)pyrolidín

Vyrobí sa z 3-(terc.butyloxykarbonylmetyl)-2-pyrolidinónu reakciou s lítiumalumíniumhydridom.

R_f-hodnota: 0,89 (reverzná fáza silikagél, metanol/15 % vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad XXXVIII

1-benzyl-4-(2-chlóretyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktánchlorid

a) 1-benzyl-4,4-bis-(etoxykarbonylmetyl)piperidín

Vyrobí sa podľa S. M. McElvaina a E. E. Lyleho, Jr., J. Am. Chem. Soc. 72, 384 (1950) z 1-benzyl-4-piperidinónu.

R_f-hodnota: 0,48 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95:5).

b) 1-benzyl-4,4-bis-(2-hydroxyetyl)piperidín

Vyrobí sa analogicky podľa M. E. Freeda a L. M. Riceho, J. Heterocyclic Chem., 2, 214 (1965) z 1-benzyl-4,4-bis(etoxykarbonylmetyl)piperidínu.

R_f-hodnota: 0,18 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1).

c) 1-benzyl-4,4-bis-(2-chlóretyl)piperidín-hydrochlorid

Vyrobí sa analogicky podľa M. E. Freeda a L. M. Riceho, J. Heterocyclic Chem., 2, 214 (1965) z 1-benzyl-4,4-bis(2-hydroxyetyl)piperidínu.

Teplota topenia: 168 až 170 °C

R_f-hodnota: 0,45 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

d) 1-benzyl-4-(2-chlóretyl)-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán-chlorid

10,5 g hydrochloridu 1-benzyl-4,4-bis-(2-chlóretyl)piperidínu v 50 ml terc.butylmetyléteru sa za silného miešania zmieša s 31 ml 1N hydroxidu sodného. Po 15 minútovom miešaní sa organická fáza oddestiluje. Zvyšok sa vyberie do 30 ml acetonitrilu, zohrieva sa 15 minút na 80 °C, ochladí sa a odparí. Zvyšok sa mieša cez noc v acetóne, pevná látka sa odsaje, premyje sa acetónom a éterom a suší sa v exikátore.

Výťažok: 7,16 g (77 % teórie)

Teplota topenia: 199 až 201 °C

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

Príklad 1

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(1-karboxy-2-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 0,25 voda

0,5 g 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(1-metoxycarbonyl-2-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochloridu sa mieša v zmesi 5 ml polokoncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 1 ml ľadovej kyseliny octovej pri teplote miestnosti. Po 30, 70 a 100 minútach sa pridá vždy 1 ml ľadovej kyseliny octovej a ďalej sa mieša cez noc. Odparí sa do sucha, zmieša s 5 ml vody a za miešania sa hodnota pH nastaví 1N hydroxidom sodným na 6. Zrazenina sa odsaje, premyje malým množstvom ľadovej vody a suší.

Výťažok: 0,41 g (92 % teórie)

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/10% vodný roztok chloridu sodného 3:1).

Elementárna analýza:

vypočítané 62,57 % C, 5,65 % H, 18,24 % N

nájdené 62,70 % C, 5,71 % H, 18,00 % N

Analogicky ako v príklade 1 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxy-1-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 0,5 vody

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/10% vodný roztok chloridu sodného 3:1).

Elementárna analýza:

vypočítané 61,85 % C, 5,71 % H, 18,03 % N

nájdené 61,97 % C, 5,77 % H, 18,05 % N

- 2) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 2 voda

R_f-hodnota: 0,47 (reverzná fáza silikagél, metanol/10% vodný roztok chloridu sodného 3:1).

Elementárna analýza:

vypočítané 62,47 % C, 5,46 % H, 14,88 % N

nájdené 62,23 % C, 5,18 % H, 15,18 % N

- 3) 1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydraftalen-6-yl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 236 až 238 °C

R_f-hodnota: 0,39 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

Elementárna analýza:

vypočítané 63,53 % C, 6,30 % H, 10,10 % N, 8,52 % Cl

nájdené 63,81 % C, 6,50 % H, 10,00 % N, 8,21 % Cl

- 4) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)-etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-toluénsulfonát x voda

Východiskový materiál sa použije toluénsulfonát.

R_f-hodnota: 0,59 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

Elementárna analýza:

vypočítané 56,92 % C, 6,61 % H, 10,21 % N, 5,84 % S

nájdené 56,82 % C, 6,74 % H, 9,95 % N, 5,88 % S

- 5) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2,4-dion

R_f-hodnota: 0,45 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

- 6) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid x voda

Teplota topenia: 216 až 225 °C

R_f-hodnota: 0,54 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

Elementárna analýza:

vypočítané 57,06 % C, 7,56 % H, 10,51 % N, 8,86 % Cl

nájdené 57,27 % C, 7,55 % H, 10,61 % N, 9,14 % Cl

- 7) 1-[4-(2-karboxy-1-pentyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 8) 4-[4-(2-karboxy-1-pentyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,44 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4).

- 9) 4-[4-(2-karboxy-3-metyl-1-butyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 10) 4-[4-(2-karboxy-1-butyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 11) 4-[4-(2-karboxy-1-propyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 12) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxy-1-pentyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

- 13) 4-(4-amidinofenyl)-2-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

- 14) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,60 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Hmotové spektrum: (M+H)⁺ = 360

- 15) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[(karboxymetyl)oxy]cyklohexyl]imidazolidin-2-on

- 16) 2-[4-(aminometyl)fenyl]-4-[4-(2-karboxy-1-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,69 (reverzná fáza silikagél, metanol/10% vodný roztok chloridu sodného 3:1)
- 17) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[(1-piperaziny)-karbonylmetyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 18) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(1-aza-4-cykloheptyl)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 19) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(1,4-diaza-1-cykloheptyl)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-dihydrochlorid
- 20) 1-[4-(4-karboxybutyl)fenyl]-3-(4-piperidiny)imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Teploota topenia: 223 až 225 °C
R_f-hodnota: 0,46 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 21) 1-[4-(amidinofenyl)-3-[4-[2-(n-butylsulfonfylamino)-2-karboxyetyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,43 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 22) 4-[4-[2-(n-butylsulfonfylamino)-2-karboxyetyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 23) 1-[4-(amidinofenyl)-3-[4-[2-karboxy-2-(n-hexanoylamino)-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 24) 1-[4-(amidinofenyl)-3-[4-[2-karboxy-2-(3-fenylpropionylamino)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 25) 1-[4-(amidinofenyl)-3-[4-[2-(benzylsulfonfylamino)-2-karboxy-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 26) 4-[4-[2-karboxy-2-(metánsulfonfylamino)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 27) 4-[4-[2-(acetylamo)-2-karboxy-etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 28) 4-[4-(2-karboxy-1-oktyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 29) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on x 1,05 HCl x 0,25 H₂O
Teploata topenia: 252 až 255 °C
R_f-hodnota: 0,65 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 55,84 % C, 6,65 % H, 14,47 % N, 9,61 % Cl
nájdené 55,73 % C, 6,73 % H, 14,49 % N, 9,60 % Cl
- 30) 2-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-[2-(4-piperidiny)etyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxid
R_f-hodnota: 0,71 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 31) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[(1-piperaziny)karbonyl-metyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,58 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
hmotové spektrum: M⁺ = 360
- 32) 1-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-karboxy-etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,51 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 33) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-[2-(1-piperaziny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on x 2,1 HCl x 0,15 H₂O
R_f-hodnota: 0,69 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 48,08 % C, 6,03 % H, 16,49 % N, 17,53 % Cl
nájdené 48,28 % C, 6,11 % H, 16,45 % N, 17,40 % Cl
hmotové spektrum: M⁺ = 345
- 34) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-3H-benzimidazol-2-on x 1,1 HCl x 0,4 H₂O
R_f-hodnota: 0,38 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 62,67 % C, 6,61 % H, 9,53 % N, 8,85 % Cl
nájdené 63,06 % C, 6,58 % H, 9,48 % N, 8,51 % Cl

- 35) 1-[4-(aminometyl)-bicyklo[2.2.2]oktan-1-yl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,43 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 36) 1-[4-(trans-4-karboxycyklohexyl)fenyl]-3-(4-piperidinyl)imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 37) 2-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-4-[2-(4-piperidinyl)-etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 38) 1-[2-(1-aza-4-cykloheptyl)etyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)-fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Teplota topenia: 205 až 207 °C
R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 60,67 % C, 7,64 % H, 10,61 % N, 8,96 % Cl
nájdené 60,37 % C, 7,85 % H, 10,73 % N, 9,05 % Cl
- 39) 1-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 58,82 % C, 8,83 % H, 10,83 % N, 9,14 % Cl
nájdené 58,52 % C, 9,04 % H, 10,65 % N, 9,02 % Cl
- 40) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Teplota topenia: 250 °C
R_f-hodnota: 0,44 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 41) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-hydantoín-hydrochlorid x 0,6 H₂O
Teplota topenia: 226 až 230 °C (sintruje pri 220 °C)
R_f-hodnota: 0,56 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 56,11 % C, 6,74 % H, 10,33 % N, 8,71 % Cl
nájdené 55,72 % C, 6,71 % H, 10,32 % N, 9,11 % Cl

- 42) 3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-1-[2-(4-piperidiny)etyl]-hydantoín-hydrochlorid

Teplota topenia: 186 až 189 °C

R_f-hodnota: 0,66 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 57,64 % C, 6,62 % H, 10,61 % N, 8,96 % Cl

nájdené 57,52 % C, 6,81 % H, 10,39 % N, 8,86 % Cl

- 43) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-cis-4,5-dimetyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 157 až 163 °C

R_f-hodnota: 0,53 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 44) 1-(2-aminometyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,83 % C, 7,41 % H, 10,30 % N, 8,69 % Cl

nájdené 61,86 % C, 7,44 % H, 10,30 % N, 8,80 % Cl

- 45) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(3-oxo-4-chinuklidi-nyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 46) 1-(5-aminopentyl-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,2 H₂O

Teplota topenia: 227 až 229 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 56,80 % C, 7,40 % H, 11,69 % N, 9,86 % Cl

nájdené 56,62 % C, 7,42 % H, 11,98 % N, 9,46 % Cl

- 47) 1-[3-(cis-1-amino-2-cyklopentyl)propyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 224 až 226 °C.

- 48) 1-[2-[(cis-1-amino-2-cyklopentyl)oxy]etyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 49) 1-(2-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 1 H₂O

Teplota topenia: 274 až 278 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 59,21 % C, 7,57 % H, 9,86 % N, 8,32 % Cl

nájdené 59,33 % C, 7,49 % H, 9,87 % N, 8,27 % Cl

hmotové spektrum: $M^+ = 371$

- 50) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-chinuklidinyl)-fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 1,2 H₂O

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,63 % C, 7,61 % H, 9,22 % N, 7,78 % Cl

nájdené 60,47 % C, 7,60 % H, 9,36 % N, 7,95 % Cl

hmotové spektrum: $M^+ = 397$

- 51) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-[(2-aminoetyl)oxy]-fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,58 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 52) 1-[3-(trans-1-amino-2-cyklopentyl)propyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 219 až 221 °C

- 53) 1-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-3-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Príklad 2

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(1-metoxycarbonyl-2-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

3,2 g 2-(4-kyanofenyl)-4-[4-(1-etoxykarbonyl-2-propyl)-fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu, suspendovaného v 75 ml suchého metanolu sa pridá k 120 ml suchého metanolu, ktorý bol pri 0 °C nasýtený plynným chlorovodíkom. Zmes sa nasýti pri 0 °C plynným chlorovodíkom, pridá sa malé množstvo petroléteru a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí, zmieša s 50 ml suchého metanolu a znovu sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v 120 ml metanolu a pH sa nastaví na hodnotu 8 až 9 metanolicným amoniakom. Pridá sa 2,28 g octanu amónneho a 2 hodiny sa zohrieva na teplotu

spätného toku. Po odparení sa zvyšok prečistí chromatografiou cez stĺpec silikagélu metylénchloridom/metanolom (4:1). Produkt sa rozpustí v metanole/metylénchloride a zmieša sa za miešania s 5 ml metanolickej kyseliny chlorovodíkovej. Roztok sa rýchlo odparí do sucha, znova sa pridá toluén a znova sa odparí do sucha.

Výťažok: 2,01 g (57 % teórie)

R_f -hodnota: 0,40 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Analogicky ako v príklade 2 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyl-1-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 1,1 chlorovodík

R_f -hodnota: 0,40 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,18 % C, 5,37 % H, 16,15 % N, 9,00 % Cl

nájdené 57,90 % C, 5,65 % H, 16,24 % N, 9,14 % Cl

- 2) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxycarbonyl)etyl]-cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,59 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

- 3) 1-(4-amidinofenyl)-3-[cis-4-[2-(metoxycarbonyl)etyl]-cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,46 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 4) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(metoxycarbonyl)etyl]fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,37 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

- 5) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on

R_f -hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 6) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-[2-(metoxycarbonyl)etyl]-cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid x H₂O

Teplota topenia: 247 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,35 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 53,58 % C, 6,62 % H, 16,44 % N, 8,32 % Cl

nájdené 53,80 % C, 6,81 % H, 16,44 % N, 8,17 % Cl

- 7) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-
cyklohexyl]imidazolidin-2-dion-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,32 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 8) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]-
fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 9) 4-(4-amidinofenyl)-2-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-
cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 10) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[(metoxykarbonylmetyl)-
oxy]cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 11) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(me-
toxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-acetát

Produkt sa izoluje ako acetát.

Teplota topenia: 220 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,34 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 55,60 % C, 6,28 % H, 12,47 % N, 5,71 % S

nájdené 55,64 % C, 6,26 % H, 12,31 % N, 5,61 % S

- 12) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(n-hexanoylamino)-2-(metoxy-
karbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 13) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)-2-(3-fenyl-
propionylamino)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 14) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(benzylsulfonylamino)-2-(me-
toxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 15) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-
imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,45 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 3:2)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,63 % C, 5,75 % H, 13,91 % N, 8,80 % Cl

nájdené 59,59 % C, 5,85 % H, 13,70 % N, 8,55 % Cl

- 16) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-acetát

Produkt sa izoluje ako acetát.

R_f-hodnota: 0,32 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 3:2)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,59 % C, 5,69 % H, 15,79 % N

nájdené 59,79 % C, 5,72 % H, 16,01 % N.

- 17) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Produkt sa izoluje ako acetát.

R_f-hodnota: 0,37 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 3:2)

Príklad 3

2-(4-kyanofenyl)-4-[4-(1-etoxykarbonyl-2-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

6,5 g 1-acetyl-2-(4-kyanofenyl)-4-[4-(1-etoxykarbonyl-2-propyl)fenyl]semikarbazidu sa zohrieva na olejovom kúpeli ohriatom na 200 °C 1,5 hodiny pod vákuom. Po ochladení sa reakčná zmes prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s metylénchloridom/etylacetátom/cyklohexánom (20:1:1).

Výťažok: 3,2 g (51 % teórie)

Teplota topenia: 134 až 138 °C

R_f-hodnota: 0,51 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát/cyklohexán = 20:1:1).

Analogicky ako v príklade 3 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-etoxykarbonyl-1-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 124 až 128 °C

R_f-hodnota: 0,77 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 20:1).

- 2) 2-(4-kyanofenyl)-4-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 92 až 96 °C

R_f-hodnota: 0,60 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9:1).

- 3) 2-(4-kyanofenyl)-4-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 166 až 167 °C

R_f-hodnota: 0,55 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9:1).

- 4) 2-(4-kyanofenyl)-4-[3-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 134 až 137 °C

R_f-hodnota: 0,67 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9:1).

- 5) 2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 190 až 194 °C

R_f-hodnota: 0,80 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 20:1).

Elementárna analýza:

vypočítané 70,74 % C, 4,75 % H, 13,20 % N

nájdené 70,61 % C, 4,81 % H, 13,41 % N.

- 6) 2-(4-kyanofenyl)-4-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 152 až 153 °C

- 7) 2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

- 8) 2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 162 až 165 °C

- 9) 2-(4-kyanofenyl)-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Vykonanie vo vriacej kyseline trifluóroctovej.

R_f-hodnota: 0,46 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1).

2-(4-amidinofenyl)-4-[cis-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

K roztoku 400 mg 2-(4-amidinofenyl)-4-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu x 1,2 chlorovodík x 1 voda v 4 ml metanolu sa pridá 0,71 ml 4N hydroxidu sodného a 4 hodiny sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 178 mg chloridu amónneho a mieša sa jednu hodinu. Zrazenina sa odsaje, premyje malým množstvom studeného metanolu a suší sa pri 50 °C vo vákuu.

Výťažok: 230 mg (65 % teórie)

R_f-hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,44 % C, 6,78 % H, 18,85 % N

nájdené 61,21 % C, 6,87 % H, 18,76 % N.

Analogicky ako v príklade 4 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

R_f-hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,44 % C, 6,78 % H, 18,55 % N

nájdené 61,38 % C, 6,93 % H, 18,66 % N.

2) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on x 0,4 H₂O

R_f-hodnota: 0,64 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,41 % C, 7,39 % H, 15,32 % N

nájdené 62,50 % C, 7,37 % H, 15,00 % N.

3) 1-(4-amidinofenyl)-3-[cis-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on x 0,25 H₂O

R_f-hodnota: 0,64 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,88 % C, 7,36 % H, 15,44 % N

nájdené 63,00 % C, 7,32 % H, 15,19 % N.

- 4) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

R_f-hodnota: 0,44 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 5) 1-[4-(amidinofenyl)cyklohexyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 6) 1-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-karboxyetyl]fenyl]-3-(4-kyanofenyl)imidazolidin-2-on

Spracovanie s kyselinou chlorovodíkovou.

R_f-hodnota: 0,36 (silikagél, toluén/dioxán/etanol/
etylacetát = 90:10:10:6)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,71 % C, 5,57 % H, 11,91 % N

nájdené 58,73 % C, 5,69 % H, 11,82 % N

- 7) 2-[4-(benzyloxykarbonylamidino)fenyl]-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

- 8) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

R_f-hodnota: 0,61 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 3:2)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,46 % C, 5,24 % H, 19,17 % N

nájdené 62,21 % C, 5,33 % H, 19,39 % N

- 9) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 54,42 % C, 3,85 % H, 16,70 % N

nájdené 54,29 % C, 3,86 % H, 17,06 % N

- 10) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-2-kyánimino-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidín x 0,95 HCl x 0,3 H₂O

R_f-hodnota: 0,44 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,62 % C, 7,24 % H, 17,06 % N, 8,21 % Cl

nájdené 58,84 % C, 7,05 % H, 16,89 % N, 8,05 % Cl

- 11) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-
4,5-dimetyl-3H-imidazo-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,43 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 12) 1-[(4-karboxy-1-piperidiny)karbonylmetyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,71 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

hmotové spektrum: M⁺ = 366

- 13) 1-[4-(2-karboxyetenyl)-2-fluór-fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on x 1,1 HCl x 1 H₂O

Teplota topenia: 253 až 255 °C (rozkl.)

Elementárna analýza:

vypočítané 54,39 % C, 6,51 % H, 10,02 % N, 9,29 % Cl

nájdené 54,15 % C, 6,43 % H, 10,03 % N, 9,02 % Cl

- 14) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 194 až 195 °C

R_f-hodnota: 0,54 (silikagél, metylénchlorid/metanol =
9:1)

- 15) 1-(2-karboxy-6-naftyl)-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on x 0,9 HCl x 1 H₂O

R_f-hodnota: 0,36 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,25 % C, 6,72 % H, 10,05 % N, 7,62 % Cl

nájdené 60,17 % C, 6,69 % H, 10,11 % N, 7,77 % Cl

hmotové spektrum: M⁺ = 367

Príklad 5

2-(4-amidinofenyl)-4-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 1,2 chlorovodík x 1 voda

0,9 g 2-(4-kyanofenyl)-4-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu v 10 ml suchého metanolu sa pridá k 30 ml suchého metanolu, ktorý bol nasýtený plynným chlorovodíkom. Zmes sa pri 0 °C nasýti plynným chlorovodíkom a pri teplote miestnosti sa nechá stať cez noc. Odparí sa do sucha, zmieša sa so suchým metanolom a znova odparí. Zvyšok sa vyberie do 20 ml metanolu a zmieša s 10 ml koncentrovaného vodného amoniaku a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Odparí sa do sucha a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagél s metylénchloridom/metanolom (6:1).

Výťažok: 600 mg (60 % teórie)

R_f-hodnota: 0,37 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 53,71 % C, 6,80 % H, 15,65 % N, 9,51 % Cl

nájdene 53,74 % C, 6,87 % H, 15,78 % N, 9,01 % Cl

Analogicky ako v príklade 5 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 1,1 chlorovodík x 0,3 voda

R_f-hodnota: 0,37 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 55,12 % C, 6,63 % H, 16,07 % N, 8,95 % Cl

nájdene 55,33 % C, 6,74 % H, 15,97 % N, 8,88 % Cl

- 2) 2-(4-amidinofenyl)-4-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on (získa sa priamo amidinokyselina)

R_f-hodnota: 0,62 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Príklad 6

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(etoxycarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

750 mg 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu sa 3 hodiny mieša v etanolickej kyseline chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa odparí na rotačnej odparke, zmieša sa s toluénom a znova sa odparí. Tento postup sa niekoľkokrát opakuje, potom sa zvyšok mieša s acetónom, produkt sa odsaje a premyje acetónom.

Výťažok: 770 mg (87 % teórie)

Teplota topenia: 279 až 283 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,39 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Analogicky ako v príklade 6 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(3-pentyl)oxykarbonyl]etyl]-fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,27 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 2) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(neopentyloxykarbonyl)etyl]-fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 295 až 297 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,25 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 3) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]-fenyl]-5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 319 až 320 °C

R_f-hodnota: 0,30 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 4) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,29 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 5) 2-(4-amidinofenyl)-4-[cis-4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,29 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

- 6) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(izopropyloxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/20%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

- 7) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(etyloxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,5
voda

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,39 % C, 7,47 % H, 12,97 % N

nájdené 58,58 % C, 7,41 % H, 12,94 % N

- 8) 1-(4-amidinofenyl)-3-[cis-4-[2-(izopropyloxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on x 1,05 chlorovodík x
0,2 voda

R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,72 % C, 7,62 % H, 12,66 % N, 8,41 % Cl

nájdené 59,81 % C, 7,67 % H, 12,83 % N, 8,59 % Cl

- 9) 1-(4-amidinofenyl)-3-[cis-4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]-cyklohexyl]imidazolidin-2-on x 1,1 chlorovodík x 0,5
voda

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,14 % C, 7,45 % H, 12,91 % N, 8,99 % Cl

nájdené 58,37 % C, 7,39 % H, 13,08 % N, 9,03 % Cl

- 10) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(1-metyl-4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 11) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 12) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.

R_f-hodnota: 0,38 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%

vodný roztok chloridu sodného 6:4)

hmotové spektrum: $M^+ = 385$

- 13) 1-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 14) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,16 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%

vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,04 % C, 6,25 % H, 14,47 % N, 7,33 % Cl

nájdené 61,87 % C, 6,24 % H, 14,50 % N, 7,60 % Cl

- 15) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklohexylmetyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 273 až 275 °C (rozkl.)

R_f -hodnota: 0,10 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%

vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,70 % C, 6,48 % H, 14,06 % N, 7,12 % Cl

nájdené 62,43 % C, 6,61 % H, 14,00 % N, 7,27 % Cl

- 16) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklopentyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,22 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%

vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,34 % C, 6,01 % H, 14,90 % N, 7,54 % Cl

nájdené 61,13 % C, 6,03 % H, 14,79 % N, 7,84 % Cl

- 17) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cykloheptyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 18) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklooktyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 19) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(2-cyklohexyletyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 20) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklopentylmetyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 21) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(4-metylcyklohexyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 22) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(3,5-dimetylcyklohexyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 23) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(4-etylcyklohexyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 24) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(metyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 25) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(4-metoxycyklohexyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 26) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(2-norbonyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 27) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[(3-pinanyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 28) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(fenyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 29) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[[2-(indanyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 30) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
Teplota topenia: 260 až 262 °C
 R_f -hodnota: 0,36 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 31) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
Teplota topenia: 295 až 297 °C
 R_f -hodnota: 0,24 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 32) 1-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x H₂O
Teplota topenia: 185 až 188 °C
 R_f -hodnota: 0,24 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,29 % C, 8,36 % H, 8,72 % N, 7,35 % Cl

nájdené 62,34 % C, 8,38 % H, 8,74 % N, 8,04 % Cl

- 33) 1-[2-(4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(izopropyloxykarbo-
nyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 185 až 188 °C

R_f-hodnota: 0,32 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,32 % C, 8,08 % H, 9,91 % N, 8,36 % Cl

nájdené 62,10 % C, 8,04 % H, 9,96 % N, 8,20 % Cl

- 34) 1-[4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)-
etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.

Teplota topenia: 177 až 180 °C

R_f-hodnota: 0,33 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,53 % C, 7,87 % H, 10,25 % N, 8,65 % Cl

nájdené 61,30 % C, 7,92 % H, 10,28 % N, 8,83 % Cl

- 35) 1-[trans-4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3-[2-(4-
piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.

Teplota topenia: 188 až 196 °C

R_f-hodnota: 0,34 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,63 % C, 9,21 % H, 10,10 % N, 8,52 % Cl

nájdené 60,32 % C, 9,17 % H, 9,99 % N, 8,79 % Cl

- 36) 1-[trans-4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3-
[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on x 1,05 HCl

Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.

Teplota topenia: 194 až 199 °C

R_f-hodnota: 0,26 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,15 % C, 9,39 % H, 9,73 % N, 8,67 % Cl

- nájdené 61,00 % C, 9,33 % H, 9,77 % N, 8,75 % Cl
- 37) 1-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]-3-[4-[2-(etoxykarbonyl)-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.
Teplota topenia: 217 až 220 °C
 R_f -hodnota: 0,29 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 38) 1-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]-3-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.
 R_f -hodnota: 0,25 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
- 39) 1-[4-(4-kyano-4-piperidinyl)fenyl]-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x H₂O
Teplota topenia: >240 °C
 R_f -hodnota: 0,54 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného)
Elementárna analýza:
vypočítané 59,41 % C, 7,15 % H, 12,05 % N, 7,62 % Cl
nájdené 59,71 % C, 7,21 % H, 11,95 % N, 7,94 % Cl
hmotové spektrum: M^+ = 410
- 40) 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Použitie tionylchloridu namiesto plynného chlorovodíka.
 R_f -hodnota: 0,39 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného)
Elementárna analýza:
vypočítané 63,36 % C, 7,86 % H, 9,64 % N, 8,13 % Cl
nájdené 62,91 % C, 7,86 % H, 9,62 % N, 8,65 % Cl
- 41) 1-[4-(4-chinuklidinyl)fenyl]-3-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,5 H₂O
 R_f -hodnota: 0,27 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 63,75 % C, 7,92 % H, 8,92 % N, 7,52 % Cl
nájdené 63,69 % C, 7,93 % H, 8,82 % N, 7,38 % Cl
hmotové spektrum: M^+ = 425

- 42) 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 260 až 270 °C

R_f-hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 63,65 % C, 7,43 % H, 9,68 % N

nájdené 63,31 % C, 7,53 % H, 9,58 % N

hmotové spektrum: M⁺ = 397

- 43) 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-metyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,43 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného)

Elementárna analýza:

vypočítané 64,05 % C, 8,06 % H, 9,34 % N, 7,88 % Cl

nájdené 63,80 % C, 8,28 % H, 9,24 % N, 7,89 % Cl

- 44) 1-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]-3-[trans-4-[2-(etoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 224 až 226 °C.

Príklad 7

1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

1,1 g 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on-hydrochloridu v 55 ml metanolu sa hydrogenuje 3 hodiny s 1 g paládia na aktívnom uhlí pri teplote miestnosti pod tlakom vodíka 357 kPa. Katalyzátor sa odsaje, filtrát sa odparí a zvyšok sa mieša s metylénchloridom. Produkt sa odsaje a suší.

Výťažok: 870 mg (79 % teórie)

R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/10%
vodný roztok chloridu sodného = 3:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,74 % C, 7,15 % H, 13,70 % N

nájdené 58,54 % C, 7,31 % H, 13,53 % N

Analogicky ako v príklade 7 sa získajú nasledujúce zlú-

čeeniny:

- 1) 1-(4-amidinofenyl)-3-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x H₂O
R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/10% vodný roztok chloridu sodného)
Elementárna analýza:
vypočítané 56,27 % C, 7,32 % H, 13,12 % N
nájdené 56,46 % C, 7,16 % H, 13,45 % N
- 2) 1-[2-(terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on
Teplota topenia: 92 až 94 °C
R_f-hodnota: 0,58 (silikagél, etylacetát)
- 3) 1-[2-(terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-cis-4,5-dimetyl-imidazolidin-2-on
Vykvanie v etylacetáte pri 80 °C.
R_f-hodnota: 0,51 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)
- 4) 1-[2-(metoxykarbonyl)-6-naftyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Vykvanie v metanole/vodnej kyseline chlorovodíkovej.
R_f-hodnota: 0,25 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 5) 1-[2-(metoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Vykvanie v metanole/vodnej kyseline chlorovodíkovej.
R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 5:1:0,2)
- 6) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-trifluór-acetyl-4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on
Teplota topenia: 183 až 185 °C
R_f-hodnota: 0,59 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:3)
- 7) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-chinuklidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Vykvanie v metanole/vodnej kyseline chlorovodíkovej.

R_f-hodnota: 0,38 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 8) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-metyl-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on
Vykonanie v etylacetáte.

Teplota topenia: 158 až 161 °C

R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
1:1)

- 9) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[trans-4-[(metoxykarbonyl)metyl]oxy]cyklohexyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,42 (silikagél, etylacetát)

- 10) 1-[2-(4-chinuklidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Východisková látka: zlúčenina z príkladu 36 (6)

Teplota topenia: 194 až 196 °C

Príklad 8

1-(4-kyanofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on

6,8 g 4-[(2,2-dietoxyetyl)amino]benzonitrilu (teplota topenia 75 až 78 °C, vyrobený zo 4-aminobenzonitrilu reakciou s brómacetaldehydom-dietylacetátom za prítomnosti N-etyldiizopropylamínu) a 6,81 g [trans-4-[2-(metoxykarbonyl)-etyl]cyklohexyl]izokyanátu (vyrobený zo zodpovedajúceho aminohydrochloridu reakciou s fosgénom) sa mieša 8 hodín pri 65 °C a potom 2 hodiny pri 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s cyklohexánom/etylacetátom (1:1). Produkt sa mieša cez noc v zmesi 15 ml dioxánu a 10 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej.

Zrazenina sa odsaje a suší.

Výťažok: 1,9 g (19 % teórie)

Teplota topenia: 136 až 142 °C

Analogicky ako v príklade 8 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-(4-kyanofenyl)-3-[cis-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklo-

hexyl]-3H-imidazol-2-on

R_f-hodnota: 0,40 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
1 : 1)

- 2) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on

Ako amín použitý N-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-N-(2,2-dietoxyetyl)amín sa získa reakciou 1-terc.-butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)etyl]piperidínu s aminoacetaldehyd-dietylacetálom.

Vykonanie tvorby močoviny pri teplote miestnosti, uzavretie kruhu zohrievaním za sucha na 145 °C.

R_f-hodnota: 0,34 (silikagél, etylacetát)

- 3) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-3H-imidazol-2-on

Ako amín použitý N-(2,2-dietoxyetyl)-4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)anilín (R_f-hodnota: 0,90 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1 : 3)) sa získa reakciou 4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)anilínu s brómacetaldehyd-dietylacetálom za prítomnosti N-etyl-diizopropylamínu.

Ako izokyanát použitý trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl-izokyanát sa získa zo zodpovedajúceho amín-hydrochloridu reakciou s fosgénom.

Vykonanie tvorby močoviny pri 100 °C, uzavretie kruhu zohrievaním za sucha na 125 °C.

Teplota topenia: 178 až 179 °C

R_f-hodnota: 0,36 (silikagél, cyklohexán/etylacetát =
2:3)

- 4) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[trans-4-[[metoxykarbonyl)metyl]oxy]cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on

Ako izokyanát použitý trans-4-[[metoxykarbonyl)metyl]oxy]cyklohexyl-izokyanát sa získa zo zodpovedajúceho amín-hydrochloridu reakciou s fosgénom.

Vykonanie tvorby močoviny pri teplote miestnosti.

Uzavretie kruhu zohrievaním za sucha na 160 °C.

Príklad 9

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

2,2 g 1-(1-hydroxyimino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-yl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-onu v zmesi 100 ml metanolu a 5 ml metanolickej kyseliny chlorovodíkovej sa hydrogenuje 5 hodín pri 50 °C a tlaku vodíka 0,34 MPa za prítomnosti 0,3 g paládia na aktívnom uhlí (10 % paládia). Katalyzátor sa odsaje, filtrát sa odparí a zvyšok sa mieša s malým množstvom metanolu. Produkt sa odsaje, premyje malým množstvom metanolu a dietyléteru a suší sa.

Výťažok: 2,1 g (90 % teórie)

R_f-hodnota: 0,73 (silikagél, toluén/dioxán/metanol/konc. vodný amoniak = 20:50:20:5)

Príklad 10

4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-toluénsulfonát

K 1,3 g 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[2-[(metoxykarbonyl)-etyl]-fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu v 13 ml metylénchloridu sa pridajú 4 ml kyseliny trifluóroctovej a mieša sa 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa vyberie do metylénchloridu. Zmieša sa s ľadovou vodou, mierne sa zalkalizuje hydroxidom sodným a organická fáza sa oddelí. Organická fáza sa zahustí, zvyšok sa vyberie do acetónu a zmieša sa s roztokom 500 mg hydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej. Potom sa pridá dietyléter, zmes sa mieša za chladienia ľadom a zrazenina sa odsaje a premyje sa acetónom.

Výťažok: 760 mg (49 % teórie)

R_f-hodnota: 0,19 (silikagél, toluén/dioxán/metanol/konc. vodný amoniak = 20:50:20:5)

Elementárna analýza:

vypočítané 57,63 % C, 6,81 % H, 9,96 % N, 5,70 % S

nájdené 57,84 % C, 6,77 % H, 9,78 % N, 6,04 % S

Analogicky ako v príklade 10 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Izolovaný ako hydrochlorid.
 R_f -hodnota: 0,38 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 2) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 3) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
x 0,5 voda
Teplota topenia: 132 až 140 °C
Elementárna analýza:
vypočítané 60,05 % C, 7,89 % H, 12,18 % N, 7,71 % Cl
nájsené 60,04 % C, 7,82 % H, 12,16 % N, 8,25 % Cl
- 4) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-3-metyl-1-butyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 5) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-butyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 6) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 7) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on-hydrochlorid
- 8) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[(1-piperazinyl)karbonylmetyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 9) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(1-aza-4-cykloheptyl)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 10) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(1,4-diaza-1-cykloheptyl)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 11) 4-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

- 12) 4-[4-[2-(metánsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 13) 4-[4-[2-(acetylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 14) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-oktyl]fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 15) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-[2-(4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid x 0,5 H₂O
Vykonalie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
Teplota topenia: 188 až 191 °C
R_f-hodnota: 0,52 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 56,50 % C, 6,99 % H, 13,87 % N, 8,78 % Cl
nájdene 56,79 % C, 6,93 % H, 13,76 % N, 8,83 % Cl
- 16) 2-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-[2-(4-piperidiny)etyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxid-hydrochlorid
Vykonalie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
R_f-hodnota: 0,63 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 17) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[(1-piperaziny)-karbonylmetyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Vykonalie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou (získaná zlúčenina sa prevedie priamo na zlúčeninu z príkladu 1 (31)).
- 18) 1-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
Vykonalie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
Teplota topenia: 208 °C (rozkl.)
R_f-hodnota: 0,43 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 19) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-[2-(1-piperaziny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on x 2,1 HCl x 0,3 H₂O

Vykonanie s metanolicickou kyselinou chlorovodíkovou.

Teplota topenia: 210 až 213 °C

R_f-hodnota: 0,61 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 48,98 % C, 6,32 % H, 15,87 % N, 16,87 % Cl

nájdené 48,96 % C, 6,36 % H, 15,88 % N, 16,99 % Cl

hmotové spektrum: M⁺ = 359

- 20) 2-kyánamino-1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidín x HCl x 0,5 H₂O

Vykonanie s trimetyljódsilánom v metylénchloride a izolácia ako hydrochlorid.

Teplota topenia: 162 až 165 °C

R_f-hodnota: 0,34 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,80 % C, 7,28 % H, 16,33 % N, 8,27 % Cl

nájdené 58,70 % C, 7,22 % H, 16,18 % N, 8,51 % Cl

- 21) 1-[2-(1-aza-4-cykloheptyl)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,15 voda

Vykonanie s metanolicickou kyselinou chlorovodíkovou.

Teplota topenia: 134 až 136 °C

R_f-hodnota: 0,38 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,13 % C, 7,89 % H, 10,18 % N, 8,59 % Cl

nájdené 61,18 % C, 7,89 % H, 10,29 % N, 8,38 % Cl

- 22) 1-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Vykonanie s metanolicickou kyselinou chlorovodíkovou za prítomnosti tetrametylestere kyseliny ortouhličitej.

Teplota topenia: 190 až 195 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,36 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,76 % C, 9,03 % H, 10,45 % N, 8,82 % Cl

- nájdené 59,47 % C, 9,11 % H, 10,58 % N, 8,84 % Cl
- 23) 3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)etyl]hydantoín-hydrochlorid
- Vykonanie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
- Teplota topenia: 203 až 205 °C (rozkl.)
- R_f-hodnota: 0,57 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- Elementárna analýza:
- vypočítané 58,60 % C, 6,88 % H, 10,25 % N, 8,65 % Cl
- nájdené 58,40 % C, 6,95 % H, 10,14 % N, 8,55 % Cl
- 24) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-4,5-dimetyl-3H-imidazol-2-on-hydrochlorid
- Vykonanie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
- R_f-hodnota: 0,33 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 25) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-cis-4,5-dimetyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- Vykonanie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
- R_f-hodnota: 0,30 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 26) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]hydantoín-hydrochlorid
- Vykonanie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
- Teplota topenia: 186 až 188 °C
- R_f-hodnota: 0,41 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- Elementárna analýza:
- vypočítané 58,60 % C, 6,88 % H, 10,25 % N, 8,65 % Cl
- nájdené 58,27 % C, 7,10 % H, 10,22 % N, 8,70 % Cl
- 27) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-3H-benzimidazol-2-on-hydrochlorid
- Vykonanie s metanolicou kyselinou chlorovodíkovou.
- R_f-hodnota: 0,33 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 28) 1-[4-[2-(O-etyl-fosfono)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on x 0,9 HCl x 1,1 H₂O

Vykonanie s metanolicickou kyselinou chlorovodíkovou.

R_f -hodnota: 0,42 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 51,98 % C, 7,65 % H, 9,09 % N, 6,90 % Cl

nájdené 51,74 % C, 7,43 % H, 9,08 % N, 6,51 % Cl

hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 410$

- 29) 1-[[4-(etoxykarbonyl)-1-piperidiny]karbonylmetyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-trifluóracetát

R_f -hodnota: 0,57 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 30) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-fluór-fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Vykonanie s metanolicickou kyselinou chlorovodíkovou.

Teplota topenia: 175 až 180 °C

R_f -hodnota: 0,30 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad 11

1-[4-(aminometyl)cyklohexyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

500 mg 1-(4-kyanocyklohexyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3H-imidazol-2-onu sa hydrogenuje v zmesi 20 ml metanolu a 1 ml metanolickej kyseliny chlorovodíkovej za prítomnosti 500 mg paládia na aktívnom uhlí (10 % paládia) pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 0,5 MPa. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozotrie s acetónom, odsaje a premyje sa acetónom a petroléterom.

Výťažok: 110 mg (20 % teórie)

R_f -hodnota: 0,46 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného)

Analogicky ako v príklade 11 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-[4-(aminometyl)fenyl]-4-[4-[2-(etoxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 194 až 197 °C

R_f-hodnota: 0,54 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 3:1)

- 2) 1-(2-aminometyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 323 až 327 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,35 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 3) 1-[4-(aminometyl)bicyklo[2.2.2]oktan-yl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 303 až 306 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,27 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 4) 1-(5-aminopentyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 234 až 236 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 58,45 % C, 7,63 % H, 11,36 % N, 9,58 % Cl

nájdené 58,17 % C, 7,58 % H, 11,50 % N, 9,66 % Cl

- 5) 1-[4-[(2-aminoetyl)oxy]fenyl]-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Vykonanie v metanole/0,1N HCl.

R_f-hodnota: 0,47 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad 12

1-(4-kyanocyklohexyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3H-imidazol-2-on

K 2,7 g 3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-1-(4-oxo-cyklohexyl)-3H-imidazol-2-onu a 2,0 g p-toluénsulfonyl-metylizokyanidu v 60 ml etylénglykoldimetyléteru sa prikvapká pri -12 až -16 °C 1,8 g terc.butylátu draselného v 50 ml terc.butanolu. Po 45 minútach sa odstráni chladiaci kúpeľ a mieša sa ďalšie 2 hodiny. Reakčná zmes sa neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou a potom sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v chloroforme, premyje sa trikrát vodou, suší sa a orga-

nická fáza sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu cyklohexánom/etylacetátom (1:1).

Výťažok: 500 mg (18 % teórie)

Teplota topenia: 177 až 180 °C

R_f-hodnota: 0,24 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3:7)

Príklad 13

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(izopropoxyloxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on x 1,1 chlorovodík

Do zmesi 400 mg 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochloridu a 300 ml izopropanolu sa zavádza plyný chlorovodík a potom sa zahrieva na teplotu spätného toku. Po ochladení sa odparí a zvyšok sa rozotrie s acetónom a dietyléterom a odsaje sa. Produkt sa premyje acetónom a dietyléterom a suší sa.

Výťažok: 400 mg (92 % teórie)

R_f-hodnota: 0,32 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 3:2)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,80 % C, 6,29 % H, 12,89 % N, 8,97 % Cl

nájdene 60,73 % C, 6,29 % H, 12,86 % N, 8,86 % Cl

Analogicky ako v príklade 13 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,07 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

2) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid x cyklohexanol

R_f-hodnota: 0,11 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 62,98 % C, 8,01 % H, 9,48 % N, 6,00 % Cl

nájdene 63,05 % C, 7,97 % H, 9,79 % N, 6,40 % Cl

- 3) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,12 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 4) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Príklad 14

1-(4-kyanofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2,4-dion

5,5 g N-(4-kyanofenyl)-N-(metoxykarbonylmetyl)-N'-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]močoviny sa pod vákuom zohrieva 4,5 hodiny na 180 °C. Po ochladení sa pridá 10 ml etylacetátu, zohreje sa krátko do varu a potom sa ochladí na ľadovom kúpeli. Pevné látky sa odsajú a premyjú sa malým množstvom etylacetátu.

Výťažok: 3,8 g (75 % teórie)

Teplota topenia: 207 až 208 °C

R_f-hodnota: 0,75 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 3:1)

Príklad 15

1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(1-metyl-4-piperidiny)-etyl]imidazolidin-2-on x 1,1 HCl

900 mg 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochloridu, 600 mg kyseliny mravčej a 250 mg vodného roztoku formaldehydu (37%) sa mieša 4 hodiny pri 70 až 80 °C. Pridá sa 1,1 ml 2N hydroxidu sodného a 0,2 ml vodného roztoku formaldehydu (37%) a mieša sa ďalšie 3 hodiny pri 70 až 80 °C. Odparí sa, zvyšok sa zmieša s 3 ml kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa 1 hodinu pri 70 °C. Ochladí sa, pridá sa acetón a zrazenina sa odfiltruje. Filtrát sa odparí a rozmieša s acetónom. Pevná látka sa odsaje a suší. Zvyšok sa povarí so 70 ml metylénchloridu,

odfiltruje sa filtrát sa odparí. Tento postup sa opakuje so 70 ml chloroformu. Spojené odparky sa miešajú s acetónom, pevné látky sa odsajú, premyjú sa sušia.

Výťažok: 400 mg (46 % teórie)

Teplota topenia: 220 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,45 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 3:2)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,12 % C, 7,59 % H, 10,52 % N, 9,76 % Cl

nájdené 60,04 % C, 7,64 % H, 10,30 % N, 9,63 % Cl

Analogicky ako v príklade 15 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(1-metyl-4-piperidiny)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 2) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(1-metyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on x 0,95 HCl x 0,5 H₂O

Reakcia sa vykoná s kyselinou uhličitou.

R_f-hodnota: 0,49 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,57 % C, 7,74 % H, 9,79 % N, 7,84 % Cl

nájdené 61,67 % C, 7,77 % H, 9,92 % N, 7,70 % Cl

Príklad 16

1-[4-[4-(metoxykarbonyl)butyl]fenyl]-3-(4-piperidiny)imidazolidin-2-on-hydrochlorid

1,7 g 1-(1-benzyl-4-piperidiny)-3-[4-[4-(metoxykarbonyl)butyl]fenyl]imidazolidin-2-onu (obsahuje ešte trifenylfosfínoxid a dietyléster kyseliny hydrazín-1,2-dikarboxylovej) sa hydrogenuje v 50 ml metanolu za prítomnosti 0,5 g paládia na aktívnom uhlí (10 % paládia) pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 350 kPa. Po 4,5 hodinách sa ešte raz pridá 0,5 g paládiového katalyzátora a hydrogenuje sa ďalších 8 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje, odparí sa, zmieša s acetónom a éterickou kyselinou chlorovodíkovou a znova sa odparí. Po rozmiešaní s acetónom sa produkt odsaje a suší.

Výťažok: 150 mg

R_f-hodnota: 0,22 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad 17

1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

940 mg 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-onu (obsahuje ešte dietyléster hydrazín-1,2-dikarboxylovej kyseliny), 10 mg ľadovej kyseliny octovej, 10 ml vody a 10 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej sa zohrieva 5,5 hodiny na 90 °C. Potom sa ochladí, 2 dni sa nechá stáť pri teplote miestnosti, odparí sa, 2x sa zmieša s vodou a vždy znova odparí a potom sa mieša v 10 ml vody na ľadovom kúpeli 1,5 hodiny. Získaná zrazenina sa odsaje, suší a mieša sa cez noc s 20 ml terc.butylesteru. Produkt sa odsaje, premyje terc.-butyl-metyléterom a suší.

Výťažok: 47 mg

Teplota topenia: 315 až 320 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

hmotové spektrum: M⁺ = 371

Analogicky ako v príklade 17 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-(4-karboxybutyl)-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Teplota topenia: 245 až 248 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,49 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,75 % C, 7,39 % H, 11,00 % N, 9,28 % Cl

nájdene 59,38 % C, 7,41 % H, 10,84 % N, 9,02 % Cl

2) 1-(4-karboxyfenyl)-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x H₂O

Teplota topenia: 250 °C

Elementárna analýza:

vypočítané 60,09 % C, 6,24 % H, 10,01 % N, 8,44 % Cl

nájdené 60,31 % C, 6,25 % H, 10,27 % N, 8,52 % Cl

hmotové spektrum: $M^+ = 365$

Príklad 18

1-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

400 mg 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochloridu v 10 ml ľadovej kyseliny octovej sa hydrogenuje s 50 ml oxidu platičitého pod vodíkom za tlaku 0,34 MPa 13 hodín pri 60 °C. Reakčná zmes sa odfiltruje, filtrát sa odparí, vyberie sa do zmesi zriedenej kyseliny chlorovodíkovej a tetrahydrofuránu, filtruje sa a znova odparí. Produkt sa mieša s tetrahydrofuránom a potom s acetónom a dietyléterom, odsaje sa, premyje acetónom a dietyléterom a suší sa.

Výťažok: 244 mg (58 % teórie)

R_f -hodnota: 0,49 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%

vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Analogicky ako v príklade 18 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-benzimidazol-2-on x 1,6 HCl x 1,8 H₂O

R_f -hodnota: 0,40 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 55,66 % C, 8,98 % H, 8,47 % N, 11,43 % Cl

nájdené 55,64 % C, 8,69 % H, 8,66 % N, 11,46 % Cl

- 2) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidiny)cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Vykonanie vo vode s katalyzátorom ródium/platina.

R_f -hodnota: 0,55 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

hmotové spektrum: $M^+ = 377$

Príklad 19

1-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-(4-kyanofenyl)imidazolidin-2-on

K 1,3 g N-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-N'-4-(kyanofenyl)-N-(2-hydroxyetyl)-močoviny a 0,71 g trifenylfosfinu v 8 ml acetonitrilu sa rýchlo pri teplote miestnosti prikvapká 495 mg dietylésteru kyseliny azodikarboxylovej v 2 ml acetonitrilu a potom sa mieša pri teplote miestnosti 3,5 hodiny. Zrazenina sa odsaje, premyje sa malým množstvom acetonitrilu a metanolu a potom sa suší.

Výťažok: 1,05 g (84 % teórie)

Teplota topenia: 181 až 183 °C

Analogicky ako v príklade 19 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-(4-kyanofenyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 162 až 164 °C

2) 1-[trans-4-(etoxycarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on

Obsahuje ešte dietyléster kyseliny hydrazín-1,2-dikarboxylovej.

R_f-hodnota: 0,60 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:1)

3) 1-[4-(etoxycarbonyl)fenyl]-3-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 235 až 239 °C (rozkl.)

4) 1-[4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide pri 50 °C.

R_f-hodnota: 0,70 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 5:1)

5) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide pri 50 °C.

R_f-hodnota: 0,77 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 5:1)

- 6) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(n-butylsulfonilamino)-2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on
Teploata topenia: 124 až 126 °C
 R_f -hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 7:3)
- 7) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-2-kyanimino-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidín
 R_f -hodnota: 0,27 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 3:7)
- 8) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-1-aza-4-cykloheptyl)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on
 R_f -hodnota: 0,38 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)
- 9) 1-(1-benzyl-4-piperidiny)-3-[4-[4-(metoxykarbonyl)butyl]fenyl]imidazolidin-2-on
Obsahuje ešte trifenylfosfínoxid a dietyléter kyseliny hydrazín-1,2-dikarboxylovej
 R_f -hodnota: 0,46 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát/metanol 20:0,5:1,5)
- 10) 1-[4-[2-(0,0'-dietylfosfono)etyl]fenyl]-3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on
 R_f -hodnota: 0,35 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát/metanol 20:1:1)
- 11) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[2-kyano-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on
 R_f -hodnota: 0,63 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 1:1)

Príklad 20

1-[4-[(1-acetoxyetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-3-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

220 mg 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochloridu, 190 mg 1-

(acetoxyetyl)-(4-nitrofenyl)-esteru kyseliny uhličitej a 168 mg N-etyldiizopropylamínu sa mieša v 20 ml metylénchloridu 4 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi malým množstvom metylénchloridu a potom sa premyje ľadovou vodou, dvakrát 0,2N hydroxidom sodným a opäť ľadovou vodou. Organické fázy sa sušia, odparia a zvyšok sa mieša s terc.butylmetyléterom. Produkt sa odsaje, premyje sa malým množstvom terc.butylmetyléteru a suší.

Výťažok: 250 mg (95 % teórie)

R_f-hodnota: 0,47 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95:5)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,82 % C, 6,15 % H, 10,68 % N

nájdené 61,69 % C, 6,21 % H, 10,63 % N

Analogicky ako v príklade 20 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-[4-[(acetoxyetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-3-[4-[2-(izopropoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on
- 2) 2-[4-[(1-acetoxyetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 3) 2-[4-[(acetoxyetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 4) 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-2-[4-[(pivaloyloxymetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 5) 4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-[4-(metoxykarbonylamidino)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 6) 4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-2-[4-(etoxycarbonylamidino)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 7) 2-[4-(benzyloxykarbonylamidino)fenyl]-4-[4-[(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 8) 2-[4-[(1-acetoxyetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-4-[4-[2-(izopropoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 167 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,39 (silikagél, metylénchlorid/metanol =

95:5)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,33 % C, 5,81 % H, 13,03 % N

nájdené 60,25 % C, 5,86 % H, 13,25 % N

- 9) 2-[4-[(acetoxymetyl)oxykarbonylamidino]fenyl]-4-[4-[2-(izopropyloxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teplota topenia: 152 až 153 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,45 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 95:5)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,65 % C, 5,58 % H, 13,38 % N

nájdené 59,25 % C, 5,65 % H, 13,51 % N

- 10) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-3-[4-(1-benzyl-oxykarbonyl-4-piperidiny]fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 145 až 148 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,75 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

- 11) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-kyano-4-piperidiny]fenyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie vo vode s hydroxidom sodným ako bázou.

Teplota topenia: 238 až 240 °C

R_f-hodnota: 0,42 (silikagél, metylénchlorid/metanol)

Príklad 21

1-[trans-4-[[1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]-cyklohexyl]-3-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidiny]fenyl]-imidazolidin-2-on

2,0 g 1-[trans-4-karbonyloxycyklohexyl)-3-[4-(1-benzyl-oxykarbonyl-4-piperidiny]fenyl]imidazolidin-2-onu, 4,5 g (1-chlóretyl)-cyklohexylesteru kyseliny uhličitej a 0,2 g jodidu sodného sa v 10 ml dimetylsulfoxidu mieša pri teplote miestnosti jednu hodinu. Pridá sa 1,1 g uhličitanu draselného a 16 hodín sa mieša pri 60 °C. Po ochladení sa k reakčnej zmesi pridá 100 ml vody, ku ktorej bol pridaný 1 ml ľadovej kyseliny octovej. Extrahuje sa trikrát etylacetátom, spojené

organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, sušia sa a odparia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu cyklohexánom/etylacetátom (1:1).

Výťažok: 0,8 g (30 % teórie)

R_f -hodnota: 0,54 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

hmotové spektrum M^+ = 675

Analogicky ako v príklade 21 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-[4-(benzyloxykarbonylamidino)fenyl]-5-metyl-4-[4-[2-[(pivaloyloxymetyl)oxykarbonyl]etyl]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Alkylačné činidlo: chlórmetylester kyseliny pivalovej

- 2) 2-[4-(benzyloxykarbonylamidino)fenyl]-4-[4-[2-[[1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

- 3) 1-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinyl)fenyl]-3-[trans-4-[(pivaloyloxymetyl)oxykarbonyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on

Alkylačné činidlo: chlórmetylester kyseliny pivalovej

R_f -hodnota: 0,50 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

hmotové spektrum M^+ = 619

- 4) 1-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinyl)fenyl]-3-[trans-4-[[1-(etoxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on

Alkylačné činidlo: (1-chlóretyl)-etylester kyseliny uhličitej

R_f -hodnota: 0,50 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Príklad 22

1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinyl)fenyl]imidazolidin-2-on x H_2O x 0,85 HCl

1,0 g 1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinyl)fenyl]-imidazolidin-2-onu sa hydrogenuje v zmesi 20 ml tetrahydrofuránu, 2 ml vody

a 1,6 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej za prítomnosti 0,2 g paládia na aktívnom uhlí pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 350 kPa. Pridajú sa ešte 0,2 g katalyzátora a 1 ml kyseliny chlorovodíkovej a hydrogenuje sa ďalšie 2 hodiny. Potom sa katalyzátor odsaje a viackrát postupne premyje zmesou tetrahydrofurán/voda/1N kyselina chlorovodíková (20:1:1). Spojené filtráty sa upravujú na hodnotu pH 7 pomocou 1N hydroxidu sodného a odparia sa. Získaná suspenzia sa jednu hodinu mieša v ľadovom kúpeli. Pevná látka sa odsaje, premyje sa malým množstvom ľadovej vody a suší sa.

Výťažok: 460 mg (54 % teórie)

R_f -hodnota: 0,40 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)

Elementárna analýza:

vypočítané 67,14 % C, 7,48 % H, 7,83 % N, 5,62 % Cl

nájdené 67,29 % C, 7,59 % H, 7,90 % N, 5,81 % Cl

hmotové spektrum M^+ = 487

Analogicky ako v príklade 22 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 2-(4-amidinofenyl)-5-metyl-4-[4-[2-[(pivaloyloxymetyl)-oxykarbonyl]etyl]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 2) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-[[1-(cyklohexyloxykarbonyl)-oxy]etyl]oxykarbonyl]etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid
- 3) 1-[4-(4-piperidiny)fenyl]-3-[trans-4-[(pivaloyloxymetyl)oxykarbonyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,52 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)

hmotové spektrum: M^+ = 485

- 4) 1-[trans-4-[[1-(etoxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f -hodnota: 0,50 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)

- 5) 1-[trans-4-[[1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,45 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)
hmotové spektrum: M⁺ = 541
- 6) 1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-kyano-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on
R_f-hodnota: 0,30 (silikagél, metylénchlorid/metanol/konc. vodný amoniak = 4:1:0,2)
hmotové spektrum: M⁺ = 512

Príklad 23

2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

K 1,1 g 4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu v 6 ml dimetylformamidu sa pridá 500 mg terc.butylátu draselného a 30 minút sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa ochladí na ľadovom kúpeli a zmieša s 1,3 g 1-terc.butyloxykarbonyl-4-[2-(metánsulfonyloxy)-etyl]piperidínu. Potom sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Mieša sa potom 2 hodiny. Reakčná zmes sa zmieša s ľadovou vodou a neutralizuje roztokom kyseliny citrónovej. Zleje sa a zvyšok sa digeruje s dietyléterom. Produkt sa odsaje, premyje sa vodou a suší.

Výťažok: 1,38 g (69 % teórie)

R_f-hodnota: 0,61 (silikagél, etylacetát)

Analogicky ako v príklade 23 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on
Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.
R_f-hodnota: 0,41 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)
- 2) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]imidazolidin-2-on

- 3) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-pentyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
R_f-hodnota: 0,73 (silikagél, etylacetát)
Elementárna analýza:
vypočítané 65,34 % C, 8,22 % H, 10,89 % N
nájdené 65,54 % C, 8,32 % H, 10,75 % N
- 4) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-3-metyl-1-butyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 5) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-butyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 6) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)-1-propyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on
- 7) 1-[4-(metoxykarbonyl)butyl]-3-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on
Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.
Teplota topenia: 115 až 117 °C
R_f-hodnota: 0,73 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 4:1)
- 8) 1-[4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-3-[4-(metoxykarbonyl)butyl]imidazolidin-2-on
Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.
R_f-hodnota: 0,49 (silikagél, etylacetát/cyklohexán)
- 9) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on
Teplota topenia: 139 až 141 °C
R_f-hodnota: 0,58 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 7:3)
- 10) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-5-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3,4-dihydro-2H,5H-1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxid
Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.
R_f-hodnota: 0,41 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

- 11) 1-[(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)karbonylmetyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

(Ako alkylačné činidlo použitý (1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperaziny)karbonylmetylénchlorid sa získa z 1-benzylpiperazínu reakciou s di-terc.butylesterom kyseliny pyrourhličitej, potom hydrogenáciou s paládiom na aktívnom uhlí a ďalej reakciou s chlóracetylchloridom).

Teplota topenia: 185 až 187 °C

R_f-hodnota: 0,44 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 1:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 60,74 % C, 7,22 % H, 11,81 % N

nájdené 60,70 % C, 7,31 % H, 11,87 % N

- 12) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

R_f-hodnota: 0,36 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 200:3)

- 13) 2-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Použitie alkylačné činidlo (teplota topenia: 238 až 240 °C) sa získa z 1-(2-hydroxyetyl)piperazínu reakciou s di-terc.butylesterom kyseliny pyrourhličitej a nasledujúcou reakciou s chloridom kyseliny metánsulfónovej za prítomnosti trietylaminu.

Teplota topenia: 128 až 130 °C

R_f-hodnota: 0,35 (silikagél, etylacetát)

- 14) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

Teplota topenia: 127 až 129 °C

R_f-hodnota: 0,32 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 69,36 % C, 8,97 % H, 10,11 % N

nájdené 69,21 % C, 9,07 % H, 10,03 % N

- 15) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-chinuklidinyl)etyl]imidazolidin-2-on x BH₃

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

Teplota topenia: 173 až 176 °C

R_f-hodnota: 0,56 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:8)

- 16) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]hydantoín

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

Teplota topenia: 104 až 106 °C

R_f-hodnota: 0,30 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Elementárna analýza:

vypočítané 63,41 % C, 7,45 % H, 8,87 % N

nájdené 63,66 % C, 7,49 % H, 8,95 % N

- 17) 3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-4,5-dimetyl-3H-imidazol-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

Teplota topenia: 123 až 125 °C

R_f-hodnota: 0,39 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 2:8)

- 18) 3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]hydantoín

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

Teplota topenia: 97 až 99 °C

R_f-hodnota: 0,46 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

- 19) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3H-benzimidazol-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

R_f-hodnota: 0,33 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 6:4)

- 20) 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-metyl-imidazolidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

R_f-hodnota: 0,58 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

- 21) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[[4-(etoxykarbonyl)-1-piperidiny]karbonylmetyl]imidazolidin-2-on

Vykonanie v dimetylformamide s hydridom sodným.

Alkylačné činidlo [[4-(etoxykarbonyl)-1-piperidiny]karbonyl]metylénchlorid (R_f-hodnota: 0,35 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)) sa získa reakciou etyles-teru kyseliny piperidín-4-karboxylovej s chlóracetylchloridom za prítomnosti trietylamínu.

- 22) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-fluórfenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 120 až 122 °C

R_f-hodnota: 0,70 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:3)

- 23) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-trifluórmetylfenyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,54 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:2)

- 24) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-2-metylfenyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,60 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:2)

- 25) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etenyl]-fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 148 až 149 °C

R_f-hodnota: 0,82 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 1:1)

- 26) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(etoxykarbonyl)-1-fenyl-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 100 až 102 °C

R_f-hodnota: 0,35 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát = 9:1)

27) 1-(4-kyanobutyl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 99 až 101 °C

R_f-hodnota: 0,48 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 7:3)

28) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-3-pyrolidinyl)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 118 až 119 °C

R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, etylacetát/cyklohexán)

29) 1-[2-(1-benzyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan-4-yl)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on-chlorid

R_f-hodnota: 0,16 (silikagél, metylénchlorid/metanol = 9:1)

Príklad 24

1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-kyano-4-piperidinyl)-fenyl]imidazolidin-2-on

K 1,4 g 1-[4-(4-kyano-1-trifluóracetyl-4-piperidinyl)-fenyl]-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-onu v 25 ml tetrahydrofuránu a 6 ml vody sa pridá 2,8 ml 2N hydroxidu sodného a mieša sa cez noc. Pridá sa 5,6 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, tetrahydrofurán sa odparí na rotačnej odparke a zvyšok sa upraví na hodnotu pH 7,0 hydroxidom sodným. Mieša sa na ľadovom kúpeli jednu hodinu, produkt sa odsaje, premyje sa malým množstvom ľadovej vody a acetónom a potom sa suší.

Výťažok: 1,0 g (91 % teórie)

R_f-hodnota: 0,61 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

hmotové spektrum: M⁺ = 396

Analogicky ako v príklade 24 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-(4-karboxybutyl)-3-[4-(4-kyano-4-piperidiny)fenyl]-imidazolidin-2-on
R_f-hodnota: 0,62 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
hmotové spektrum: M⁺ = 370
- 2) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-metyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on
R_f-hodnota: 0,58 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
hmotové spektrum: M⁺ = 385
- 3) 1-[4-(1-aza-4-cykloheptyl)fenyl]-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on
- 4) 1-(4-karboxybicyklo[2.2.2]oktan-1-yl)-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on
- 5) 4-(trans-4-karboxycyklohexyl)-2-[4-(4-piperidiny)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on x 1,1 H₂O
Teplota topenia: >220 °C
R_f-hodnota: 0,59 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 61,55 % C, 7,28 % H, 14,36 % N
nájdené 61,88 % C, 7,28 % H, 14,06 % N
- 6) 4-(trans-4-karboxycyklohexyl)-2-[4-(4-piperidiny)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x H₂O
Teplota topenia: >220 °C
R_f-hodnota: 0,54 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 62,57 % C, 7,51 % H, 13,92 % N
nájdené 62,85 % C, 7,73 % H, 12,65 % N
- 7) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]-3H-imidazol-2-on x 1,3 H₂O
R_f-hodnota: 0,58 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 64,20 % C, 7,59 % H, 10,69 % N
nájdené 64,13 % C, 7,56 % H, 10,78 % N

8) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on x 0,2 H₂O

Teplota topenia: 327 až 330 °C (rozkl.)

Elementárna analýza:

vypočítané 67,25 % C, 7,90 % H, 11,20 % N

nájdene 67,19 % C, 7,95 % H, 11,50 % N

Príklad 25

1-[4-(4-aminokarbonyl-4-piperidiny)fenyl]-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on x 0,8 H₂SO₄

200 mg 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-kyano-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-onu sa mieša s 2 ml 85% kyseliny sírovej 4 dni pri teplote miestnosti. Zmieša sa za chladenia s vodou, zrazenina sa odsaje, premyje sa ľadovou vodou a suší pri 90 °C vo vákuu.

Výťažok: 154 mg (54 % teórie)

R_f-hodnota: 0,65 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 53,60 % C, 6,46 % H, 11,36 % N, 5,20 % S

nájdene 53,68 % C, 6,76 % H, 11,23 % N, 5,89 % S

hmotové spektrum: (M+H)⁺ = 415

Príklad 26

1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-chinuklidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Zmesou 1,05 g 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-chinuklidiny)etyl]imidazolidin-2-onu x BH₃ a 1 ml tetrametylésteru kyseliny ortouhličitej v 35 ml metanolu sa za miešania zavádza chlorovodík. Mieša sa 2,5 dňa pri teplote miestnosti, odparí sa a zvyšok sa zmieša s 10 ml polokonzentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zohrieva sa 3 hodiny na parnom kúpeli, ochladí a odparí sa do sucha. Zvyšok sa rozmieša s acetónom, odsaje, premyje acetónom a éterom a suší pri 100 °C.

Výťažok: 0,90 mg (84 % teórie)

Teploata topenia: >250 °C

R_f-hodnota: 0,49 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 61,83 % C, 7,41 % H, 10,30 % N, 8,69 % Cl

nájdené 61,56 % C, 7,34 % H, 10,38 % N, 8,42 % Cl

Analogicky ako v príklade 26 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-[2-(1-azabicyklo[2.2.2]heptan-4-yl)etyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 2) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-chinuklidinyl)-fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Príklad 27

4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-2-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

8,0 g 4-(4-jódfenyl)-1-trifluóracetyl-piperidínu (asi 90%), 4,5 g 4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-onu, 5,19 g uhličitanu draselného, 0,59 ml tris-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amínu, 0,42 g chloridu meďného, 0,42 g jodidu meďného a 80 ml N-metyl-pyrolidinónu sa mieša jednu hodinu pod dusíkom pri 170 °C. Ochladí sa, odsaje a potom premyje dimetylformamidom. Filtrát sa vloží na stĺpec silikagélu a eluuje sa cyklohexánom/etylacetátom (1:1). Frakcie produktu sa odparia a zvyšok sa cez noc mieša s vodou. Zrazenina sa odsaje a suší sa pri 100 °C vo vákuu.

Výťažok: 650 mg (7 % teórie)

R_f-hodnota: 0,30 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Analogicky ako v príklade 27 sa získa nasledujúca zlúčenina:

- 1) 4-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-2-[4-(1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on

Teploata topenia: 184 až 186 °C

R_f-hodnota: 0,26 (silikagél, cyklohexán/etylacetát = 1:1)

Príklad 28

1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-benzyl-oxykarbonyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on

1,5 g 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-onu, 1,3 ml tio-nylchloridu a kvapka dimetylformamidu sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa odparí do sucha na rotačnej odparke, zvyšok sa rozpustí v 5 ml metylénchloridu a za chladenia ľadom sa zmieša s roztokom 0,4 g 5-indanolu, na špičku špachtle 4-dimetylamínopyridínu a 0,7 ml trietylamínu v 5 ml metylénchloridu. Po 5 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa znova pridá 0,8 g 5-indanolu a 2,1 ml trietylamínu a mieša sa cez noc. Reakčná zmes sa zriedi 50 ml metylénchloridu a trikrát sa vytrepe s vodou. Organická fáza sa oddelí, suší a odparí na rotačnej odparke. Zvyšok sa prečistí chromatografiou cez stĺpec silikagélu s metylénchloridom/etylacetátom/cyklohexánom (1:1:1).

Výťažok: 1,57 g (85 % teórie)

Teplota topenia: 172 až 174 °C

R_f-hodnota: 0,40 (silikagél, cyklohexán/etylacetát/metylénchlorid = 2:1:1)

Analogicky ako v príklade 28 sa získa nasledujúca zlúčenina:

1) 1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(1-benzyloxykarbonyl-4-kyano-4-piperidiny)fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 194 až 196 °C

R_f-hodnota: 0,27 (silikagél, cyklohexán/etylacetát/metylénchlorid = 2:1:1)

Príklad 29

1-[4-[2-(0-etylfosfono)etyl]fenyl]-3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on

2,0 g 1-[4-[2-(0,0'-dietylfosfono)etyl]fenyl]-3-[2-(1-terc.-butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-onu

a 0,56 g jodidu sodného sa zohrieva v 20 ml metyletylketónu 4 dni pod refluxom. Ochladí sa, pevná látka sa odsaje, premyje sa metylénchloridom a suší. Pevná látka sa rozpustí v 15 ml vody a roztok sa zmieša s 10% roztokom hydrogénsíranu draselného až do dosiahnutia hodnoty pH 2. Zmes sa ochladí na ľadovom kúpeli, zrazenina sa odsaje a premyje ľadovou vodou a suší.

Výťažok: 1,1 g (58 % teórie)

R_f-hodnota: 0,16 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Príklad 30

1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-4-metyl-imidazolidin-2-on x 1,1 HCl x 0,2 H₂O

260 mg 1-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-4-metyl-imidazolidin-2-onu sa zohrieva s 2,2 ml 3N kyseliny chlorovodíkovej 6,5 hodiny na 90 °C. Reakčná zmes sa odparí, zvyšok sa dvakrát odparí s toluénom a potom sa rozotrie s acetónom. Pevná látka sa odsaje, premyje acetónom a dietyléterom a suší sa pri 60 °C.

Výťažok: 200 mg (90 % teórie)

Teplota topenia: 180 až 183 °C

R_f-hodnota: 0,46 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 59,58 % C, 7,63 % H, 10,42 % N, 9,67 % Cl

nájdene 59,49 % C, 7,76 % H, 10,38 % N, 9,64 % Cl

Analogicky ako v príklade 30 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 1-(1-karboxymetyl-5-indanyl)-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 2) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-metyl-4-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 3) 1-[4-(2-karboxy-1-fenyletyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,43 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 4) 1-[trans-4-[(karboxymetyl)oxy]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,3 H₂O
Teplota topenia: 207 až 209 °C (rozkl.)

R_f-hodnota: 0,64 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 54,69 % C, 8,31 % H, 10,63 % N, 8,97 % Cl
nájdené 54,39 % C, 8,21 % H, 10,63 % N, 9,33 % Cl

- 5) 1-[4-(2-karboxyetyl)-2-metyl-fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,57 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

hmotové spektrum: M⁺ = 359

- 6) 1-[4-(2-karboxyetyl)-3-chlór-fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 7) 1-(2-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 8) 1-[4-(2-karboxyetyl)-2-fluórfenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,5 H₂O

Teplota topenia: 198 až 200 °C

R_f-hodnota: 0,58 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 55,80 % C, 6,90 % H, 10,27 % N, 8,67 % Cl
nájdené 55,86 % C, 6,68 % H, 10,56 % N, 9,01 % Cl

hmotové spektrum: M⁺ = 363

- 9) 1-[4-(2-karboxyetyl)-2-trifluórmetylfenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R_f-hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 10) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-[(2-aminoetyl)oxy]fenyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 11) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-metyl-4-[(4-piperidiny)oxy]metyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid

- 12) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(2-oxo-1-piperazinyl)-etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 13) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[3-(3-pirolidinyl)etyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,25 H₂O
Teplota topenia: 200 až 204 °C
R_f-hodnota: 0,57 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 58,06 % C, 7,17 % H, 11,28 % N, 9,52 % Cl
nájdene 57,97 % C, 7,12 % H, 11,28 % N, 9,73 % Cl
- 14) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[3-(3-piperidinyl)propyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- 15) 1-[4-(2-karboxyetenyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 1 H₂O
Teplota topenia: 307 až 310 °C (rozkl.)
R_f-hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, tetrahydrofurán/voda = 5:4)
Elementárna analýza:
vypočítané 57,35 % C, 7,09 % H, 10,56 % N
nájdene 57,49 % C, 7,15 % H, 10,60 % N
hmotové spektrum: M⁺ = 343
- 16) 1-[4-(2-karboxyetyl)-2-kyanofenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)-etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,71 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
- 17) 1-[1-(2-karboxyetyl)piperidin-4-yl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on-hydrochlorid
R_f-hodnota: 0,75 (reverzná fáza silikagél, metanol/5% vodný roztok chloridu sodného = 6:4)
hmotové spektrum: M⁺ = 352

Príklad 31

1-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-on x 1,5 H₂O

450 mg 1-[4-[2-(O-etylfosfono)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]imidazolidin-2-onu x 0,9 HCl x 1,1 H₂O, 22,5 ml

metylénchloridu a 0,9 ml brómtrimetylsilánu sa 3 hodiny zohrieva na teplotu refluxu. Odparí sa do sucha a rozpustí v 15 ml vody a pH sa uparí 1N hydroxidom sodným na hodnotu 7. Získaná zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a suší.

Výťažok: 260 mg (70 % teórie)

R_f-hodnota: 0,58 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 52,93 % C, 7,65 % H, 10,28 % N

nájdene 52,80 % C, 7,48 % H, 10,34 % N

Príklad 32

1-(2-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3H-imidazol-2-on

2,5 g N-(2-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-N'-(2,2-dietoxyetyl)-N'-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]močoviny sa rozpustí v 20 ml kyseliny trifluóroctovej a varí sa 2,5 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa ochladí, odparí sa do sucha, zvyšok sa zmieša so 75 ml vody a neutralizuje 2N hydroxidom sodným. Získaný pevný podiel sa odsaje, premyje sa vodou, suší a prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pomocou etylacetátu/metylénchloridu/cyklohexánu (1:1:1).

Výťažok: 1,4 g (70 % teórie)

Teplota topenia: 175 až 176 °C

R_f-hodnota: 0,34 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 3 : 2)

Analogicky ako v príklade 32 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-[2-(metoxykarbonyl)-6-naftyl]-3-[2-(4-piperidinyl)etyl]-3H-imidazol-2-on-trifluóracetát

Za súčasného odštiepenia N-terc.butyloxykarbonylovej chrániacej skupiny.

Teplota topenia: 148 až 151 °C

R_f-hodnota: 0,38 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

Elementárna analýza:

vypočítané 58,41 % C, 5,31 % H, 8,51 % N

nájdene 58,47 % C, 5,39 % H, 8,51 % N

- 2) 1-[2-(metoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]-3H-imidazol-2-on

Za súčasného odštiepenia N-terc.butyloxykarbonylovej chrániacej skupiny, izolácia bázy.

Teplota topenia: 116 až 118 °C

R_f-hodnota: 0,50 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

- 3) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-chinuklidiny)fenyl]-3H-imidazol-2-on

Izolácia bázy.

Teplota topenia: 223 až 225 °C

R_f-hodnota: 0,47 (reverzná fáza silikagél, metanol/5%
vodný roztok chloridu sodného = 6:4)

hmotové spektrum: M⁺ = 409

- 4) 1-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-metyl-1-trifluóracetyl-4-piperidiny)fenyl]-3H-imidazol-2-on

Teplota topenia: 182 až 184 °C

R_f-hodnota: 0,44 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát =
4:1)

- 5) 1-(4-kyano-bicyklo[2.2.2]oktan-1-yl)-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]imidazolidin-2-on

Teplota topenia: 195 až 197 °C

R_f-hodnota: 0,68 (silikagél, metylénchlorid/etylacetát =
4:1)

- 6) 1-[2-(1-benzyl-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan-4-yl)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]fenyl]-3H-imidazol-2-on-chlorid

R_f-hodnota: 0,19 (silikagél, metylénchlorid/metanol =
100:7)

Príklad 33

1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-2-fluórfenyl]imidazolidin-2-on

2,0 g 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)-etenyl]-2-fluórfenyl]imidazo-

lidin-2-onu sa hydrogenuje s 0,5 g 10% paládia na uhlí v 20 ml etylacetátu pri teplote miestnosti a tlaku vodíka 350 kPa do sucha.

Výťažok: 2,0 g (100 % teórie)

R_f-hodnota: 0,65 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 3:1)

Analogicky ako v príklade 33 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

1) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-2-trifluórmetylfenyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,50 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 2:1)

2) 1-[2-(1-terc.butyloxykarbonyl-4-piperidiny)etyl]-3-[4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]-2-metylfenyl]imidazolidin-2-on

R_f-hodnota: 0,60 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 2:1)

Príklad 34

1-[4-[(kyanometyl)oxy]fenyl]-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on

K roztoku 500 mg 1-(4-hydroxyfenyl)-3-[trans-4-(metoxykarbonyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-onu v 3 ml dimetylformamidu sa pridá 270 mg uhličitanu draselného a 210 mg bróm-acetonitrilu a 5,5 hodiny sa zohrieva na 60 °C. Odparí sa, zvyšok sa zmieša s vodou, neutralizuje 2N kyselinou citrónovou a extrahuje sa 4x etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, sušia a odparia vo vákuu. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pomocou metylénchloridu/ethylacetátu (100:8).

Výťažok: 370 mg (65 % teórie)

Teplota topenia: 136 až 138 °C

R_f-hodnota: 0,33 (silikagél, etylacetát/cyklohexán = 1:1)

Príklad 35

Suché ampuly s 2,5 mg účinnej látky na 1 ml

Zloženie:

účinná látka	2,5 mg
manitol	50,0 mg
voda na injekčné účely do	1,0 ml

Výroba:

Účinná látka a manitol sa rozpustia vo vode. Po rozplnení sa sušia vymrazením.

Rozpustenie na prípravu roztoku na použitie sa vykoná vodou pre injekčné účely.

Príklad 36

Suché ampuly s 35 mg účinnej látky na 2 ml

Zloženie:

účinná látka	35,0 mg
manitol	100,0 mg
voda na injekčné účely do	2,0 ml

Výroba:

Účinná látka a manitol sa rozpustia vo vode. Po rozplnení sa sušia vymrazením.

Rozpustenie na prípravu roztoku na použitie sa vykoná vodou pre injekčné účely.

Príklad 37

Tableta s 50 mg účinnej látky

Zloženie

1) účinná látka	50,0 mg
2) mliečny cukor	98,0 mg
3) kukuričný škrob	50,0 mg
4) polyvinylpyrolidín	15,0 mg
5) stearát horečnatý	2,0 mg

215,0 mg

Výroba:

1), 2) a 3) sa zmiešajú a granulujú s vodným roztokom 4). Sušený granulát sa zmieša s 5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety, biplanárne s obojstrannou fazetou a jednostrannou ryhou. Priemer tabliet 9 mm.

Príklad 38

Tableta s 350 mg účinnej látky

Zloženie

1) účinná látka	350,0 mg
2) mliečny cukor	136,0 mg
3) kukuričný škrob	80,0 mg
4) polyvinylpyrolidín	30,0 mg
5) stearát horečnatý	4,0 mg
	600,0 mg

Výroba:

1), 2) a 3) sa zmiešajú a granulujú s vodným roztokom 4). K sušenému granulátu sa primieša 5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety, biplanárne s obojstrannou fazetou a jednostrannou deliacou ryhou. Priemer tabliet 12 mm.

Príklad 39

Kapsle s 50 mg účinnej látky

Zloženie

1) účinná látka	50,0 mg
2) kukuričný škrob sušený	58,0 mg
3) mliečny cukor práškový	50,0 mg
5) stearát horečnatý	2,0 mg
	160,0 mg

Výroba:

1) sa rozotrie s 3). K tejto rozotretej zmesi sa pridá zmes 2) a 4) za intenzívneho miešania.

Táto prášková zmes sa plní na kapsľovacom plniacom za-

riadení do tvrdých želatínových zasúvacích kapslí veľkosti 3.

Príklad 40

Kapsle s 350 mg účinnej látky

Zloženie

1) účinná látka	350,0 mg
2) kukuričný škrob sušený	46,0 mg
3) mliečny cukor práškovaný	30,0 mg
5) stearát horečnatý	4,0 mg
	430,0 mg

Výroba:

1) sa rozotrie s 3). K tejto rozotretej zmesi sa pridá zmes 2) a 4) za intenzívneho miešania.

Táto prášková zmes sa plní do kapslí (zasúvacie, tvrdé želatínové) veľkosti 0 na kapsľovacom plniacom zariadení.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I s výnimkou nasledujúcich látok:

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(5-tetrazolyl)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoxycarbonyletyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoxycarbonyletyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-[4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl]-imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoxycarbonyletyl)-3-fenyl-imidazolidin-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-imidazol-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-imidazol-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-imidazolidin-2,4-dion,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-imidazolidin-2,4-dion,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-2-on,

4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoksykarbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-metoksykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

4-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoxycarbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

2-(amidinofenyl)-5-etyl-4-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

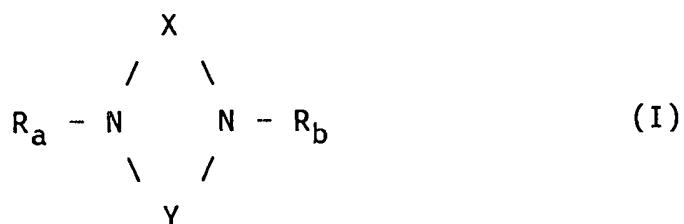
1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2,4-dion,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluór-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

3-(4-kyanofenyl)-1-(4-etoxykarbonylbutyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-2-on,



kde jednotlivé symboly znamenajú, za predpokladu, že:

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, 1-nitroetén-2,2-diylovú alebo 1,1-di-kyanoetén-2,2-diylovú skupinu,

ii) Y znamená 1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú R_C alebo R_D alebo R_C a R_D ,

iii) A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, anilínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom každej z týchto skupín je na atóme dusíka jeden atóm vodíka nahradený skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e , pričom skupina je prípadne ďalej substituovaná jednou až štyrmi alkylovými skupinami a v cykloalkylovej časti je prípadne jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, pričom okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami uhlíka vždy jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

cykloalkenylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ešte jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahra-

dená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, viazaným na zvyšok A a okrem toho sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, obsahujúcim 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na rovnakom atóme uhlíka alebo 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy uhlíka nachádzajú na susediacich atóмоch uhlíka alebo 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že oba atómy vodíka sú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom vyššie uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, viazanú na zvyšok C cez zvyšok W alebo

B spoločne s A tvoria pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej atóm vodíka v polohe 1 je spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina viazaná v polohe 4 etylénového reťazca je prípadne nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže byť atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, ktoré môžu byť na uhlíkovom reťazci substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami uvedený do komplexu s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne subs-

tituovanou na fenylovom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami,

v) C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou skupinou, sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo v ktorej je etylénová skupina nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$,

cykloalkenylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej atómy uhlíka, oddelené od seba dvoma alebo tromi väzbami môžu byť spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť ešte ďalej substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy môžu byť substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluór-metylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkyl-sulfinylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou a okrem toho môžu byť v týchto skupinách ešte jedna alebo dve metinové skupiny nahradené atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a ďalej prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú R_e a prípadne ešte ďalej substituovanú jednou

až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami v kruhu môžu byť vždy jedna alebo dve, a atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ešte ďalej substituovanú jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho sú 2 atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúcim 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíka alebo 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atóмоch uhlíka alebo 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, oddelených od seba ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, oddelených od seba dvoma atómami, pričom vyššie uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami alebo

C tvoria spoločne s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom

s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka týchto bicyklických skupín, substituovaných na uhlíkovom reťazci, prípadne jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-arylénovú skupinu,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluór-metylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkyl-sulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou, pričom okrem toho môžu byť 1 alebo 2 metinové skupiny nahradené vždy jedným atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, pričom 2 atómy uhlíka, oddelené od seba tromi väzbami sú okrem toho spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka s priamym reťazcom, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, skupinou HNR_6^- alebo N-fenylalkyl- NR_6^- alebo N-alkyl- NR_6^- s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú 1 alebo 2 alkylénovými skupinami s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>\text{CH}$ - nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, prípadne substituovanú hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxykupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinou HNR_6^- alebo N-fenylalkyl- NR_6^- alebo N-alkyl- NR_6^- s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo

alkylénovú skupinu, viazanú so zvyškom D cez zvyšok W, pričom táto alkylénová skupina je okrem toho substituovaná jedným alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxykupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinou HNR_6^- alebo N-fenylalkyl- NR_6^- alebo N-alkyl- NR_6^- s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 3 až 9 atómami uhlíka, skupinu $\text{R}_7\text{O-CO-}$, fosfónovú skupinu, O-alkylfosfónovú skupinu, O,O'-dialkylfosfónovú skupinu, tetrazol-5-yllovú skupinu alebo skupinu $\text{R}_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO}$ a

ix) tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená perfluóralkylovú alebo arylovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až ix) musí byť splnená,

X znamená karbiminoskupinu, prípadne substituovanú na atóme dusíka alkylovou skupinou alebo kyanoskupinou, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu, sulfonylovú skupinu, 1-nitroetén-2,2-diylovú- alebo 1,1-dikyanoetén-2,2-diylovú skupinu,

Y znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D , prípadne ešte ďalej substituovanú jedným alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom okrem toho môžu byť jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

alkenylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka s priamym reťazcom, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D , pričom okrem toho môže byť metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D ,

1,2-cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo R_D alebo zvyškami R_C a R_D ,

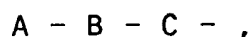
1,2-arylénovú skupinu,

1,2-fenylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy atómom dusíka alebo, v ktorej je jedna alebo dve skupiny $-CH=CH-$ nahradené vždy jednou skupinou $-CO-NH-$ alebo, v ktorej je jedna metinová skupina nahradená atómom dusíka a jedna skupina $-CH=CH-$ nahradená skupinou $-CO-NH-$, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými sku-

pinami alebo

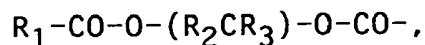
skupiny $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ alebo $-\text{N}=\text{CH}-$, prípadne substituované zvyškom R_C alebo R_D ,

prvý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z vyššie uvedených skupín môže byť jeden atóm vodíka alebo dva atómy vodíka na atóme dusíka nahradené alkylovou skupinou alebo môže byť jeden atóm vodíka nahradený alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo skupinou



kde R_1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, fenyl alebo fenylalkyl,

R_2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, kyano-skupinu alebo kyanoalkylovú skupinu alebo

v prípade, že skupina A je viazaná na atóm dusíka zvyšku B alebo C, ktorý netvorí časť laktámovej skupiny, tiež atóm vodíka, alkylovú skupinu, benzylovú skupinu, v ktorej je fenyllová časť prípadne substituovaná jednou až dvoma metoxy-skupinami, formylovú, acetylovú alebo trifluóracetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami

uhlíka, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo skupinu $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, v ktorej majú R_1 až R_3 vyššie uvedený význam,

B znamená chemickú väzbu

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

arylénovú skupinu,

pyridínylénovú, pyrimidínylénovú, pyrazínylénovú alebo pyridazínylénovú skupinu, v ktorých je prípadne jedna alebo dve skupiny -CH=N- nahradené vždy jednou skupinou -CO-NH- a jeden z atómov dusíka môže byť namiesto na atóm vodíka viazaný tiež na zvyšok C, pokiaľ tento zvyšok nie je viazaný heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok D, pričom vyššie uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A, pričom

R_e znamená alkylovú, hydroxylovú, alkoxylovú, fenylalkoxylovú, alkylsulfenyllovú, alkylsulfinyllovú, alkylsulfonylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú, fenylalkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu alebo fenyllovú skupinu za predpokladu, že heteroatóm zvyšku R_e je od atómu dusíka v kruhu cyklickej iminoskupiny oddelený aspoň

dvoma atómami uhlíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami v kruhu, môže byť jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené vždy karbonylovou skupinou, pričom R_e má vyššie uvedený význam,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, okrem toho prípadne substituovanú jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A, pričom atóm dusíka je od dvojitej väzby oddelený aspoň jednou metylénovou skupinou, prípadne mono- alebo disubstituovanou,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho sú dva atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 6 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíka alebo s 1 až 5 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka alebo s 1 až 4 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, oddelených od seba ďalším atómom alebo s 1 až 3 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktorá sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom vyššie uvedené skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, viazanú na zvyšok C cez zvyšok W, pričom W znamená atóm kyslíka alebo síry, sulfinylovú skupinu, sulfonylovú skupinu alebo skupinu $-NR_4-$, NR_5CO- alebo $-CONR_5-$, kde

R_4 znamená atóm vodíka, alkylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfonylovú, arylkarbonylovú, heteroarylkarbonylovú, arylsulfonylovú alebo heteroarylsulfonylovú skupinu a

R_5 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu alebo

B tvorí spoločne s A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina, viazaná v polohe 4 etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka týchto uvedených bicyklických skupín, ktoré môžu byť ešte substituované na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma metoxyskupinami a

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je jedna metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou alebo sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo môže byť etylénová skupina nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$, pričom R_4 a R_5 ma-

jú vyššie uvedený význam,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

alkylénkarbonylovú skupinu s celkom 2 až 7 atómami uhlíka, viazanú so zvyškom B cez karbonylovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorých môže byť jedna alebo dve skupiny $-CH=N-$ nahradené vždy skupinou $-CO-NH-$ a jeden z atómov dusíka môže byť miesto na atóm vodíka viazaný tiež na zvyšok B, pokiaľ tento zvyšok neznamena chemickú väzbu alebo pokiaľ nie je viazaný na zvyšok C pomocou heteroatómu alebo karbonylovej skupiny, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

cyklohexylénovú skupinu v ktorej sú dvoma, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka navyše spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

C tvorí spolu s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe

1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom metylénová skupina, viazaná v polohe 4 etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže byť atóm dusíka týchto bicyklických skupín, ktoré môžu byť okrem toho v uhlíkovom reťazci substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami spracovaný na komplex s bóranom alebo kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma metoxyskupinami alebo

C, v prípade, že B znamená chemickú väzbu, môže znamenať tiež

- a) indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, v ktorých je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok A a druhý kruh je viazaný na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nasýtené kruhy môžu byť substituované vždy jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou a v ktorej okrem toho môže byť jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy jedným atómom dusíka,
- b) cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_E vo vyššie uvedenom význame a prípadne substituovanou ešte jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A,
- c) cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_E vo vyššie uvedenom výz-

name a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a okrem toho je ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>\text{CH}-$ prípadne nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť vo vyššie uvedených kruhoch so 6 až 8 atómami v kruhu nahradená jedna alebo dve metylénové skupiny, susediace s atómom dusíka, vždy karbonylovou skupinou,

- d) cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ďalej substituovanou jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka; spojeným so zvyškom A a súčasne je atóm dusíka oddelený od dvojitej väzby aspoň jednou prípadne mono- alebo disubstituovanou metylénovou skupinou alebo
- e) cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, v ktorej je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, viazaným na zvyšok A a okrem toho sú 2 atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom s 2 až 6 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na rovnakom atóme uhlíka alebo s 1 až 5 atómami uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na susedných atóмоch uhlíka alebo s 1 až 4 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo s 1 až 3 atómami uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca

F - E - D - ,

kde

D znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou, sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$ alebo je etylénová skupina nahradená skupinou $-CO-NR_5-$ alebo $-NR_5-CO-$, pričom R_4 a R_5 majú vyššie uvedený význam,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorej môže byť jedna alebo dve skupiny $-CH=N-$ nahradené vždy jednou skupinou $-CO-NH-$ a jeden z atómov dusíka môže byť viazaný namiesto na atóm vodíka tiež na zvyšok E, pokiaľ tento zvyšok neznamená chemickú väzbu alebo nie je spojený heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok D, pričom tieto heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, v ktorej je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok E a druhý kruh je viazaný na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nasýtené zvyšky môžu byť substituované vždy jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatické zvyšky môžu byť substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou a jedna alebo dve metinové skupiny v týchto kruhoch môžu byť nahradené vždy jedným atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, pričom okrem toho v uvedených kruhoch so 4 až 7 atómami uhlíka môžu byť od 5 atómov v kruhu nahradené jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace, metylénové skupiny vždy karbonylovou skupinou,

cykloalkylénovú skupinu so 6 alebo 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých sú vždy v polohe 1,4- nachádzajúce sa jednotky $>\text{CH}-$ nahradené atómom dusíka, okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených kruhoch so 6 alebo 7 atómami nahradené jedna alebo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny vždy karboxylovou skupinou,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy uhlíka, oddelené od seba tromi väzbami spojené ešte alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované ešte jednou až dvoma alkylovými skupinami

alebo v prípade, že E má odlišný význam od chemickej väzby, tiež chemickú väzbu,

E znamená chemickú väzbu,

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, di-alkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupina-

mi HNR_6- alebo $\text{N-fenylalkyl-NR}_6-$ alebo N-alkyl-NR_6- s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom

R_6 znamená alkylkarbonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu s vždy 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylsulfonylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylalkylkarbonylovú, arylalkylsulfonylovú, arylalkoxykarbonylovú, arylkarbonylovú, arylsulfonylovú, hetaroarylalkylkarbonylovú, heteroarylalkylsulfonylovú, heteroarylalkoxykarbonylovú, heteroarylkarbonylovú alebo heteroarylsulfonylovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve skupiny $-\text{CH}=\text{N}-$ nahradené vždy jednou skupinou $-\text{CO}-\text{NH}-$ a jeden z atómov dusíka môže byť viazaný namiesto na atóm vodíka tiež na zvyšok D, pokiaľ tento zvyšok neznamena chemickú väzbu alebo nie je viazaný heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok E, pričom vyššie uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom v týchto skupinách je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, spojeným s atómom uhlíka zvyšku D,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atóma-

mi uhlíka, skupinami HNR_6- alebo $\text{N-fenylalkyl-NR}_6-$ alebo N-alkyl-NR_6- s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom R_6 má vyššie uvedený význam,

alebo tiež, v prípade, že D má odlišný význam od chemickej väzby, alkylénovú skupinu, viazanú cez zvyšok W so zvyškom D, pričom W má vyššie uvedený význam a alkylénová skupina je prípadne substituovaná okrem toho jednou až dvoma alkylovými skupinami s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo alkylaminoskupinou vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s celkom 2 až 10 atómami uhlíka, skupinou HNR_6- alebo $\text{N-fenylalkyl-NR}_6-$ alebo N-alkyl-NR_6- s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti a heteroatóm prídavných substituentov je oddelený od heteroatómu zvyšku W aspoň 2 atómami uhlíka, R_6 má vyššie uvedený význam za predpokladu, že D spoločne s E má význam, odlišný od skupiny všeobecného vzorca



kde n znamená celé číslo 1, 2, 3 alebo 4,

a etylénová časť, spojená s atómom dusíka je prípadne substituovaná vyššie uvedeným spôsobom a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkoxy-skupinou alebo skupinou $\text{R}_7\text{O}-$, pričom

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu so 4 až 8 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, v týchto skupinách môže byť cykloalkylová časť substituovaná alkylovou skupinou alebo 1 až 3 metylovými skupinami, alkoxyskupinou alebo dialkylaminoskupinou a okrem toho môže byť metylénová skupina v cykloalkylovej časti so 4 až 8

atómami uhlíka nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou skupinou, sulfonylovou skupinou alebo alkyliminoskupinou, ďalej môže R_7 znamenať bicykloalkylovú alebo bicykloalkylalkylovú skupinu, v ktorej bicykloalkylová časť obsahuje vždy 6 až 10 atómov uhlíka a okrem toho je prípadne substituovaná jednou až tromi metylovými skupinami alebo benzocykloalkylovú skupinu s 9 až 12 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

fosfónovú, 0-alkylfosfónovú, 0,0'-dialkylfosfónovú, tetrazol-5-ylovú skupinu alebo skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$,

R_8 znamená alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkoxyskupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylovú skupinu, aryloxyskupinu, arylalkylovú skupinu alebo arylalkoxyskupinu a

R_9 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, alkylovú skupinu alebo arylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi atómami dusíka týchto skupín a zvyškom F je aspoň 10 chemických väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, perfluóralkylovú skupinu, alkoxyskupinu, alkylsulfonylovú, alkylsulfinylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, arylovú alebo arylalkylovú skupinu,

pričom, pokiaľ nie je uvedené inak, znamenajú vo vyššie uvedených zvyškoch arylové časti fenylovú skupinu, prípadne mo-

nosubstituovanú skupinou R_{10} , mono-, di- alebo trisubstituovanú skupinou R_{11} alebo tiež monosubstituovanú skupinou R_{10} a okrem toho substituovanú jednou alebo dvoma skupinami R_{11} , pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

R_{10} znamená kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, amino-karbonylovú, alkylaminokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, perfluóralkylovú skupinu, trifluórmtoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkýlkarbonylaminoskupinu, fenylalkylkarbonylaminoskupinu, fenylkarbonylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, fenylalkylsulfonylaminoskupinu, fenylsulfonylaminoskupinu, N-alkylalkylkarbonylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylkarbonylaminoskupinu, N-alkylfenylkarbonylaminoskupinu, N-alkylalkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylsulfonylaminoskupinu, aminosulfonylovú, alkylaminosulfonylovú alebo dialkylaminosulfonylovú skupinu a

R_{11} znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, pričom v prípade, že sú dva zvyšky R_{11} viazané na susedné atómy uhlíka, môžu znamenať tiež alkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, 1,3-butadién-1,4-diylénovú skupinu alebo metyléndioxyskupinu,

vo vyššie uvedených zvyškoch môžu arylénové časti znamenať fenylénovú skupinu, prípadne monosubstituovanú skupinou R_{10} , mono- alebo disubstituovanú skupinou R_{11} alebo tiež monosubstituovanú skupinou R_{10} a okrem toho monosubstituovanú skupinou R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a majú vyššie uvedený význam,

vo vyššie uvedených zvyškoch zmienenej heteroarylovej časti

môžu znamenať päťčlenný heteroaromatický kruh, obsahujúci jeden atóm kyslíka, síry alebo dusíka, atóm dusíka a okrem toho ďalší heteroatóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo 2 atómy dusíka a okrem toho ďalší heteroatóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo ide o šesťčlenný heteroaromatický kruh, obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka, v ktorom okrem toho môže byť jedna alebo dve skupiny $-\text{CH}=\text{N}-$ nahradené vždy jednou skupinou $-\text{CO}-\text{NR}_5-$, pričom R_5 má vyššie uvedený význam a okrem toho môžu byť vyššie uvedené heteroaromatické kruhy substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo na uhlíkovom reťazci tiež atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou,

pričom okrem toho, pokiaľ nie je uvedené inak, obsahujú alkylové alebo alkylénové časti alebo alkoxyskupiny v uvedených zvyškoch vždy 1 až 4 atómy uhlíka a každý atóm uhlíka vo vyššie uvedených alkylénových a cykloalkylénových častiach môže byť spojený najviac s jedným heteroatómom,

ako aj tautoméry, etereoizoméry a soli týchto látok.

2. Cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, s výnimkou nasledujúcich látok:

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-karboxyetyl)imidazolidin-2-on,

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-metoxycarbonyletyl)-imidazolidin-2-on,

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-metoxycarbonyletyl)-3H-imidazol-2-on,

1-[4-(4-amidinofenyl)cyklohexyl]-3-(2-karboxyetyl)-3H-imidazol-2-on,

1-[4-(4-kyanofenyl)cyklohexyl]-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amidino-4-piperidinył)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amidino-4-piperidinył)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-fenylimidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-aminofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-
3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-aminofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)-fenyl]-3-fenyl-
3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-
3H-imidazol-2-tion,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
fenyl-3H-imidazol-2-tion,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-
fenyl-3H-imidazol-2-tion,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-
3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidino-4-bifenylyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-imidazolidin-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-3-fenyl-3H-imidazol-2-tion,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-karboxyetyl)-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-amidino-4-bifenylyl)-1-(2-metoksykarbonyletyl)-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4'-kyano-4-bifenylyl)-1-(2-metoxykarbonyletyl)-5-metyl-
3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butoxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazol-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-
imidazol-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3H-
imidazol-2-on,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-
imidazolidin-2,3-dion,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-
imidazolidin-2,4-dion,

1-(4'-amidino-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-
tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

1-(4'-kyano-4-bifenylyl)-3-(2-etoxykarbonyletyl)-3,4,5,6-
tetrahydro-1H-pyrimidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoxy-
karbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-
3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-
fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-metoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoxykarbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-karboxypropyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-metoxykarbonylpropyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-[(2-metoksykarbonyletyl)aminokarbonyl]fenyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]fenyl]-3-[4-piperidinył]-imidazolidin-2-on,

1-[4-[(2-metoksykarbonyletyl)aminokarbonyl]fenyl]-3-[4-piperidinył]imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-5-etyl-4-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidínofenyl)-2-[4-(2-izopropylóxykarbonyletyl)fenyl]-
4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidínofenyl)-3-[4-(2-izopropylóxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidín-2-on,

1-(4-amidínofenyl)-3-[4-(2-izopropylóxykarbonyletyl)fenyl]-
3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidínofenyl)-3-[4-(2-izopropylóxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidín-2,4-dion,

1-[4-[(2-karboxyetyl)aminokarbonyl]fenyl]-3-[1-metyl-4-pípe-
ridínyl)imidazolidín-2-on,

2-(4-amidínofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-
4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidínofenyl)-4-[4-(2-(0-metyl fosfono)etyl)fenyl]-5-
metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidínofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-fenyl-4H-
1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidínofenyl)-4-[4-(2-metóxykarbonyletyl)fenyl]-5-
fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

3-(4-amidínofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-trifluór-
metyl-3H-imidazol-2-on,

3-(4-amidínofenyl)-1-[4-(2-metóxykarbonyletyl)fenyl]-4-
trifluórmetyl-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidínofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluór-
metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxycarbonyletyl)fenyl]-5-tri-fluórfenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

3-(4-kyanofenyl)-1-(4-etoxykarbonylbutyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin-2-on,

a za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D alebo skupinami R_C a R_D ,

iii) A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z týchto skupín je vždy na jednom z dusíkových atómov nahradený atóm vodíka skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a okrem toho prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e , prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môže byť ďalšia, v polohe 4 sa nachádzajúca jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, a okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených 6- až 8-členných kruhoch vždy jedna ale-

bo dve, s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené karbonylovou skupinou,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a prípadne ďalej substituovanú jednou alebo dvoma metylovými skupinami, pričom v cykloalkenylénovej časti je vždy jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka,

piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíku, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susediacich atómoch, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénovú skupinu, viazanú so zvyškom C cez skupinu W alebo

B tvorí so skupinou A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúci 3 alebo 4 atómy uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúcim 2 až 4 atómy uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom, obsahujúcim 1 až 3 atómy uhlíka, pričom metylénová skupina viazaná v polohe 4 etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou skupinou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm

vodíka vyššie uvedených bicyklických skupín, prípadne substituovaných na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami,

v) C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou skupinou, sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$, alebo v ktorej je etylénová skupina nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami v kruhu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú 2, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka, okrem toho spojené ešte alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto cyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy môžu byť substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú R_e a prípadne ešte ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka,

piperidinylénovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym

reťazcom, obsahujúcim 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíku, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atóмоch uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa tieto atómy vodíka nachádzajú na atóмоch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

C spoločne s A a B tvorí pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne substituovaných na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-arylénovú skupinu,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, pričom nasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatický kruh je prípadne substituovaný atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetyllovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkyl-

sulfenylovou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka navyše spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou až dvoma alkylovými skupinami,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou alebo skupinou HNR_6^- , alebo N-alkyl- NR_6^- ,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom jedna jednotka $>\text{CH}$ - je nahradená atómom dusíka,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, substituovanú hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- , alebo N-alkyl- NR_6^- alebo

alkylénovú skupinu, viazanú na zvyšok D cez zvyšok W, pričom táto alkylénová skupina je okrem toho substituovaná jedným alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou alebo arylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- alebo N-alkyl- NR_6^- ,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 3 až 9 atómami uhlíka, skupinu $\text{R}_7\text{O-CO-}$, fosfónovú skupinu, O-alkylfosfónovú skupinu, O,O'-dialkylfosfónovú skupinu alebo skupinu $\text{R}_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO}$ a

ix) tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená trifluórmetylovú skupinu alebo arylovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až ix) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená karbiminoskupinu, prípadne substituovanú na atóme dusíka alkylovou skupinou alebo kyanoskupinou, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 2 alebo 3 atómami uhlíka, prípadne substituovanú skupinou R_c alebo R_d alebo skupinami R_c a R_d a prípadne ďalej substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom prípadne môže byť jedna metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

alkenylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka s priamym reťazcom, prípadne substituovanú skupinou R_c alebo R_d , alebo skupinami R_c a R_d , pričom môže byť ešte jedna metylénová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

1,2-cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú skupinou R_c alebo R_d alebo skupinami R_c a R_d ,

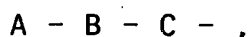
1,2-cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka,

1,2-arylénovú skupinu,

1,2-fenylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy 1 atómom dusíka, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

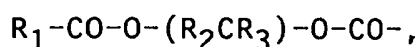
skupinu $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ alebo $-\text{N}=\text{CH}-$, prípadne substituovanú skupinou R_C alebo R_D ,

prvý zo zvyškov R_A až R_D znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z týchto skupín môže byť na jednom z dusíkových atómov nahradené 1 alebo 2 atómy vodíka alkylovou skupinou alebo môže byť jeden atóm vodíka nahradený alkoxykarbonylovou skupinou s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, benzyl-oxykarbonylovou skupinou alebo skupinou



kde R_1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, fenyllovú skupinu alebo fenylalkylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

kyanoskupinu alebo kyanoalkylovú skupinu alebo

v prípade, že sa viaže na atóm dusíka vo zvyšku B alebo C, ktorý nie je časťou laktámovej skupiny, môže A znamenať tiež atóm vodíka, alkylovú skupinu, benzylovú skupinu, ktorej fenyllová časť môže byť substituovaná jednou až dvoma metoxyskupinami, formylovú, acetylovú alebo trifluóracetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca $\text{R}_1-\text{CO}-\text{O}-(\text{R}_2\text{CR}_3)-\text{O}-\text{CO}-$, v ktorej R_1 až R_3 majú

vyššie uvedený význam,

B znamená chemickú väzbu,

alkylénovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu so 4 alebo 5 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e a prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti môže byť vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a

R_e znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy-skupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú alkylamino-karbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu, za predpokladu, že heteroatóm zvyšku R_e je od atómu dusíka v kruhu cyklickej iminoskupiny oddelený aspoň 2 atómami uhlíka,

cykloalkylénovú skupinu so 6 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_e vo vyššie uvedenom význame, prípadne ďalej substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylovej časti môže byť vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a prípadne môže byť ďalšia, v polohe 4 uložená jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka a okrem toho môžu byť vo vyššie uvedených 6- až 8 -členných kruhoch vždy jedna alebo dve,

s atómom dusíka susediace metylénové skupiny nahradené vždy jednou karbonylovou skupinou,

cykloalkenylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú jednou alebo dvoma metyllovými skupinami, pričom v cykloalkenyllovej časti je vždy jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A a atóm dusíka je oddelený od dvojitej väzby aspoň jednou, prípadne jednou alebo dvakrát substituovanou metylénovou skupinou,

piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíku, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené 2 atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť ešte substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénovú skupinu, viazanú so zvyškom C cez zvyšok W, pričom W znamená atóm kyslíka alebo síry, sulfonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu, skupinu $-\text{NR}_4-$, $-\text{NR}_5\text{CO}-$ alebo $-\text{CONR}_5-$, v ktorých

R_4 znamená atóm vodíka, alkylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfonylovú, arylkarbonylovú alebo arylsulfonylovú skupinu a

R_5 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, alebo

B tvorí spoločne s A pyridylovú skupinu, prípadne substi-

tuovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 2 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 3 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže byť atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami uvedený do komplexu s bórom alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou alebo dvoma metoxyskupinami a

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je jedna metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo síry, sulfinylovou alebo sulfonylovou skupinou alebo skupinou $-NR_4-$, v ktorej R_4 má vyššie uvedený význam, alebo v ktorej je etylénová skupina prípadne nahradená skupinou $-CONR_5-$ alebo $-NR_5CO-$, kde R_5 má vyššie uvedený význam,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

alkylénkarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, viazanú na zvyšok D cez karbonylovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorých môže byť jedna alebo dve skupiny $-CH=N-$ nahradené vždy skupinou $-CO-NH-$ a jeden

z atómov dusíka môže byť viazaný namiesto na atóm vodíka tiež na zvyšok B, pokiaľ tento zvyšok neznamená chemickú väzbu alebo nie je viazaný na zvyšok C heteroatómom alebo karbonylovou skupinou, pričom uvedené heterocyklické skupiny môžu byť okrem toho substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami v kruhu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka sú okrem toho spolu spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny môžu byť navyše substituované jednou až dvoma alkylovými skupinami alebo

C môže tvoriť spolu s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylenovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 3 až 4 atómami uhlíka, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená hydroxymetylénovou alebo karbonylovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka týchto bicyklických skupín, prípadne substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou, prípadne substituovanou na fenylovom kruhu jednou až dvoma metoxyskupinami alebo

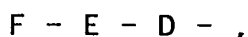
môže C, v prípade, že B znamená chemickú väzbu, znamenať tiež

- a) indanylenovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylenovú skupinu, v ktorej je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok A a druhý z týchto kruhov je viazaný na cyklický zvyšok všeobec-

ného vzorca I, pričom nasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxy-skupinou, alkylsulfenylovou, alkylsulfinylovou alebo alkylsulfonylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

- b) cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú zvyškom R_E vo vyššie uvedenom význame a okrem toho prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami, pričom v cykloalkylénovej časti je vždy jedna jednotka $>CH-$ nahradená atómom dusíka, spojeným so zvyškom A alebo
- c) piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka v uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 6 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom atóme uhlíka, 1 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 až 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené 2 ďalšími atómami, pričom uvedené skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

D znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je metylénová skupina prípadne nahradená atómom

kyslíka alebo síry, sulfinylovou alebo sulfonylovou skupinou, alebo skupinou $\text{-NR}_4\text{-}$, v ktorej R_4 má vyššie uvedený význam, alebo môže byť etylénová skupina nahradená skupinou $\text{-CO-NR}_5\text{-}$ alebo $\text{-NR}_5\text{-CO-}$, v ktorej R_5 má vyššie uvedený význam,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve skupiny -CH=H- prípadne nahradené vždy jednou skupinou -CO-NH- a jeden z atómov dusíka môže byť namiesto na atóm vodíka viazaný tiež na zvyšok E, pokiaľ tento zvyšok neznamena chemickú väzbu alebo nie je viazaný heteroatómom alebo karbonylovou skupinou na zvyšok D, pričom uvedené heterocyklické skupiny sú prípadne substituované navyše jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú alebo benzosuberanylénovú skupinu, v ktorej je vždy jeden z kruhov viazaný na zvyšok E a druhý z týchto kruhov je viazaný na zvyšok všeobecného vzorca I, pričom nenasýtené kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami a aromatické kruhy sú prípadne substituované atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo alkylovou alebo trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkylsulfinylovou, alkylsulfonylovou, alkylsulfinylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých je jedna jednotka >CH- nahradená atómom dusíka, pričom okrem toho v uvedených 5- až 7-členných kruhoch je prípadne jedna, s atómom dusíka susediaca metylénová skupina

nahradená karbonylovou skupinou,

piperazinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v ktorých je prípadne jedna, s atómom dusíka susediaca metylenová skupina nahradená karbonylovou skupinou,

cyklohexylenovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka okrem toho spojené alkylénovou skupinou s priamym reťazcom s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tieto bicyklické skupiny sú okrem toho prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

v prípade, že E znamená cyklickú iminoskupinu, môže D znamenať tiež alkylénkarbonylovú skupinu s celkom 2 až 6 atómami uhlíka, pričom táto karbonylová skupina je vždy viazaná na atóm dusíka cyklickej iminoskupiny v skupina E, alebo v prípade, že E neznamená chemickú väzbu, môže D znamenať tiež chemickú väzbu,

E znamená chemickú väzbu,

alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou alebo arylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo niektorú zo skupín HNR_6^- alebo N-alkyl-NR_6^- , kde

R_6 znamená alkylkarbonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu s vždy 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyloxykarbonylovú skupinu s celkom 2 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylsulfonylovú skupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylalkylkarbonylovú, arylalkylsulfonylovú, arylalkoxykarbonylovú, arylkarbonylovú alebo arylsulfonylovú skupinu,

alkenylénovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, v týchto je jedna jednotka $>\text{CH}-$ nahradená atómom dusíka, spojeným s atómom uhlíka zvyšku D,

cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, prípadne substituovanou jednou alebo dvoma alkylovými skupinami vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou alebo arylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo niektorou zo skupín HNR_6- alebo N-alkyl-NR_6- , kde R_6 má vyššie uvedený význam,

alebo tiež, v prípade, že D neznamena chemickú väzbu, môže E znamenať alkylénovú skupinu, spojenú so zvyškom D cez zvyšok W, kde W má vyššie uvedený význam a alkylénová skupina môže byť okrem toho substituovaná jednou alebo dvoma alkylovými skupinami vždy s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, aminoskupinou, arylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo niektorou zo skupín HNR_6- alebo A-alkyl-NR_6- , kde R_6 má vyššie uvedený význam, pričom heteroatóm prídavného substituenta je oddelený aspoň dvoma atómami uhlíka od heteroatómu zvyšku W za predpokladu, že D spoločne s E má význam, odlišný od skupiny všeobecného vzorca $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, kde n znamená celé číslo 1, 2, 3 alebo 4 a etylénová časť, spojená s atómom dusíka, môže byť substituovaná vyššie uvedeným spôsobom,

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkoxy-

skupinou alebo skupinou R_7O- , kde

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, v ktorých cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 3 metylovými skupinami alebo alkoxy-skupinou a okrem toho môže byť metylénová skupina v cykloalkylovej časti s 5 až 7 atómami v kruhu nahradená atómom kyslíka alebo alkyliminoskupinou, benzo-cykloalkylovú skupinu s 9 až 12 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

fosfónovú, O-alkylfosfónovú, O,O'-dialkylfosfónovú, tetrazol-5-yllovú skupinu alebo skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$,

kde

R_8 znamená alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkoxyskupinu vždy s 1 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylalkylovú skupinu alebo arylalkoxyskupinu a

R_9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka v skupine A-B-C-, najvzdialenejšom od skupiny F je aspoň jedenást väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, trifluórmetylovú, arylovú alebo arylalkylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo arylovú skupinu,

pričom, pokiaľ nie je uvedené inak,

rozumie sa pri definícii predchádzajúcich zvyškov arylovou časťou fenylová skupina, prípadne monosubstituovaná skupinou R_{10} alebo mono-, di- alebo trisubstituovaná skupinou R_{11} , alebo monosubstituovaná skupinou R_{10} a okrem toho mono- alebo di- substituovaná skupinou R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

R_{10} znamená kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminokarbo-nylovú, alkylaminokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfenyllovú, alkylsulfonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, fenylalkylkarbonylaminoskupinu, fenylkarbonylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, fenylalkylsulfonylaminoskupinu, fenylsulfonylaminoskupinu, N-alkyl-alkylkarbonylaminoskupinu, N-alkylfenyl-alkylkarbonylaminoskupinu, N-alkylfenylkarbonylaminoskupinu, N-alkyl-alkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylalkylsulfonylaminoskupinu, N-alkylfenylsulfonylaminoskupinu, aminosulfonylovú, alkylaminosulfonylovú alebo dialkylaminosulfonylovú skupinu a

R_{11} znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, pričom dva zvyšky R_{11} , pokiaľ sú viazané na susedné atómy uhlíka, môžu tiež tvoriť alkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, 1,3-butadién-1,4-diylénovú skupinu alebo metyléndioxyskupinu,

vo významoch rôznych zvyškoch uvedené arylénové časti znamenajú fenylenovú skupinu, prípadne monosubstituovaný zvyškom R_{10} vo vyššie uvedenom význame, mono- alebo disubstituovaný zvyškom R_{11} vo vyššie uvedenom význame alebo monosubstituovaný zvyškom R_{10} a okrem toho monosubstituovaný zvyškom R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne

a

uvedené alkylové, alkylénové a alkoxylové časti obsahujú vždy 1 až 4 atómy uhlíka, pričom každý atóm uhlíka vo vyššie uvedených alkylénových a cykloalkylénových častiach je viazaný najviac na jeden heteroatóm,

ako aj tautoméry, stereoizoméry a soli týchto zlúčenín.

3. Cyklické deriváty vzorca I podľa nároku 1, s výnimkou nasledujúcich zlúčenín:

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]]imidazolidin-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfono)etyl]fenyl]]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-fenyl-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-4-fenylimidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-kyanofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenylimidazolidin-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-fenyl-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-3-fenylimidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-kyanofenyl)-4-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-3-fenyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropylloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

4-[4-(2-izopropylloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoksykarbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoksykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-etoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-metoxykarbonylamidinofenyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-2-(4-metoxykarbonylamidinofenyl)-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-5-indanyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftył)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftył)-3-[4-(2-metokarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-karboxypropyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-metokarbonylpropyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazoli-
din-2-on,

1-(4-aminometylfenyl)-3-[3-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopropyl)fenyl]-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-[4-(1-aminocyklopentyl)fenyl]-3-[4-(2-metoxykarbonyletyl)-
fenyl]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-5-etyl-4-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)-
fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
4-metyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidinofenyl)-2-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropyloxykarbonyletyl)fenyl]-
3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-
imidazolidin-2,4-dion,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-
1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(0-metylfosfonoetyl)fenyl]-
5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-fenyl-4H-
1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxyskarbonyletyl)fenyl]-
5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

3-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-4-trifluór-
metyl-3H-imidazol-2-on,

3-(4-amidinofenyl)-1-[4-(2-metoxyskarbonyletyl)fenyl]-
4-trifluórmetyl-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-trifluór-
metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-metoxyskarbonyletyl)fenyl]-
5-trifluórmetyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

3-(4-kyanofenyl)-1-(4-etoxyskarbonylbutyl)-3H-imidazo-
[4,5-b]pyridin-2-on,

za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme du-
síka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cyklopentylénovú alebo 1,2-cyklohexy-
lénovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo dvoma

alkylovými skupinami,

iii) A znamená amidínovú skupinu, substituovanú skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená pyrrolidínylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperidínylénovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 4 alkylovými skupinami a prípadne okrem toho v polohe 4 substituovanú kyanoskupinou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, alkylkarbonylovou skupinou alebo alkoxyskupinou,

piperidínylénovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené alkylénovým mostíkom s priamym reťazcom, ktorý obsahuje 2 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa tieto 2 atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíkovom atóme, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa tieto atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch vodíka alebo 2 alebo 3 atómy vodíka v prípade, že ide o atómy vodíka, nachádzajúce sa na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 alebo 2 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené dvoma ďalšími atómami,

1,2,3,6-tetrahydropyridínylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

azacykloheptylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperazínylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

2-oxo-piperazínylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alkylénoxyskupinu,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

B tvorí spolu s A pyridylovou skupinou, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou, etylénovou alebo 1,3-propylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou skupinou alebo hydroxymetylénovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka vyššie uvedených dicyklických skupín, prípadne substituovaných na uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou,

v) C znamená alkylénoxyskupinu,

cyklohexylovú skupinu, v ktorej dvoma alebo tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka môžu byť okrem toho spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

piperidinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

indanylénovú, naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu alebo

C tvorí spoločne s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)piperidinylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou a okrem toho môže atóm vodíka týchto bicyklických skupín, prípadne substituovaných v uhlíkovom reťazci ešte jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tvoriť komplex s bóranom

alebo môže byť kvarternizovaný benzylovou skupinou alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-arylénovú skupinu,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami oddelené atómy uhlíka okrem toho spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

indanylénovú, naftylénovú, 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou alebo skupinou HNR_6^- ,

alkylénoxyskupinu, viazanú cez atóm kyslíka na zvyšok D a substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- alebo

piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, skupinu $\text{R}_7\text{O-CO-}$, fosfónovú skupinu, 0-alkylfosfónovú skupinu, 0,0'-dialkylfosfónovú skupinu alebo skupinu $\text{R}_8\text{CO-O-CHR}_9\text{-O-CO}$

ix) tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená trifluórmetylovú

alebo arylovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až ix) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, karbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ alebo $-\text{COCH}_2-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo zvyškami R_C a R_D ,

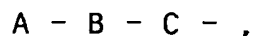
skupinu $-\text{N}=\text{CH}-$ alebo $-\text{CH}=\text{N}-$, prípadne substituovanú R_C ,

1,2-arylénovú skupinu,

1,2-fenylénovú skupinu, v ktorej je jedna alebo dve metinové skupiny nahradené vždy 1 atómom dusíka, pričom vyššie uvedené heterocyklické skupiny môžu byť substituované jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

1,2-cyklopentylénovú alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

prvý zo zvyškov R_A až R_D znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

A znamená amidínovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s 2 alebo 3 atómami uhlíka, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo skupinou

$\text{R}_1-\text{CO}-\text{O}-(\text{R}_2\text{CR}_3)-\text{O}-\text{CO}-$, pričom

R_1 znamená alkylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

kyanoskupinu, kyanometylovú skupinu, kyanoetylovú skupinu, aminoskupinu, aminometylovú, aminoetylovú alebo aminopropylovú skupinu alebo v prípade, že zvyšok A je viazaný na atóm dusíka zvyšku B alebo C, tiež atóm vodíka, metylovú, etylovú benzylovú, terc.-butyloxykarbonylovú, benzyloxykarbonylovú, trifluóracetylovú skupinu alebo skupinu

$R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, v ktorej R_1 až R_3 majú vyššie uvedený význam,

B znamená chemickú väzbu,

pyrolidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou až štyrmi alkylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, alkylkarbonylovou skupinou alebo alkoxykupinou,

piperidinylenovú skupinu, v ktorej sú 2 atómy vodíka na uhlíkovom reťazci nahradené priamym alkylénovým mostíkom, ktorý obsahuje 2 až 5 atómov uhlíka v prípade, že sa oba atómy vodíka nachádzajú na tom istom uhlíkovom atóme, 1 až 4 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na susedných atómoch uhlíka, 2 alebo 3 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené ďalším atómom alebo 1 alebo 2 atómy uhlíka v prípade, že sa atómy vodíka nachádzajú na atómoch uhlíka, ktoré sú od seba oddelené 2 atómami,

1,2,3,6-tetrahydropyridinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

azacykloheptylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

piperazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami, pričom v cyklických iminogrupinách zvyšku B vo vyššie uvedenom význame je vždy jeden atóm dusíka viazaný na zvyšok A,

2-oxo-piperazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami, pričom atóm dusíka v polohe 4 je viazaný na zvyšok A,

alkylénovú skupinu,

alkylénoxyskupinu, viazanú atómom kyslíka na zvyšok C, pričom atóm dusíka zvyšku A je os atómu kyslíka oddelený aspoň dvoma atómami uhlíka,

cykloalkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

B tvorí spoločne s A pyridylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, alebo piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou, etylénovou alebo 1,3-propylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou alebo hydroxymetylénovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne ešte substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami tvoriť komplex s bóranom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou,

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

alkylénoxyskupinu, viazanú atómom kyslíka na atóm uhlíka zvyšku B alebo na bicyklickú skupinu, tvorenú zvyškami B a A, pričom medzi atómom kyslíka alkylénoxyskupiny a atómom dusíka cyklického zvyšku všeobecného vzorca I sa nachádzajú aspoň 2 atómy uhlíka,

alkenylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, s výnimkou skupín, viazaných cez vinylénovú časť s heteroatómom zvyšku A, zvyšku B alebo cyklického zvyšku všeobecného vzorca I,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka môžu byť okrem toho spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

arylénovú skupinu alebo prípadne jednou alebo dvoma alkylénovými skupinami substituovanú pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu alebo

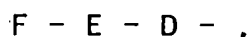
v prípade, že B znamená piperazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, tiež alkylénkarbonylovú skupinu, ktorej karbonylová skupina je viazaná na atóm dusíka piperazinylénovej skupiny zvyšku B, prípadne substituovanej jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo

C tvorí spoločne s A a B pyridyl- alebo 1-(4-pyridyl)-piperidinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami alebo piperidinylénovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou a okrem toho môže atóm dusíka uvedených bicyklických skupín, prípadne ešte ďalej substituovaných v uhlíkovom reťazci jednou alebo dvoma alkylovými skupinami tvoriť komplex s bórom alebo byť kvarternizovaný benzylovou skupinou alebo

v prípade, že B znamená chemickú väzbu, môže C znamenať tiež piperidinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou ale-

bo dvoma alkylovými skupinami, v ktorej je atóm dusíka spojený so zvyškom A alebo indanylénovu, naftylénovu alebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu, pričom vždy jeden z kruhov na zvyšku A je viazaný na iný kruh na cyklickom zvyšku všeobecného vzorca I,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

D znamená alkylénovú skupinu,

arylénovú skupinu,

pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cykloalkylénovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

cyklohexylénovú skupinu, v ktorej sú dva, tromi väzbami od seba oddelené atómy uhlíka navyše spojené metylénovou alebo etylénovou skupinou,

indanylénovú, naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylénovú skupinu, pričom vždy jeden z kruhov je viazaný na zvyšok E a ďalší na cyklický zvyšok všeobecného vzorca I,

alebo v prípade, že E znamená piperidinylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami tiež alkylénkarbonylovú skupinu, ktorej karbonylová časť je viazaná na atóm dusíka piperidinylénovej skupiny zvyšku E, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

E znamená chemickú väzbu,

alkenylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka,

alkylénovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- , pričom

R_6 znamená alkylkarbonylovú alebo alkylsulfonylovú skupinu vždy s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylovú alebo cykloalkylsulfonylovú skupinu s vždy 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, arylkarbonylovú, arylsulfonylovú, arylalkylkarbonylovú alebo arylalkylsulfonylovú skupinu,

alkylénoxyskupinu, viazanú atómom kyslíka na zvyšok B a prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinou HNR_6^- , pričom heteroatóm prídavných substituentov je oddelený aspoň 2 atómami uhlíka od atómu kyslíka alkylénoxyskupinou a R_6 má vyššie uvedený význam,

arylénovú skupinu,

cyklohexylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami,

alebo v prípade, že D znamená alkylénkarbonylovú skupinu, tiež piperidínylénovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, pričom atóm dusíka je spojený s karbonylovou časťou alkylénkarbonylovej skupiny zvyšku D a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, arylalkoxy-

skupinou alebo skupinou R_7O- , kde

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, benzocykloalkylovú skupinu s 9 až 11 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

fosfónovú, O-alkylfosfónovú, O,O'-dialkylfosfónovú, tetrazol-5-yllovú skupinu alebo skupinu $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$, kde

R_8 znamená cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkoxyskupinu vždy s 5 až 7 atómami uhlíka, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 6 atómami uhlíka a

R_9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka, najvzdialenejšom od zvyšku F v skupine A-B-C- je aspoň jedenást väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, alkylovú, trifluórmetyllovú, arylovú alebo arylalkylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

pričom, pokiaľ nie je uvedené inak,

pod pojmom arylová časť sa rozumie fenylová skupina, prípadne substituovaná jednou skupinou R_{10} , jednou alebo dvoma skupinami R_{11} alebo jednou skupinou R_{10} a okrem toho jednou skupinou R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a

R_{10} znamená kyanoskupinu, aminokarbonylovú, alkylami-

nokarbonylovú, dialkylaminokarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkylsulfenylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, N-alkyl-alkylkarbonylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu alebo N-alkyl-alkylsulfonylaminoskupinu a

R_{11} znamená alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, pričom dva zvyšky R_{11} , pokiaľ sú viazané na susedné atómy uhlíka, môžu tiež tvoriť alkylénovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, 1,3-butadién-1,4-diylénovú skupinu alebo metyléndioxyskupinu,

arylénovými zvyškami sa rozumejú fenylénové skupinu, prípadne substituované jedným susbtituentom R_{10} , jedným alebo dvoma substituentami R_{11} alebo jedným substituentom R_{10} a okrem toho jedným substituentom R_{11} , pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne a majú vyššie uvedený význam,

alkylové, alkylénové alebo alkoxylové časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, pričom každý atóm uhlíka v uvedených alkylénových a cykloalkylénových častiach je spojený najviac s jedným atómom uhlíka,

ich tautoméry, stereoizoméry a soli.

4. Cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 s výnimkou nasledujúcich látok:

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-metoxycarbonyletyl)cyklohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(0-metylfosfonoetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometylcyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropylloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoksykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(3-metoksykarbonylpropyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminocyklohexyl)-3-[4-(2-metoksykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometyl fenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl) fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-aminometyl fenyl)-3-[3-(2-metoxycarbonyletyl) fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidino fenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl) fenyl]-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

4-(4-amidino fenyl)-2-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl) fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidino fenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl) fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidino fenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl) fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidino fenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl) fenyl]-imidazolidin-2,4-dion,

2-(4-amidino fenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl) fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on a

2-(4-amidino fenyl)-4-[4-[2-(0-metyl fosfono)etyl] fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cyklohexylénovú skupinu,

iii) A znamená amidínovú skupinu, substituovanú skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená 1,3-pyrolidinylenovú skupinu alebo 1,3-piperidinylenovú skupinu,

1,4-piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 4 metylovými skupinami a prípadne navyše substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou,

1,4-azacykloheptylenovú skupinu,

1,4-piperazinylenovú skupinu,

2-oxo-1,4-piperazinylenovú skupinu,

skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

1,2-cyklopentylenovú skupinu alebo

B tvorí spolu s A 4-piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylenovou alebo etylenovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylenová skupina etylenového reťazca môže byť nahradená karbonylovou skupinou,

v) C znamená skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-$ alebo $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

1,4-cyklohexylenovú skupinu, v ktorej môže byť atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený etylenovou skupinou,

1,4-piperidinylenovú skupinu,

1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylenovú skupinu alebo

C znamená spolu s A a B 4-piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylenovou alebo etylenovou skupinou alebo

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a

B znamená chemickú väzbu,

vi) D znamená 1,3-fenylénovú skupinu, prípadne substituovanú atómom fluóru alebo chlóru, metylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej je prípadne atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený etylénovou skupinou,

1,5-indanylénovú, 2,6-naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu,

vii) E znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

1,4-piperidinylenovú skupinu,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s celkom 3 až 6 atómami uhlíka, skupinu R_7O-CO- , $R_8CO-O-CH(R_9)-O-CO-$, fosfónovú skupinu, O-metylfosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až viii) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená atóm dusíka, karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, karbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

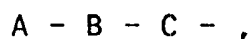
Y znamená skupinu $-CH_2CH_2-$, $CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CO-$

alebo $-\text{COCH}_2-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo zvyškami R_C a R_D ,

skupinu $-\text{N}=\text{CH}-$ alebo $-\text{CH}=\text{N}-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C ,

1,2-fenylénovú skupinu alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu,

prvý zo zvyškov R_A až R_D znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

A znamená amidínovú skupinu, prípadne substituovanú skupinou $R_1-\text{CO}-\text{O}-(R_2\text{CR}_3)-\text{O}-\text{CO}-$, pričom

R_1 znamená metylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

aminoskupinu, aminometylovú skupinu alebo v prípade, že zvyšok A je viazaný na atóm dusíka zvyšku B alebo C, tiež atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

B znamená chemickú väzbu,

1,3-pyrolidinylenovú skupinu alebo 1,3-piperidinylenovú skupinu,

1,4-piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou až štyrmi metylovými skupinami a prípadne ďalej substituované v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou,

1,4-azacykloheptylénovú skupinu,

1,4-piperazinylénovú skupinu, pričom vždy jeden atóm dusíka v skupinách, uvedených pre zvyšok B je spojený so zvyškom A,

2-oxo-1,4-piperazinylénovú skupinu, v ktorej je atóm dusíka v polohe 4 viazaný na zvyšok A,

skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, ktorých atóm kyslíka je viazaný na zvyšok C,

1,2-cyklopentylénovú skupinu alebo

B tvorí spoločne s A 4-piperidinylovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou, etylénovou skupinou, pričom v polohe 4 viazaná metylénová skupina etylénového reťazca môže byť nahradená karbonylovou skupinou a

C znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, pričom atóm kyslíka je vždy viazaný na atóm uhlíka zvyšku B alebo na bicyklickú skupinu, tvorenú zvyškami B a A a metylénová skupina skupiny $-\text{O}-\text{CH}_2-$ je viazaná na atóm uhlíka cyklického zvyšku všeobecného vzorca I,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 prípadne nahradený etylénovou skupinou,

1,4-fenylénovú skupinu alebo

C tvorí spoločne s A a B 4-piperidinylénovú skupinu, v ktorej je atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený metylénovou alebo etylénovou skupinou alebo

C, v prípade, že B znamená 1,4-piperazinylenovú skupinu, môže znamenať tiež skupinu $\text{-CO-CH}_2\text{-}$, ktorej karbonylová časť je viazaná na atóm dusíka 1,4-piperazinylenovej skupiny alebo

C, v prípade, že B znamená chemickú väzbu, môže znamenať tiež 1,4-piperidinylenovú skupinu, ktorej atóm dusíka je viazaný na zvyšok A alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu, viazanú v polohe 2 na zvyšok A,

druhý zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorej

D znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

1,3- alebo 1,4-fenylénovú skupinu, prípadne substituovanú atómom fluóru alebo chlóru, metylovou alebo trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

1,4-cyklohexylénovú skupinu, v ktorej môže byť atóm vodíka v polohe 1 spolu s atómom vodíka v polohe 4 nahradený etylénovou skupinou,

1,5-indanylenovú, 2,6-naftylénovú alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu,

alebo v prípade, že E znamená 1,4-piperidinylenovú skupinu, tiež skupinu $\text{-COCH}_2\text{-}$, pričom karbonylová skupina je spojená s atómom dusíka 1,4-piperidinylenovej skupiny vo zvyšku E,

E znamená chemickú väzbu,

skupinu -CH=CH- ,

alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka,

skupinu $-O-CH_2-$, ktorej atóm kyslíka je viazaný na zvyšok D,

1,4-cyklohexylénovú skupinu alebo

v prípade, že D znamená skupinu $-COCH_2-$, tiež 1,4-piperidinylenovú skupinu, pričom atóm dusíka je spojený s karbonylovou časťou skupiny $-COCH_2-$ zvyšku D a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 5 atómami uhlíka, fenyalkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo skupinu R_7O- , kde

R_7 znamená cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, cyklohexylmetylovú skupinu alebo indanylovú skupinu,

skupiny $R_8CO-O-CHR_9-O-CO-$, fosfónovú, O-metylfosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu, pričom

R_8 znamená cykloalkoxyskupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a

R_9 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

pričom najkratší odstup medzi zvyškom F a atómom dusíka v skupine A-B-C, najvzdialenejšom od zvyšku F je aspoň jedenásť väzieb,

tretí zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka, metylovú, trifluórmetylovú alebo fenylovú skupinu a

štvrtý zo zvyškov R_a až R_d znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

pričom každý atóm uhlíka vyššie uvedených alkylénových a cykloalkylénových častí je spojený s najviac jedným heteroatómom,

ako aj tautoméry týchto zlúčenín, ich stereoizoméry a ich soli.

5. Cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 s výnimkou nasledujúcich látok:

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-butyloxykarbonyletyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-etoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-izobutyloxykarbonyletyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-(4-aminometyl fenyl)-3-[3-(2-karboxyetyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinometyl fenyl)-3-[3-(2-metoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-4-metyl-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-3H-imidazol-2-on,

1-(4-amidinofenyl)-3-[4-(2-izopropoxykarbonyletyl)fenyl]-imidazolidin-2,4-dion a

2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-fosfonoetyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

za predpokladu, že

i) X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou,

ii) Y znamená 1,2-cyklohexylénovú skupinu,

iii) A znamená amidínovú skupinu, substituovanú skupinou $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$,

iv) B znamená 1,4-azacykloheptylénovú skupinu, 1,4-piperidinylenovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 4 metylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou alebo 1,4-piperazinylenovú skupinu alebo

A a B spoločne tvoria 2-aminoetoxyskupinu alebo 4-chinuklidinylovú skupinu,

v) C znamená skupinu 1,4-piperidinylenovú, 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú alebo 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanylenovú skupinu,

vi) D znamená 1,3-fenylovú skupinu, cis-1,4-cyklohexylenovú alebo trans-1,4-cyklohexylenovú skupinu

vii) E znamená alkylénový reťazec s priamym reťazcom s 2 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

1,4-piperidinylenovú skupinu,

viii) F znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, skupinu R_7O-CO- , $R_8CO-O-CH(R_9)-O-CO-$, fosfónovú alebo O-etylfosfónovú skupinu,

pričom aspoň jedna z vyššie uvedených podmienok i) až viii) musí byť splnená,

tie zlúčeniny, v ktorých

X znamená karbiminoskupinu, substituovanú na atóme dusíka kyanoskupinou, karbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Y znamená skupinu $-CH_2CH_2-$, $CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C alebo zvyškami R_C a R_d ,

skupinu $-N=CH-$, prípadne substituovanú zvyškom R_C ,

skupinu $-CH_2CO-$ alebo $-COCH_2-$,

1,2-fenylénovú skupinu alebo 1,2-cyklohexylénovú skupinu, pričom

R_C znamená atóm vodíka, metylovú, trifluórmetylovú alebo fenylovú skupinu a

R_d znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R_a znamená skupinu

A - B - C - ,

v ktorej

A znamená amidínovú skupinu, prípadne substituovanú skupinou $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$, v ktorej

R_1 znamená metylovú skupinu,

R_2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R_3 znamená atóm vodíka,

aminometylovú alebo v prípade, že zvyšok A je viazaný na atóm dusíka zvyšku B alebo C, tiež atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

B znamená chemickú väzbu, 1,4-azacykloheptylénovú skupinu, 1,4-piperazinylenovú skupinu, prípadne substituovanú jednou až štyrmi metylovými skupinami a okrem toho prípadne substituovanú v polohe 4 kyanoskupinou alebo aminokarbonylovou skupinou, alebo 1,4-piperazinylenovú skupinu, pričom vždy 1 atóm dusíka vyššie uvedených skupín je spojený so zvyškom A alebo

A a B spoločne tvoria 2-aminoetoxyskupinu alebo 4-chinuklidinylovú skupinu a

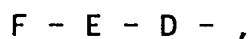
C znamená skupinu $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, 1,4-fenylénovú, 1,4-cyklohexylénovú alebo 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanylenovú skupinu,

alebo v prípade, že B znamená chemickú väzbu, tiež 1,4-piperidinylenovú skupinu, viazanú atómom dusíka na zvyšok A alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu, viazanú v polohe 2 na zvyšok A,

alebo v prípade, že B znamená 1,4-piperidinylenovú skupinu,

tiež skupinu $-\text{COCH}_2-$, viazanú svojou karbonylovou časťou na 1,4-piperazinylnú skupinu zvyšku B,

R_b znamená skupinu vzorca



v ktorej

D znamená alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, 1,3-fenylénovú alebo 1,4-cyklocyklohexylénovú skupinu alebo 1,4-fenylénovú skupinu, substituovanú prípadne atómom fluóru, metylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou, 2,6-naftylénovú skupinu alebo 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftylénovú skupinu alebo v prípade, že E znamená 1,4-piperidinylnú skupinu, tiež skupinu $-\text{COCH}_2-$, viazanú svojou karbonylovou časťou na 1,4-piperidinylnú skupinu zvyšku E,

E znamená chemickú väzbu, skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, priamu alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovou skupinou alebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-$, ktorej atóm kyslíka je spojený so zvyškom D alebo v prípade, že D znamená skupinu $-\text{COCH}_2-$, tiež 1,4-piperidinylnú skupinu, pričom jej atóm dusíka je viazaný s karbonylovou časťou skupiny $-\text{COCH}_2-$ zvyšku D a

F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 5 atómami uhlíka alebo skupinou $R_7\text{O}-$, pričom

R_7 znamená cyklopentyllovú, cyklohexyllovú, cyklohexylmetylovú alebo 5-indanylovú skupinu,

skupinu $R_8\text{CO}-\text{O}-\text{CHR}_9-\text{O}-\text{CO}-$, fosfónovú alebo 0-etylfosfónovú skupinu, pričom

R₈ znamená terc.-butylovú skupinu, etoxyskupinu alebo cyklohexyloxyskupinu a

R₉ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

pričom najkratší odstup. medzi zvyškom F a atómom dusíka v skupine A-B-C, najvzdialenejšom od zvyšku F je aspoň jediná väzba,

ako aj tautoméry týchto zlúčenín, ich stereoizoméry a ich soli.

6. Cyklické deriváty močoviny všeobecného vzorca I podľa nároku 1,

- (a) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-(2-karboxy-1-propyl)fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (b) 4-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidinylyl)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (c) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidinylyl)etyl]-imidazolidin-2-on,
- (d) 4-[4-(2-karboxy-1-pentyl)fenyl]-5-metyl-2-[2-(4-piperidinylyl)etyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (e) 1-(4-amidinofenyl)-3-[4-[2-(n-butylsulfonylamino)-2-karboxyetyl]fenyl]imidazolidin-2-on,
- (f) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (g) 2-(4-amidinofenyl)-4-[4-[2-(cyklohexyloxykarbonyl)-etyl]fenyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

- (h) 2-(4-amidinofenyl)-4-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,
- (i) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (j) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]imidazolidin-2,4-dion,
- (k) 1-(4-amidinofenyl)-3-[trans-4-[2-(metoxykarbonyl)etyl]cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (l) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-kyano-4-piperidynyl)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (m) 1-[4-(4-aminokarbonyl-4-piperidynyl)fenyl]-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on,
- (n) 1-[4-[2-(etoksykarbonyl)etyl]fenyl]-3-[2-(4-piperidynyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (o) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidynyl)-fenyl]imidazolidin-2-on,
- (p) 1-[trans-4-(2-karboxyetyl)cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidynyl)etyl]imidazolidin-2-on,
- (q) 1-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]-3-[2-(4-chinuklidynyl)-etyl]imidazolidin-2-on,
- (r) 1-[2-(4-chinuklidynyl)etyl]-3-[4-[2-(etoksykarbonyl)-etyl]fenyl]imidazolidin-2-on,
- (s) 1-[trans-4-(5-indanyloxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidynyl)fenyl]imidazolidin-2-on,

- (t) 1-[trans-4-[[1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl]oxykarbonyl]cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinył)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (u) 1-[trans-4-(etoxykarbonył)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidinył)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (v) 1-[trans-4-[2-(etoxykarbonył)etyl]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidinył)etyl]imidazolidin-2-on,
- (w) 1-(2-aminometyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-(trans-4-karboxycyklohexyl)imidazolidin-2-on,
- (x) 1-[trans-4-[(karboxymetyl)oxy]cyklohexyl]-3-[2-(4-piperidinył)etyl]imidazolidin-2-on,
- (y) 1-[4-(2-karboxyetenyl)-2-fluórfenyl]-3-[2-(4-piperidinył)etyl]imidazolidin-2-on,
- (z) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-piperidinył)-cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (aa) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-chinuklidinył)-fenyl]imidazolidin-2-on,
- (bb) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-(4-metyl-4-piperidinył)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (cc) 1-[4-(4-chinuklidinył)fenyl]-3-[trans-4-(etoxykarbonył)cyklohexyl]imidazolidin-2-on,
- (dd) 1-[trans-4-(etoxykarbonył)cyklohexyl]-3-[4-(4-metyl-4-piperidinył)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (ee) 1-[4-(2-karboxyetenyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidinył)-etyl]imidazolidin-2-on,

- (ff) 1-[trans-4-(etoxykarbonyl)cyklohexyl]-3-[4-(4-piperidiny)fenyl]-3H-imidazol-2-on,
- (gg) 1-[4-(aminometyl)bicyklo[2.2.2]oktán-1-yl]-3-[4-(2-karboxyetyl)fenyl]imidazolidin-2-on,
- (hh) 1-[4-(2-karboxy-1-fenyletyl)fenyl]-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on,
- (ii) 1-(2-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyl)-3-[2-(4-piperidiny)etyl]imidazolidin-2-on a
- (jj) 1-(trans-4-karboxycyklohexyl)-3-[4-[(2-aminoetyl)oxy]-fenyl]imidazolidin-2-on,

ako aj stereoisoméry týchto zlúčenín a ich soli.

7. Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 6 s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami.

8. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo na prevenciu ochorení, pri ktorých vznikajú zhluky buniek, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako svoju účinnú zložku obsahuje zlúčeninu podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 6 alebo jej fyziologicky prijateľnú soľ podľa nároku 7 a prípadne jeden alebo väčší počet inertných nosičov a/alebo riedidiel.

9. Použitie zlúčeniny podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 7 na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie alebo na prevenciu ochorení, pri ktorých vznikajú menšie alebo väčšie zhluky buniek, alebo pri ktorých dochádza k interakcii medzi bunkou a matricou.

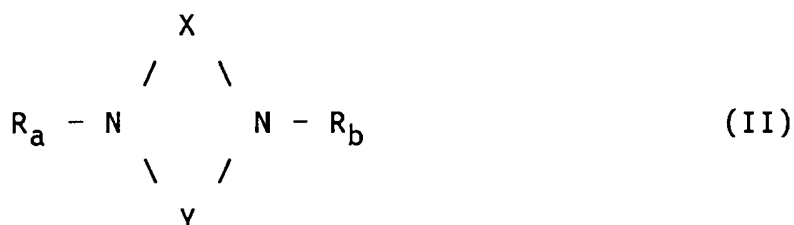
10. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechemickým spôsobom spracujú zlúčeniny podľa aspoň jedného z nárokov

1 až 7 s jedným alebo väčším počtom inertných nosičov a/alebo riedidiel.

11. Spôsob výroby cyklických derivátov močoviny podľa nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

a) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A má význam, uvedený v niektorom z nárokov 1 až 7 a F znamená karboxylovú kyselinu alebo F má význam, uvedený v nárokoch 1 až 7 s výnimkou karboxylovej skupiny a A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z uvedených skupín môžu byť na atóme dusíka nahradené jeden alebo dva atómy vodíka alkylovou skupinou alebo v prípade, že skupina A je viazaná na atóm dusíka zvyšku B alebo C, netvoriaci časť laktónovej skupiny, tiež atóm vodíka,

prevedie zlúčenina všeobecného vzorca II



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu F'-E-D- a druhý z týchto zvyškov skupinu A-B-C alebo znamená jeden zo zvyškov R_a až R_d skupinu F-E-D a druhý z týchto zvyškov skupinu A'-B-C alebo znamená jeden zo zvyškov R_a až R_d skupinu F'-E-D a druhý z týchto zvyškov znamená skupinu A'-B-C, v ktorých

A až F majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6,

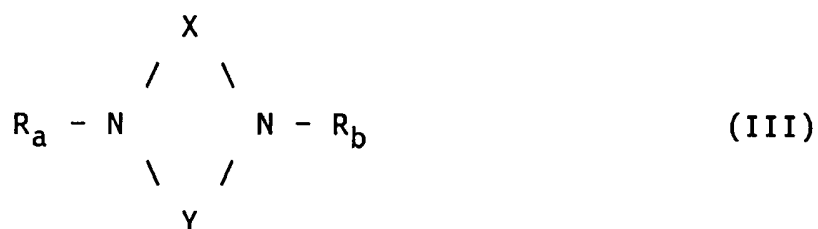
A' znamená skupinu, ktorú je možné hydrolýzou, pôsobením kyseliny, termolýzou alebo hydrogenolýzou previesť na aminoalkylovú skupinu, amino-skupinu, amidínovú alebo guanidínovú skupinu, pričom v uvedených skupinách môžu byť na atóme dusíka nahradené vždy jeden alebo dva atómy vodíka vždy alkylovou skupinou alebo tiež v prípade, že skupina A' je viazaná na atóm dusíka zvyšku B alebo C, netvoriaci časť laktámovej skupiny, aj skupinu, ktorú je možné pomocou hydrolýzy, pôsobením kyseliny, termolýzou alebo hydrogenolýzou nahradiť atómom vodíka a

F' znamená skupinu, ktorú je možné previesť hydrolýzou, pôsobením kyseliny, termolýzou alebo hydrogenolýzou na karboxylovú skupinu,

na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom A má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a F znamená karboxylovú skupinu alebo má F význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 s výnimkou karboxylovej skupiny a A znamená aminoalkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, pričom v každej z uvedených skupín môže byť na jednom atóme dusíka nahradený jeden alebo dva atómy vodíka vždy alkylovou skupinou alebo tiež v prípade, že skupina A je viazaná na atóm dusíka zvyšku B alebo C, netvoriaci súčasť laktámovej skupiny, atóm vodíka alebo sa

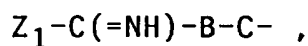
b) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$, v ktorej je prípadne jeden z dusíkových atómov substituovaný jednou alebo dvoma alkylovými skupinami vždy s 1 až 3 atómami uhlíka,

uvedie do reakcie prípadne reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca III



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

B a C majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

Z_1 znamená alkoxy skupinu alebo aralkoxy skupinu, alkyltioskupinu, aralkyltioskupinu alebo amino skupinu,

s amínom všeobecného vzorca IV

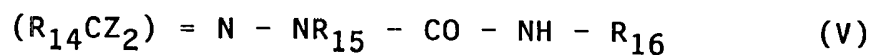


kde

R_{12} a R_{13} , rovnaké alebo rôzne znamenajú atóm vodíka alebo alkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka,

alebo s adičnou soľou tohto amínu s kyselinou alebo sa

c) pri výrobe 4H-1,2,4-triazol-3-onov všeobecného vzorca I cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca V



kde

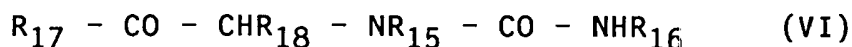
R_{14} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symboly R_C alebo R_d , jeden zo zvyškov

R_{15} alebo R_{16} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre R_a a druhý z týchto symbolov má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_b , a

Z_2 znamená nukleofilný odštiepiteľný zvyšok alebo sa

d) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú skupinu a Y znamená etylénovú alebo vinylénovú skupinu, uvedenú v nárokoch 1 až 6,

cyklizuje prípadne priamo v reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde jeden zo symbolov

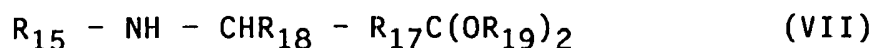
R_{15} alebo R_{16} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_a a druhý z týchto symbolov má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_b , jeden zo zvyškov

R_{17} a R_{18} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_C a druhý z týchto symbolov má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_d ,

a na to sa získaný produkt prípadne podrobí následnej hydrolyze alebo sa

e) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú skupinu a Y znamená etylénovú skupinu alebo vinylénovú skupinu vo význame z nárokov 1 až 6

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca VII



s izokyanátom všeobecného vzorca VIII



kde jeden zo zvyškov

R_{15} a R_{16} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_a a druhý z týchto symbolov má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_b , jeden zo zvyškov

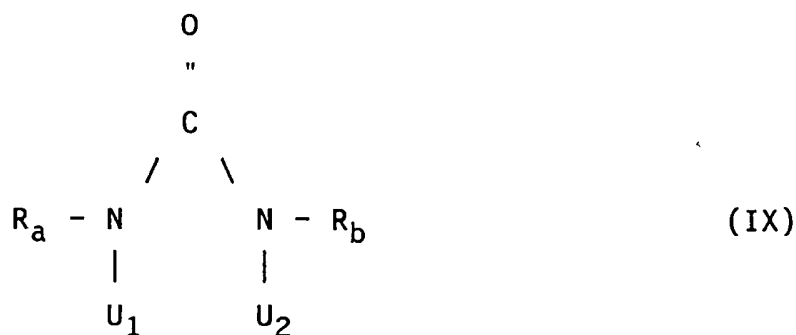
R_{17} a R_{18} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre zvyšok R_c a druhý z týchto zvyškov má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_d ,

R_{19} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

a získaný produkt sa prípadne podrobí následnej hydrogenácii alebo sa

f) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú skupinu a Y znamená v nárokoch 1 až 6 uvedené skupiny $-COCH_2-$, $-CH_2CO-$, $-CONH-$ alebo $-NHCO-$

cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca IX



kde

R_a a R_b majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6, jeden zo zvyškov

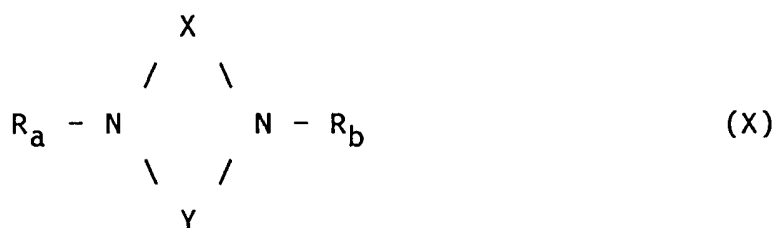
U_1 a U_2 znamená atóm vodíka a druhý z týchto zvyškov znamená prípadne skupinou R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú skupinu $Z_3\text{-CO-CH}_2\text{-}$, v ktorej

Z_3 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo prípadne skupinou R_c alebo R_d substituovanú skupinu $Z_3'\text{-CONH-}$, v ktorej

Z_3' znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo predstavuje spolu s atómom vodíka skupiny NH- ďalšiu väzbu medzi atómom uhlíka a atómom dusíka alebo sa

g) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená alkoxykarbonylovou skupinou, benzyloxykarbonylovou skupinou alebo skupinou $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$ substituovanú aminoskupinu, aminoalkylovú skupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu alebo skupinu $R_1\text{-CO-O-(R}_2\text{CR}_3\text{)-O-CO-}$,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca X



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca $A''\text{-B-C-}$,

kde

B a C majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

A" znamená H_2N -alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, niektorú zo skupín $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ alebo H_2N- alebo atóm vodíka,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



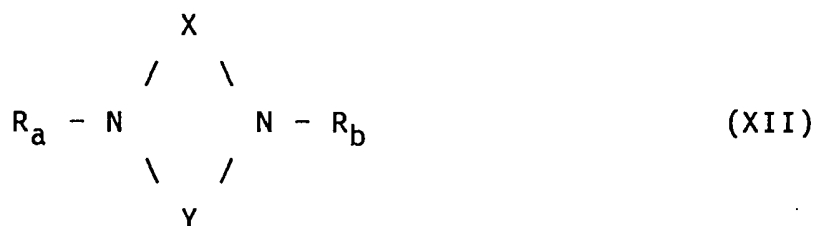
kde

R_{20} znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, skupinu $R_1-CO-O-(R_2CR_3)-O-CO-$ alebo benzyloxykarbonylovú skupinu a

Z_4 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo sa

h) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom F znamená karbonylovú skupinu, substituovanú alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxyskupinou alebo skupinou R_7O- ,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XII



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca $F''-E-D-$,

kde

E a D majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

F'' znamená karboxyskupinu alebo alkoxykarbonylovú skupinu,

s alkoholom všeobecného vzorca XIII

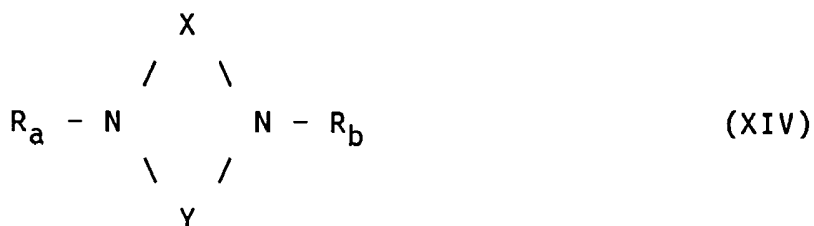


kde

R_{21} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_7 alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylalkylovú skupinu alebo sa

i) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{V}$, v ktorej V znamená chemickú väzbu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

redukuje zlúčenina všeobecného vzorca XIV



kde

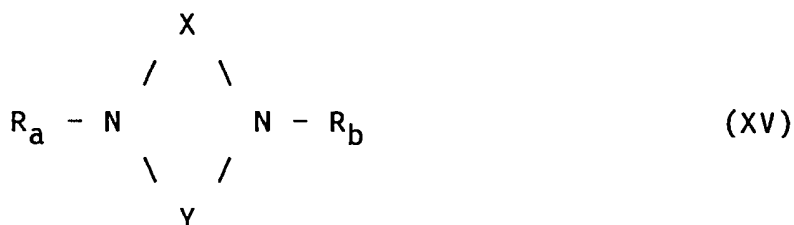
R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo symbolov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca $\text{NC}-\text{V}-\text{B}-\text{C}-$, v ktorej

B a C majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

V znamená chemickú väzbu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo sa

j) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená aminoalkylovú skupinu, ktorej aminoskupina nie je viazaná na kvartérny atóm uhlíka alebo aminoskupinu, viazanú na skupinu CH- alebo CH₂- zvyšku B alebo C,

redukuje zlúčenina všeobecného vzorca XV



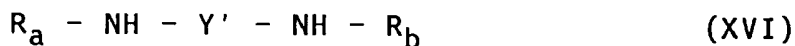
kde

R_a, R_b, X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca A-B-C-, v ktorej

A, B a C majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že skupina H₂N-CH- alebo H₂N-CH₂- nachádzajúca sa vo zvyšku A, spoločne vo zvyšku A a B alebo spoločne vo zvyškoch A a C je nahradená skupinou HO-N=C< alebo HO-N=CH- alebo sa

k) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú alebo sulfonylovú skupinu,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XVI



kde

R_a a R_b majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

Y' znamená prípadne skupinou R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú alkylénovú skupinou s priamym reťazcom s 2 alebo 3 atómami uhlíka, pričom jedna z metylénových skupín v etylénovej skupine je prípadne okrem toho nahradená karbonylovou skupinou alebo znamená Y' prípadne skupinou R_c alebo R_d substituovanú skupinu $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-CH=N-$ alebo $-N=CH-$,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XVII



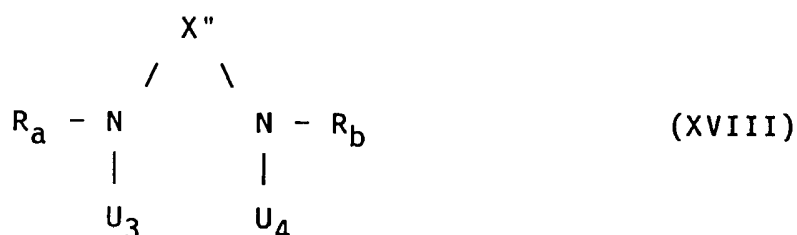
kde

X' znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo sulfonylovú skupinu,

Z_5 a Z_6 , rovnaké alebo rôzne znamenajú nukleofilné odštiepiateľné skupiny alebo sa

1) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú alebo sulfonylovú skupinu a Y znamená prípadne skupinou R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 2 alebo 3 atómami uhlíka,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XVIII



kde

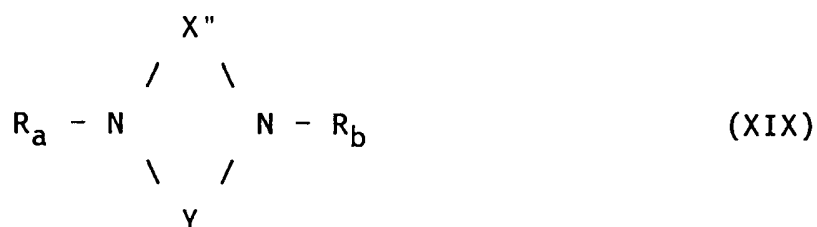
R_a a R_b majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6,

X'' znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú skupinu, alebo sulfonylovú skupinu, jeden zo zvyškov

U_3 alebo U_4 znamená prípadne skupinou R_c alebo R_d alebo R_c a R_d substituovanú alkylénovú skupinu s priamym reťazcom s 2 alebo 3 atómami uhlíka, prípadne na koncovej skupine substituovanou nukleofilnou odštiepiteľnou skupinou alebo sa

m) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená karbonylovú alebo sulfonylovú skupinu,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XIX



so zlúčeninou všeobecného vzorca XX



kde

Y má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6,

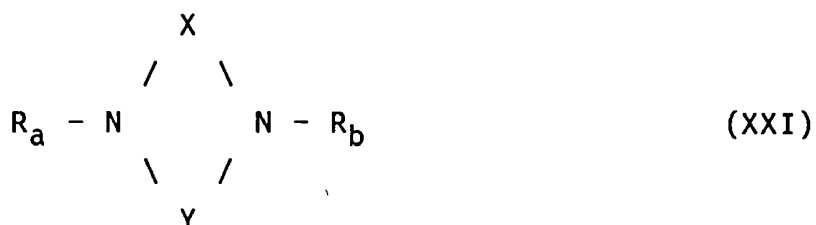
X'' znamená kyanoskupinou substituovanú karbiminoskupinu, karbonylovú alebo sulfonylovú skupinu, jeden zo zvyškov

R_{15} alebo R_{16} má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_a a druhý z týchto zvyškov má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 pre symbol R_b a

Z_7 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo sa

n) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená alkylovú skupinu,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXI



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca $A'''-B-C-$, v ktorej

B a C majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

A''' znamená atóm vodíka,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXII



kde

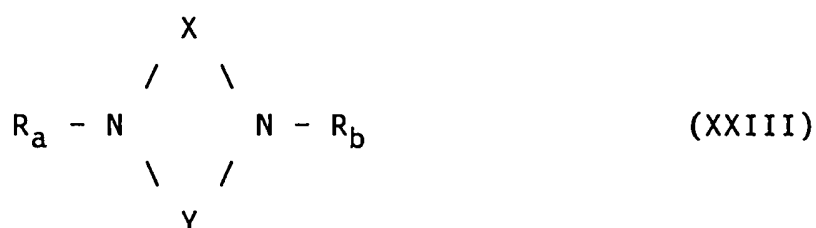
R_{22} znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a

Z_8 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo zname-

ná spolu so susediacim atómom vodíka zvyšku R_{22} atóm kyslíka alebo sa

o) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom aspoň jeden zo zvyškov B, C, D alebo E znamená prípadne alkylovou skupinou substituovanú cyklohexylénovú skupinu,

hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca XXIII

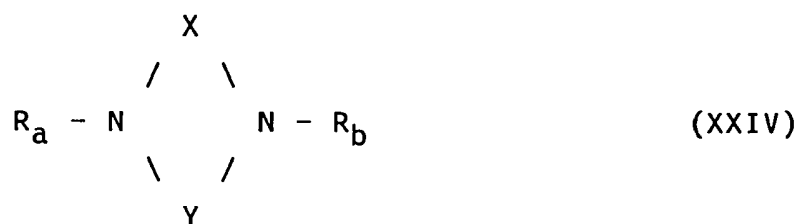


kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo symbolov B, C, D alebo E znamená prípadne alkylovou skupinou substituovanú fenylénovú skupinu alebo sa

p) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená kyanoskupinu, B znamená chemickú väzbu a C znamená prípadne alkylovou skupinou substituovanú cykloalkylénovú skupinu so 4 až 7 atómami v kruhu alebo B znamená prípadne alkylovou skupinou substituovanú cyklohexylénovú skupinu,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXIV



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6, za predpokladu, že jeden zo symbolov R_a až R_d znamená skupinu všeobecného vzorca A-B-C-, v ktorej

A tvorí spoločne so skupinou -CH- v cykloalkylovej skupine so 4 až 7 atómami v kruhu, uvedené v nárokoch 1 až 6 vo význame symbolu B alebo C karbonylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXV

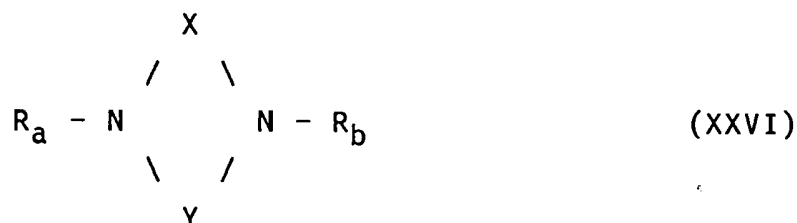


kde

Z_g znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo sa

q) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom F znamená karbonylovú skupinu substituovanú alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkoxyskupinou alebo skupinou $R_8-CO-O-CHR_9-O-$,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXVI



kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená sku-

pinu všeobecného vzorca $F'''-E-D-$, v ktorej

E a D majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

F''' znamená karboxylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXVII



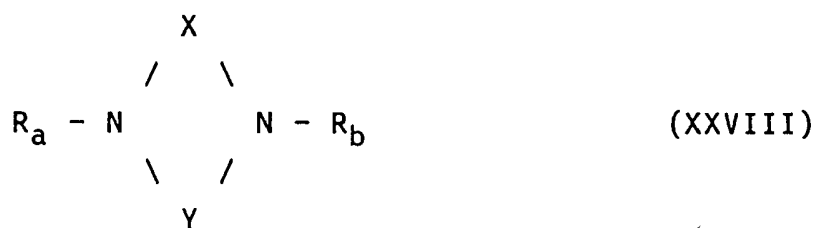
kde

R_{23} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylakylovú skupinu alebo skupinu $R_8-CO-O-CHR_9-$, v ktorej R_8 a R_9 má význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 a

Z_{10} znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo sa

r) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom A znamená spoločne so skupinou B kyanoalkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, viazanú cez atóm kyslíka na atóm uhlíka skupiny C,

uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca XXVIII

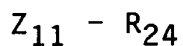


kde

R_a , R_b , X a Y majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 6 za predpokladu, že jeden zo zvyškov R_a až R_d znamená skupinu $HO-C-$, ktorej hydroxyskupina je viazaná na atóm

uhlíka skupiny C,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIX



(XXIX)

kde

R_{24} znamená kyanoalkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti a

Z_{11} znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu,

a na to sa prípadne takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, obsahujúca kyanoskupinu, prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje aminokarbonylovú alebo karboxylovú skupinu a/alebo sa

takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje medziuhlíkovú dvojitú väzbu, prevedie na zodpovedajúcu nasýtenú zlúčeninu a/alebo sa

takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I rozdelí na svoje stereoizoméry a/alebo sa

v prípade potreby odštiepia ochranné skupiny, použité v priebehu reakcie na ochranu reaktívnych skupín a/alebo sa

takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I prevedie na svoju soľ, najmä na fyziologicky prijateľnú soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou alebo bázou, vhodnou na farmaceutické použitie.