

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923960 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923960**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D235/18
C07D235/12
C07D235/22
C07D235/30
C07D401/06
C07D403/06
C07D471/04
C07D473/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.09.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.09.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.03.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

06.09.1991 DE 4129603

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit, 7950 Biberach 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Austel, Volkhard, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

2 • Pieper, Helmut, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

3 • Himmelsbach, Frank, Mittelbiberach, SAKSA, (DE)

4 • Linz, Günter, 7951 Mittelbiberach, SAKSA, (DE)

5 • Müller, Thomas, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

6 • Weisenberger, Johannes, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

7 • Seewaldt-Becker, Elke, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

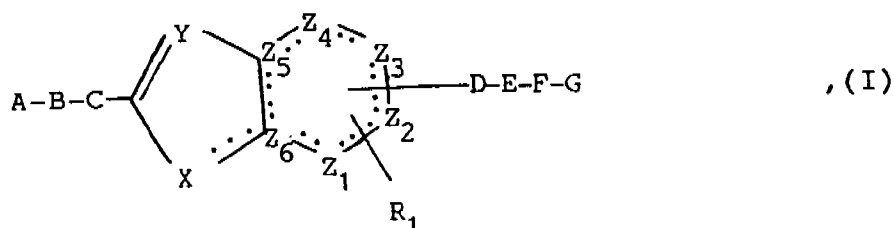
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

5-jäseniset heterosyklit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet

5-ledad heterocykler, förfarande för deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel

Kondensoidut 5-jäseniset heterosyklit, menetelmät niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkkeet. - Kondenserade heterocyklar, förfaranden för deras framställning samt läkemedel innehållande dessa föreningar.

Keksintö koskee yleisen kaavan I mukaisia kondensoituja 5-jäsenisiä heterosyklejä



niiden tautomeereja, niiden stereoisomeerejä mukaan luettuna niiden seokset ja niiden suolat, erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa, joilla on mm. arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erikoisesti aggregoitumista estäviä vaikutuksia, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Edellä olevassa yleisessä kaavassa I

R_1 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, alkyyli-, aralkyyli-, aryyli-, heteroaryyli-, R_3O -, $(R_3)_2N$ -, R_4CO-NR_3 -, alkyylisulfonyyli- NR_3 -, aryylisulfonyyli- NR_3 -, R_3S -, R_3SO -, R_3SO_2 - tai R_5 -ryhmä, jolloin

R_3 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, aryyli-, heteroaryyli-, aralkyyli-, karboksialkyyli- tai alkoksikarbonyylialkyyliryhmä,

R_4 on vetyatomi, alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, aryyli-, heteroaryyli- tai aralkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia alkyylisosassa ja

R_5 on atsetidino-, pyrrolidino-, heksametyleen- imino- tai heptametyleen- iminoryhmä tai piperidinoryhmä, jossa metyleeni-ryhmä 4-asemassa voi olla korvattu happiatomilla, sulfenyyli-, sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmällä tai R_3 -, R_4CO -, alkyylisulfonyyli- tai aryylisulfonyyliryhmällä substituoidulla iminoryhmällä, jolloin R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyt,

X on happi-, rikki- tai typpi- atomi tai $-NR_2$ -ryhmä, jolloin

R_2 on vetyatomi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 15 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmä, jossa on kulloinkin 3 - 10 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei voi seurata välittömästi typpi-atomia, sykloalkyyli- tai sykloalkyyli-alkyyli-ryhmä, jossa on kulloinkin 3 - 7 hiiliatomia sykloalkyyli- osassa, aryyli- tai heteroaryyli-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, ja joka on β -asemasta lähtien NR_2 -ryhmän typpi-atomiin nähden substituoitu R_3O -, $(R_3)_2N$ -, R_4CO-NR_3 -, alkyylisulfonyyli- NR_3 -, aryylisulfonyyli- NR_3 -, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli- tai R_5 -ryhmällä, tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella aryyli-ryhmällä, heteroaryyli-, R_6OCO -, $(R_3)_2NCO$ -, R_5CO -, R_3O-CO -alkyleeni- NR_3-CO -, $(R_3)_2N-CO$ -alkyleeni- NR_3-CO - tai R_5CO -alkyleeni- NR_3-CO -ryhmällä, joissa R_3 ja R_5 ovat edellä määritellyt ja R_6 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 5 - 7 hiiliatomia tai aralkyyli-ryhmä,

Y on NO-ryhmä, typpi- atomi tai mahdollisesti alkyyliryhmällä substituoitu metiiniryhmä,

Z_1 , Z_2 , Z_3 ja Z_4 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat metiiniryhmiä, hiiliatomeja, iminoryhmiä tai typpi-atomeja, jolloin vähintään yhden ryhmistä Z_1 - Z_4 on sisällettävä hiili-atomin ja yksi tai kaksi typpi-atomin viereistä metiiniryhmää voi kulloinkin olla korvattu karbonyyliryhmällä,

Z_5 ja Z_6 ovat kulloinkin hiiliatomi tai myös toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on typpi-atomi ja toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on hiili-atomi,

A on syaaniryhmä, aminoryhmä, suoraketjuinen tai haaroittunut aminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, jolloin edellä mainituissa amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmissä kulloinkin yhdessä typpi-atomeista yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu yhdellä tai kahdella alkyyli-ryhmällä, joissa on kulloinkin 1 - 4 hiiliatomia, tai yksi vety-atomi voi olla korvattu alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, alkenyylioksidikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 4 - 6 hiiliatomia, alkyylikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, ariylikarbonyyli-, ariyli-oksikarbonyyli-, aralkoksikarbonyyli-, alkanoyylioksimetoksi-karbonyyli-, sykloalkanoyylioksimetoksi-karbonyyli-, aralkanoyylioksimetoksi-karbonyyli-, ariylioksimetoksi-karbonyyli-, fosfono-, dialkyylifosforyyli- tai O-alkyylifosfonylryhmällä, alkanoyyli-oksissa on kulloinkin yhteensä 2 - 7 hiiliatomia ja sykloalkanoyyli-oksissa on yhteensä 4 - 8 hiiliatomia, samoin kuin metoksiosa voi kulloinkin olla substituoitu C_3 - C_6 -sykloalkyyli-ryhmällä, aralkyyli-, ariyli- tai alkyyli-ryhmällä tai kahdella alkyyli-ryhmällä, jotka voivat myös muodostaa yhdessä metyleeni-hiili-atomin kanssa 5- tai 6-jäsenisen ryhmän, tai, mikäli B on syklinen imiini, jossa on 4 - 7 rengasjäsentä, myös vety-atomi tai alkyyli-ryhmä, jotka ovat kulloinkin liittyneet iminotyyppiin,

B on fenyleeniryhmä, joka voi olla mono- tai disubstituoitu fluori-, kloori- tai bromiatomeilla, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, nitro-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, alkyylikarbonyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino- tai trifluorimetyyli-ryhmillä, jolloin substituentit voivat olla samat tai erilaiset, ja samanaikaisesti yksi tai kaksi metiini-ryhmää edellä mainituissa fenyleeniryhmissä voi kulloinkin olla korvattu yhdellä tai kahdella typpi-atomilla, tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, jolloin 4- tai 5-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi rengasjäsen voi olla typpi-atomia ja 6- tai 7-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi tai kaksi rengasjäsentä voi kulloinkin olla typpi-atomia, ja samanaikaisesti liittyminen viereisten ryhmien hiiliatomeihin voi tapahtua mahdollisesti läsnä olevien typpi-atomien kautta, indanyleenin- tai 1,2,3,4-tetrahydronaftyleeniryhmä, joissa kulloinkin tyydyttynyt rengas on kulloinkin liittynyt ryhmään A ja aromaattinen rengas on liittynyt ryhmään C tai kondensoituun 5-jäseniseen heterosykliin,

C on sidos, alkyleeni-, aryleeni-, -O-alkyleeni-, -S-alkyleeni-, -NH-alkyleeni-, -N(alkyyli)-alkyleeni-, -alkyleeni-NH-, -alkyleeni-N(alkyyli)-, -SO-alkyleeni- tai -SO₂-alkyleeniryhmä,

D on sidos tai alkyleeniryhmä,

E on alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 7 hiiliatomia, alkenyleeni- tai alkinyleeniryhmä, jossa on kulloinkin 2 - 7 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei voi olla liittynyt suoraan -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpi-atomiin, tai, mikäli E ei ole liittynyt välittömästi -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpi-atomiin, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₃-, -N(COR₄)-, -CO-, -NR₃-CO-, -CO-NR₃-, -SO₂-NR₃-, alkyylisulfonyyli-imino- tai aryyylisulfonyyli-iminoryhmä, jolloin R₃ ja R₄ on edellä määritelty, tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 4 - 7 hiiliatomia, jolloin 4- tai 5-jäsenisessä syklo-

alkyleenirenkaassa yksi rengasjäsen voi olla typpi-atomia ja 6- tai 7-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi tai kaksi rengasjäsentä voi kulloinkin olla typpi-atomia, ja lisäksi yksi typpi-atomin viereinen metyleeniryhmä voi olla korvattu karbonyyli-ryhmällä, jolloin samanaikaisesti vierekkäisten ryhmien hiili-atomien liittyminen voi tapahtua mahdollisesti läsnä olevien typpi-atomien kautta,

F on sidos, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 6 hiili-atomia,

suoraketjuinen tai haaroittunut alkenyleeni- tai alkinyleeni-ryhmä, jossa on kulloinkin 2 - 6 hiili-atomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei voi seurata välittömästi ryhmän E hetero-atomia tai kolmoissidosta, ja edellä mainitut alkyleeni-, alkenyleeni- ja alkinyleeniryhmät voivat kulloinkin olla substitu-
 tuoituja aryyli-, $-COOR_6$ -, $-CON(R_3)_2$ - tai $-CO-N(R_3)$ -alkyyli-ryhmällä, jolloin ryhmät R_3 ja R_6 ovat edellä määritellyt ja $-CO-N(R_3)$ -alkyyli-ryhmän alkyyliosaa, joka voi sisältää 1 - 6 hiili-atomia, voi lisäksi olla substituoitu ryhmällä R_7 ja R_8 , jolloin R_7 ja R_8 , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat kulloinkin vety-atomia, aryyli- tai $-COOR_6$ -ryhmä, jolloin R_6 on edellä määritelty,

sykloalkyleeni-, alkyleenisykloalkyleeni- tai sykloalkyleenialkyleeniryhmä, jossa on kulloinkin 4 - 6 hiili-atomia sykloalkyleeniosassa, joissa kulloinkin yksi renkaassa läsnä oleva CH-ryhmä voi olla korvattu typpi-atomilla, ja liittyminen viereiseen ryhmään E voi kulloinkin tapahtua myös typpi-atomilla, mikäli sitoutuminen tapahtuu ryhmän E hiili-atomilla, jolloin, mikäli D on sidos, E on happi-atomia ja F on alkyyli-ryhmä, A ei voi olla suoraan fenyyli-arenkaseen liittynyt amino- tai asyyliaminoryhmä, ja, siinä tapauksessa, että samanaikaisesti vielä X on rikki-atomia ja Y on typpi-atomia, niin ei ryhmä A-B-C voi olla 4-asetaminopiperatsinoryhmä, ja

G on ei ryhmän E heteroatomiin liittynyt karbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu hydroksiryhmällä, aryylialkenyylisiryhmällä, jossa on 3 - 4 hiiliatomia alkenyyliosassa, C_{1-6} -alkoksiryhmällä, jossa C_{1-5} -alkoksiryhmä voi olla substituoitu aryyli-ryhmällä tai C_{1-3} -alkoksiryhmä voi olla substituoitu 1-, 2- tai 3-asemaan heteroaryyli- tai sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 4 - 8 hiiliatomia tai 2- tai 3-asemaan pyrrolidin-2-on-1-yyli-, morfolino-, tiomorfolino- tai 1-oksidotiomorfolinoryhmällä, mahdollisesti 1 - 3 alkyyliryhmällä substituoidulla sykloalkoksiryhmällä, jossa on 4 - 8 hiiliatomia, mahdollisesti 1 - 3 metyyli-ryhmällä substituoidulla bentsosykloalkoksi-, bentsosykloalkyylialkoksi-, bisykloalkoksi- tai bisykloalkyylialkoksi-ryhmällä, jossa on kulloinkin 4 - 8 hiiliatomia sykloalkyyliosassa ja 6 - 8 hiiliatomia bisykloalkyyliosassa, alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 7 hiiliatomia alkanoyyli- osassa, sykloalkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 4 - 8 hiiliatomia sykloalkanoyyli- osassa, alkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia alkyylis- osassa, sykloalkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia sykloalkyyliosassa, aroyylioksimetoksi-, aralkanoyylioksimetoksi-, aryylioksikarbonyylioksimetoksi- tai aralkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, joissa metoksiosa voi olla kulloinkin substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, aralkyyli- tai aryyli-ryhmällä, sulfo-, fosfono-, O-alkyyli- fos- fono- tai tetratsol-5-yyli-ryhmä, jolloin, mikäli ei mainittu muuta,

edellä mainitut alkyyli-, alkyleeni- tai alkoksiosat voivat kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, samoin kuin

"aryyli-ryhmällä" on ymmärrettävä mahdollisesti fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomeilla, alkyyli-, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, alkanoyyli- amino-, alkyylisulfonyyliamino-, aminosulfonyyli-, alkyyli-

aminosulfonyyli-, dialkyyliaminosulfonyyli-, hydroksi-, alkoksi-, aralkoksi-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyyliminokarbonyyli-, dialkyyliaminokarbonyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyli-ryhmillä mono-, di- tai trisubstituoitu fenyyli-ryhmä, jolloin substituentit voivat olla samat tai erilaiset, tai naftyyli-ryhmä ja

"heteroaryyli-ryhmällä" on ymmärrettävä 5-jäseninen heteroaromaattinen rengas, joka sisältää iminoryhmän, happi- tai rikki-atomin, 1 - 2 typpiatomia ja happi- tai rikkiatomin tai iminoryhmän ja 1 - 3 typpiatomia, tai 6-jäseninen heteroaromaattinen rengas, joka sisältää 1, 2 tai 3 typpiatomia, jolloin edellä mainittuihin renkaisiin voi olla kondensoitunut fenyylirengas, ja lisäksi edellä mainitut renkaat voivat olla mono- tai disubstituoituja fluori-, kloori- tai bromiatomilla, alkyyli-, alkoksi-, hydroksi-, amino-, dialkyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino- tai trifluorimetyyli-ryhmällä tai alkyyliminoryhmällä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

Edullisia edellä olevan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat kuitenkin ne, joissa

R₁ on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, alkoksikarbonyyliamino- tai N-alkoksikarbonyylialkyliminoryhmä, jossa on kulloinkin 1 - 4 hiiliatomia alkoksiosassa, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, fenyylialkoksi-, amino-, alkyylimino-, dialkyyliamino-, pyrrolidino-, piperidino-, alkyylisulfonyyliamino- tai alkyylisulfonyyliminoryhmä, jolloin mikäli ei mainittu muuta, alkyyli- ja alkoksiosa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, ja lisäksi alkyylimino- ja dialkyliminoryhmien alkyliosat voivat olla substituoituja karboksi- tai alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyliosassa,

X on happi-, rikki- tai typpi-atomit tai -NR_2 -ryhmä, jolloin

R_2 on vetyatomit, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 14 hiiliatomia, alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmä, jossa on kulloinkin 3 tai 4 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei voi seurata välittömästi typpi-atomia, C_{1-5} -alkyyliryhmä, joka on substituoitu karboksi-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli-, dialkyyliaminokarbonyyli-, fenyylialkyyliaminokarbonyyli-, pyrrolidinokarbonyyli-, karboksialkyyliaminokarbonyyli-, alkoksikarbonyylialkyyliaminokarbonyyli-, 2- tai 4-imidatsolyyli- tai pyridyyliryhmällä, piperidinokarbonyyliryhmällä, jossa metyleeniryhmä 4-asemassa voi olla korvattu happiatomilla, sulfenyyli-, sulfinyyli-, sulfonyyli-, imino-, alkyyli-imino- tai fenyylialkyyliminoryhmällä, tai mahdollisesti kloori- tai bromiatomilla, amino-, hydroksi-, alkoksi- tai alkyyliryhmällä mono- tai di-substituoidulla fenyyli-ryhmällä tai kahdella fenyyli-ryhmällä, sykloalkyyliryhmä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, pyridyyliryhmä, mahdollisesti fluori-, kloori- tai bromiatomeilla, alkyyli-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmällä mono- tai di-substituoitu fenyyli-ryhmä, jolloin substituentit voivat olla samat tai erilaiset, C_{2-4} -alkyyliryhmä, joka on substituoitu 2-, 3- tai 4-asemaan hydroksi-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, 1-imidatsolyyli- tai pyrrolidinoryhmällä tai piperidinoryhmällä, jossa metyleeniryhmä 4-asemassa voi olla korvattu happiatomilla, sulfenyyli-, sulfinyyli-, sulfonyyli-, imino-, alkyyli-imino- tai fenyylialkyyliminoryhmällä, tai alkyyliryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, ja joka on substituoitu 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-asemaan amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmällä, jolloin, mikäli ei mainittu muuta, edellä mainitut alkyyli- ja alkoksiosat voivat kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia,

Y on NO-ryhmä, typpi-atomi tai mahdollisesti C_{1-3} -alkyyli-ryhmällä substituoitu metiiniryhmä,

Z_1 , Z_2 , Z_3 ja Z_4 , jotka voivat olla samat tai erilaisia, ovat metiiniryhmiä, hiiliatomeita, iminoryhmiä tai typpi-atomeja, jolloin vähintään yhden ryhmistä $Z_1 - Z_4$ on sisällettävä hiili-atomin ja 1 tai 2 typpi-atomin viereistä metiiniryhmää voi kulloinkin olla korvattu karbonyyli-ryhmillä,

Z_5 ja Z_6 on kulloinkin hiili-atomi tai myös yksi ryhmistä Z_5 tai Z_6 on typpi-atomi ja toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on hiili-atomi,

A on syaaniryhmä, aminoryhmä, suoraketjuinen tai haaroittunut aminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, jolloin edellä mainituissa amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmissä kulloinkin yhdessä typpi-atomeista yksi vety-atomi voi olla korvattu alkyyli-ryhmällä, jossa on kulloinkin 1 - 4 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, fenyylialkoksikarbonyyli-, fenyylioksidikarbonyylioksi- tai bentsoyyli-ryhmällä tai alkanoyylioksimetoksidikarbonyyli-ryhmällä, jossa alkanoyyli-osassa yhteensä 2 - 4 hiiliatomia, tai fosfono-, dialkyyli-fosforyyli- tai O-alkyyli-fosfonoryhmällä, tai, mikäli B on syklinen imiini, myös vety-atomi tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, ja jotka ovat kulloinkin liittyneet iminotyyppiin,

B on fenyleeniryhmä, joka voi olla mono- tai disubstituoitu fluori-, kloori- tai bromiatomeilla, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, alkyyli-sulfenyyli-, alkyyli-sulfinyyli-, alkyyli-sulfonyyli-, nitro-, amino-, alkyyli-amino-, dialkyyli-amino-, alkyyli-karbonyyli-amino-, alkyyli-sulfonyyli-amino- tai trifluorimetyyli-ryhmillä, jolloin substituentit voivat olla samat tai erilaiset, samoin kuin alkyyli- ja alkoksiosat voivat kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia, puridinyleeni- tai sykloalky-

leeniryhmä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, piperidinyleen- tai piperatsinyleeniryhmä, jotka voivat myös olla liittyneet typpi-atomilla viereisen ryhmän hiiliatomiin,

indanyleen- tai 1,2,3,4-tetrahydronaftyleeniryhmä, joissa kulloinkin tyydyttynyt ryhmä on liittynyt ryhmään A ja aromaattinen rengas on liittynyt ryhmään C tai kondensoituneeseen 5-jäseniseen heterosykliin,

C on sidos, metyleeni-, etyleeni-, fenyleeni-, -O-metyleeni-, -S-metyleeni-, -SO-metyleeni-, -SO₂-metyleeni- tai -N(alkyyli)-metyleeniryhmä, jotka voivat kulloinkin olla liittyneet heteroatomilla ryhmään B, tai -metyleeni-N(alkyyli)ryhmä, jolloin alkyyliosaa voi kulloinkin sisältää 1 - 3 hiiliatomia,

D on sidos, metyleeni- tai etyleeniryhmä,

E on alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, alkenyleeni- tai alkinyleeniryhmä, jossa on kulloinkin 3 - 5 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei voi olla suoraan liittynyt -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpi-atomiin, tai, mikäli E ei ole liittynyt välittömästi -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpi-atomiin, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -N(alkyyli)-, -N(COalkyyli)-, -CO-, -NH-CO-, -N(alkyyli)-CO-, -CO-NH-, -CO-N(alkyyli)-, -SO₂-NH-, -SO₂-N(alkyyli)- tai alkyyylisulfonyyli-iminoryhmä, jolloin alkyyliosassa voi kulloinkin olla 1 - 3 hiiliatomia, sykloheksyleeniryhmä, piperidinyleen- tai piperatsinyleeniryhmä, joissa lisäksi yksi typpi-atomin viereinen metyleeniryhmä voi olla korvattu karbonyyliryhmällä, jolloin samanaikaisesti liittyminen viereisten ryhmien hiiliatomeihin voi tapahtua typpi-atomeilla,

F on sidos, C₁₋₄-alkyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu fenyyli-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-, fenyylialkoksikarbonyyli- tai alkyyliaminokarbonyyliryhmällä, jolloin alkyyliami-

nokarbonyyliryhmä voi olla substituoitu C_{1-5} -alkyyliosaa fenyyli-, hydroksifenyyli-, metoksifenyyli-, bentsyylioksi-fenyyli-, karboksi-, alkoksikarbonyyli- tai fenyylialkoksikarbonyyliryhmällä tai lisäksi edelleen yhdellä karboksi-, alkoksikarbonyyli- tai fenyylialkoksikarbonyyliryhmällä, sykloheksyleeni-, sykloheksyleenialkyleeni- tai alkyleenisykloheksyleeniryhmä, jossa on kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia alkyyli-, alkyleeni- ja alkoksiosissa, piperidinyleenin- tai pyrrolidinyleeniryhmä, jotka voivat kulloinkin olla liittyneet myös typpiatomilla viereiseen ryhmään E, mikäli sidos tapahtuu ryhmän E hiiliatomilla, jolloin, mikäli D on sidos, E on happiatomi ja F on alkyyyliryhmä, ei A voi olla suora sidos fenyyliarenkaaseen liittyneeseen amino- tai asyyliaminoryhmään, ja

G on ei ryhmän E heteroatomiin liittynyt karbonyyliryhmä, joka on substituoitu hydroksiryhmällä; kinnamyylisiryhmällä; alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, jossa yksi C_{1-5} -alkoksiryhmä voi olla substituoitu fenyyliarenkalla, tai C_{1-3} -alkoksiryhmä voi olla substituoitu 1-, 2- tai 3-asemaan naftyyliarenkalla, sykloalkyyliarenkalla, jossa on 5 - 6 hiiliatomia, pyridyyliarenkalla, tai pyrrolidin-2-on-1-yyliarenkalla 2- tai 3-asemaan; sykloalkoksiryhmällä, jossa on 5 - 8 hiiliatomia; indanyylioksi-, 1,2,3,4-tetrahydronaftyylioksi-, bisykloheptyylioksi- tai bisykloheptyylimetoksiryhmällä, jolloin bisykloheptyliarenkka voi kulloinkin olla substituoitu 1 - 3 metyyliarenkalla; alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia alkanoyyliosassa; alkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia alkyyliosassa; tai sykloalkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia sykloalkyyliosassa, joissa metoksiosa voi kulloinkin olla substituoitu alkyyliarenkalla, O-alkyylifosfonoryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, sulfo-, fosfono- tai tetratsol-5-yyliarenkka,

niiden tautomeerit, niiden stereoisomeerit mukaan luettuna niiden seokset ja niiden suolat, erityisesti niiden fysiologi-

sesti hyväksyttävät suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

Erityisen edullisia edellä olevan kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat kuitenkin ne, joissa

R_1 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, alkoksi- tai fenyylialkoksiryhmä, jossa on kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia alkoksiosassa, alkoksikarbonyyliamino- tai N-alkoksikarbonyylimetyyliaminoryhmä, jossa on kulloinkin 1 - 4 hiiliatomia alkoksiosassa, metyyli-, hydroksi-, amino-, metyyliamino-, dimetyyliamino-, N-karboksimetyyliamino-, N-karboksimetyylimetyyliamino-, N-metoksikarbonyylimetyylimetyyliamino-, asetyyliamino-, piperidino- tai metyyliisulfonyyliaminoryhmä,

X on happi-, rikki- tai typpiatomi tai $-NR_2$ -ryhmä, jolloin

R_2 on vetyatomi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 14 hiiliatomia, allyyli- tai propargyyli-ryhmä, C_{1-3} -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu karboksi-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli, metyyliaminokarbonyyli-, dimetyyliaminokarbonyyli-, bentsyyliaminokarbonyyli-, fenyylietyyliaminokarbonyyli-, karboksimetyyliaminokarbonyyli-, metoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli- tai pyridyyli-ryhmällä tai piperidinokarbonyyli-ryhmällä, jossa metyleeniryhmä 4-asemassa voi olla korvattu happiatomilla, sulfenyyli-, sulfinyyli-, sulfonyyli-, imino- tai bentsyyli-iminoryhmällä, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu mahdollisesti bromi- tai klooriatomeilla, amino-, hydroksi-, metoksi- tai metyyli-ryhmillä mono- tai disubstituoidulla fenyyli-ryhmällä, tai kahdella fenyyli-ryhmällä, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, pyridyyli-ryhmä, mahdollisesti klooriatomeilla, metyyli-, metoksi-, metyyliisulfonyyli-, metyyliisulfinyyli- tai metyyliisulfonyyli-ryhmillä mono- tai disubstituoidulla fenyyli-ryhmällä, jolloin substi-

tuentit voivat olla samat tai erilaiset, alkyyliryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia, ja joka substituoitu 2- tai 3-asemaan hydroksi-, metoksi-, metyyლისulphenyyli-, metyyლისulfinyyli-, metyyლისulfonyyli-, imidatsolyyli- tai pyrrolidinoryhmällä tai piperidinoryhmällä, jossa metyleeniryhmä 4-asemassa voi olla korvattu happiatomilla, sulphenyyli-, sulfinyyli-, sulfonyyli-, imino- tai bentsyyli-iminoryhmällä, tai

alkyyliryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, ja joka on substituoitu 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-asemaan aminoryhmällä,

Y on NO-ryhmä, typpiatomi tai mahdollisesti metyyli-ryhmällä substituoitu metiini-ryhmä, Z_1 , Z_2 , Z_3 ja Z_4 , jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat metiini-ryhmiä, hiiliatomeita, imino-ryhmiä tai typpiatomeita, jolloin vähintään yhden ryhmistä Z_1 - Z_4 on sisällettävä hiiliatomin, ja 1 tai 2 typpiatomin viereistä metiini-ryhmää voi kulloinkin olla korvattu karbonyyli-ryhmillä,

Z_5 ja Z_6 kulloinkin hiiliatomi tai myös toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on typpiatomi ja toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on hiiliatomi,

A on aminoryhmä, suoraketjuinen tai haaroitunut aminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, amidino-, guanidino- tai guanidinometyyli-ryhmä, jolloin edellä mainituissa amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinometyyli-ryhmissä kulloinkin yhdessä typpiatomeista yksi vetyatomi voi olla korvattu alkyyliryhmällä, jossa on kulloinkin 1 - 4 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, bentsyylioksikarbonyyli-, asetyylioksimetoksikarbonyyli-, dime-tyylifosforyyli- tai dietyylifosforyyli-ryhmällä,

B on fenyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu fluori-, kloori- tai bromiatomilla, metyyli-, hydroksi- tai metoksiryhmällä, puridinyleeniryhmä tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 3 - 6

hiiliatomia, indanyleenin- tai 1,2,3,4-tetrahydronaftyleenin-ryhmä, joissa tyydyttynyt rengas on kulloinkin liittynyt ryhmään A ja aromaattinen rengas on liittynyt ryhmään C tai kondensoituun 5-jäseniseen heterosykliin, piperidinyleenin- tai piperatsinyleeninryhmä, joka voi myös olla liittynyt typpiato-meilla viereisten ryhmien hiiliatomeihin,

C on sidos, fenyleenin- tai -O-metyleeninryhmä,

D on sidos tai metyleeninryhmä,

E on alkyleeninryhmä, jossa on 3 - 5 hiiliatomia, alkenyleeninryhmä, jossa on kulloinkin 3 - 5 hiiliatomia, jolloin kaksois-sidos ei voi olla liittynyt suoraan $-Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ -ryhmän typpi-atomiin, tai, mikäli E ei ole liittynyt välittömästi $-Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ -ryhmän typpi-atomiin, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -N(metyyli)-, -N(asetyyli)-, -N(SO₂CH₃)-, -CO-, -NH-CO-, -N(CH₃)-CO-, -CO-NH-, -CO-N(CH₃)-, -SO₂-NH- tai -SO₂-N(CH₃)-ryhmä, piperidinyleenin-, piperatsinyleenin- tai oksopiperatsinyleeninryhmä, jolloin typpiatomit voivat myös olla liittyneet viereisten ryhmien hiiliatomeihin,

F on sidos, C₁₋₄-alkyleeninryhmä, joka voi olla substituoitu fenyyli-, karboksi-, metoksikarbonyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, fenyylietyyliaminokarbonyyli-, (metoksifenyyli)etyyliaminokarbonyyli- tai alkyyliaaminokarbonyyliryhmällä, jolloin alkyyliaaminokarbonyyliryhmä alkyyliosaan, joka voi sisältää 1 - 4 hiiliatomia, voi olla substituoitu fenyyli-, hydroksifenyyli-, metoksifenyyli-, karboksi- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmällä tai lisäksi edelleen muilla karboksi- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmillä,

piperidinyleenin- tai pyrrolidinyleeninryhmä, jotka voivat kulloinkin olla myös liittyneet viereisen ryhmän E typpi-atomiin, mikäli sidos tapahtuu ryhmän E typpi-atomilla,

sykloheksyleeni- tai sykloheksyleenimetyleeniryhmä, jolloin, mikäli D on sidos, E on happiatomi ja F on alkyyliryhmä, ei A voi olla suoraan fenyyli- tai asyyli-aminoryhmä,

G on ei ryhmän E heteroatomiin liittynyt karbonyyliryhmä, joka on substituoitu hydroksiryhmällä; C₁₋₆-alkoksiryhmällä, joka voi olla substituoitu 1 - 5-asemaan fenyyli- tai 1- tai 2-asemaan sykloheksyyli-, naftyyli- tai pyridyyli- tai 2-asemaan pyrrolidin-2-on-1-yliryhmällä; kinnamyylioksiryhmällä; sykloalkoksiryhmällä, jossa on 6 - 8 hiiliatomia; indanyylioksi-, norbornyylioksi- tai norbornyylimetyylioksiryhmällä; alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia alkanoyliosassa; alkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkoksiosassa; tai sykloheksyylioksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, joissa metoksiosa voi kulloinkin olla substituoitu metyyli- tai sulfo-, fosfono-, O-metyylifosfono- tai tetratsol-5-yliryhmä,

erityisesti ne yhdisteet, joissa

R₁ on vety-, metyyli-, metoksi-, metyyliamino-, dimetyyliamino-, N-butylioksikarbonyylimetyyliamino-, N-isobutylioksikarbonyylimetyyliamino-, N-karboksimetyyliamino-, N-karboksimetyylimetyyliamino-, N-metoksikarbonyylimetyyliamino- tai N-metoksikarbonyylimetyyliaminoryhmä,

X on rikki- tai typpi- tai -NR₂-ryhmä, jolloin

R₂ on vetyatomi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 14 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, ja joka on substituoitu karboksi- tai metoksikarbonyyliryhmällä, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu mahdollisesti bromiatomeilla, amino- tai metoksiryhmillä

mono- tai disubstituoidulla fenyyli-ryhmällä, kahdella fenyyli-ryhmällä tai pyridyyliryhmällä, alkyyli-ryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia, ja joka on substituoitu 2- tai 3-asemaan amino- tai piperidinoryhmällä, jossa metyleeniryhmä on korvattu 4-asemassa imino-, bentsyyli-imino-, sulfenyyli-, sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmällä,

Y on NO-ryhmä, typpi- tai metiini-ryhmä,

Z₁, Z₂, Z₃ ja Z₄, jotka voivat olla samat tai erilaiset, ovat metiini-ryhmiä, hiiliatomeja, iminoryhmiä tai typpi-atomeja, jolloin vähintään kahden ryhmistä Z₁ - Z₄ on sisällettävä hiili-atomien ja 1 tai 2 typpi-atomien viereistä metiini-ryhmää voi kulloinkinolla korvattu karbonyyliryhmällä,

Z₅ ja Z₆ ovat kulloinkin hiili-atomia tai myös toinen ryhmistä Z₅ tai Z₆ on typpi-atomia ja toinen ryhmistä Z₅ tai Z₆ on hiili-atomia,

A on aminometyyli- tai amidinoryhmä, joissa kulloinkin yhdessä typpi-atomeista vety-atomia voi olla korvattu metoksikarbonyyli-ryhmällä,

B on fenyleeniryhmä,

C on sidos tai -O-metyleeniryhmä,

D on sidos,

E on alkyleeniryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, tai, mikäli E ei ole liittynyt välittömästi -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpi-atomien, -O-, -NH-CO- tai -CO-NH-ryhmä,

F on sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja

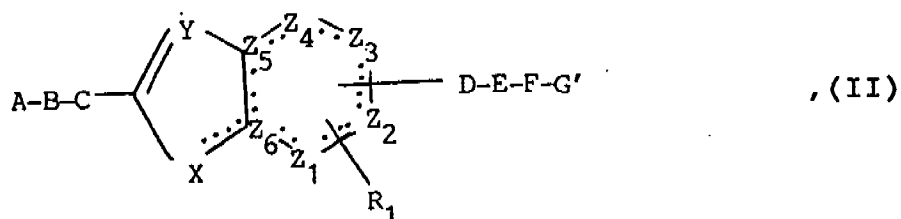
G on karboksiryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia tai sykloheksyylioksiryhmä,

niiden tautomeerit, niiden stereoisomeerit mukaan luettuna niiden seokset ja niiden suolat, erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

Uudet yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet saadaan keksinnön mukaisesti esimerkiksi seuraavilla sinänsä tunnetuilla menetel- millä:

a) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa G on karboksyyliiryhmä:

Yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen muutos



jossa

A - F, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y ovat jo määritellyt ja G', joka on liittynyt hiiliatomiin, on hydrolyysillä, hapoilla käsittelemällä, termolyysillä tai hydrogenolyysillä karboksyyliiryhmäksi muutettavissa oleva ryhmä.

Esimerkiksi karboksyyliiryhmän toiminnallisia johdannaisia kuten niiden substituoimattomia tai substituoituja amideja, estereitä, tioestereitä, trimetyylisilyyliestereitä, ortoestereitä, iminoestereitä, amidiineja tai anhydridejä, tai nitriliiryhmä voidaan muuttaa hydrolyysillä karboksyyliiryhmäksi, esterit tertiääristen alkoholien kanssa, esimerkiksi tert-butyyliesteri,

käsittelemällä hapolla tai termolyysillä karboksyyli-ryhmäksi, esterit aralkanoliin kanssa, esimerkiksi bentsyyli-esteri, voidaan muuttaa hydrogenolyysillä karboksyyli-ryhmäksi, ja bis(alkoksikarbonyyli)metyyli-ryhmät voidaan muuttaa hydrolyysillä tai käsittelemällä hapolla bis(hydroksikarbonyyli)metyyli-ryhmäksi, jotka voidaan seuraavaksi dekarboksyloidia.

Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti joko hapon kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon, trikloorietikkahapon tai trifluorietikkahapon läsnä ollessa, emäksen kuten litiumhydroksidin, natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnä ollessa sopivassa liuottimessa kuten vesi, metanoli, vesi/metanoli, etanoli, vesi/etanoli, vesi/isopropanoli, vesi/tetrahydrofuraani tai vesi/dioksaani lämpötiloissa välillä -10 ja 120°C , esimerkiksi lämpötiloissa välillä huoneenlämpötila ja reaktio-seoksen kiehumispiste. Käsiteltäessä orgaanisella hapolla kuten trikloorietikkahapolla tai trifluorietikkahapolla voivat mahdollisesti läsnä olevat alkoholiset hydroksiryhmät muuttua samanaikaisesti vastaavaksi asyylioksiryhmäksi kuten trifluoriasetoksiryhmä.

Jos G' kaavan II mukaisessa yhdisteessä on syaani- tai aminokarbonyyli-ryhmä, niin nämä ryhmät voidaan muuttaa karboksyyli-ryhmäksi myös nitriitillä, esimerkiksi natriumnitriitillä, hapon kuten rikkihapon läsnä ollessa, jolloin tätä käytetään tarkoituksenmukaisesti samanaikaisesti liuottimena, lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C .

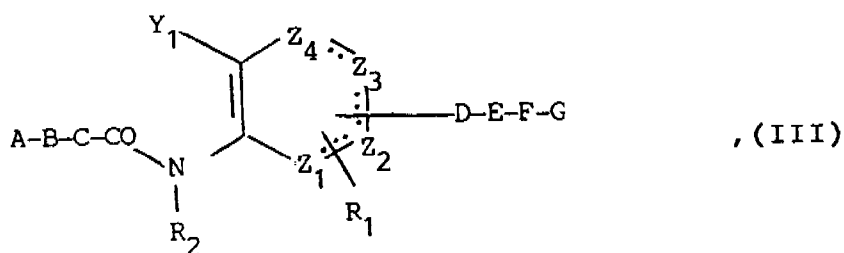
Jos G' kaavan II mukaisessa yhdisteessä on esimerkiksi tert-butylioksikarbonyyli-ryhmä, niin tert-butyli-ryhmä voidaan myös lohkaista käsittelemällä hapolla kuten trifluorietikkahappo, muurahaishappo, p-tolueenisulfonihappo, rikkihappo, fosforihappo tai polyfosforihappo mahdollisesti inertissä liuottimessa kuten metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni, tolueeni, tetrahydrofuraani tai dioksaani erikoisesti lämpötiloissa välillä

-10°C ja 120°C, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 0 ja 60°C, tai myös termisesti mahdollisesti inertissä liuottimessa kuten metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni, tolueeni, tetrahydrofuraani tai dioksaani ja erikoisesti hapon kuten p-tolueenisulfonihapon, rikkihapon, fosforihapon tai polyfosforihapon katalyyttisen määrän läsnä ollessa erikoisesti käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 40 ja 100°C.

Jos G' kaavan II mukaisessa yhdisteessä on esimerkiksi bentsyylioksidikarbonyyliryhmä, niin bentsyyliiryhmä voidaan lohkaista myös hydrogenolyttisesti hydrauskatalysaattorin kuten Pd/C:n läsnä ollessa sopivassa liuottimessa kuten metanoli, etanoli, etanoli/vesi, jääetikka, etyyliasetaatti, dioksaani tai dime-tyyliformamidi erikoisesti lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, esimerkiksi huoneenlämpötilassa, ja vetypaineessa 0,1 - 1 MPa. Hydrogenolyysissä voivat samanaikaisesti pelkistyä mukana myös muut ryhmät, esimerkiksi nitror ryhmä aminoryhmäksi, tai bentsyylioksidiryhmä hydroksiryhmäksi.

b) Yleisen kaavan I mukaisten bentsimidatsolien valmistamiseksi:

Syklisoidaan yleisen kaavan III mukainen yhdiste



jossa

A - G, R₁, R₂ ja Z₁ - Z₄ ovat jo määritellyt ja Y₁ on aminoryhmä.

Syklisointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, jää-etikka, bentseeni, klooribentseeni, tolueeni, ksyleeni, glykoli, glykolimonometyylietteri, dietyleeniglykolidimetyylietteri, sulfolaan, dimetyyliformamidi, tetraliini tai yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytetyn asylointireagenssin ylimäärässä, esimerkiksi vastaavassa hapossa tai vastaavassa nitriilissä, anhydridissä, happohalogenidiissa, esterissä tai amidissa, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 0 ja 250°C, erikoisesti kuitenkin reaktioseoksen kiehumispisteessä, mahdollisesti kondensointireagenssin kuten fosforioksikloridin, tionyylikloridin, sulfuryylikloridin, rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon, metaanisulfonihapon, suolahapon, fosforihapon, polyfosforihapon, etikkahapoonhydridin läsnä ollessa, tai mahdollisesti myös emäksen kuten kaliumetylaatin tai kalium-terbutylaatin läsnä ollessa. Syklisointi voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta ja/tai kondensointireagenssia.

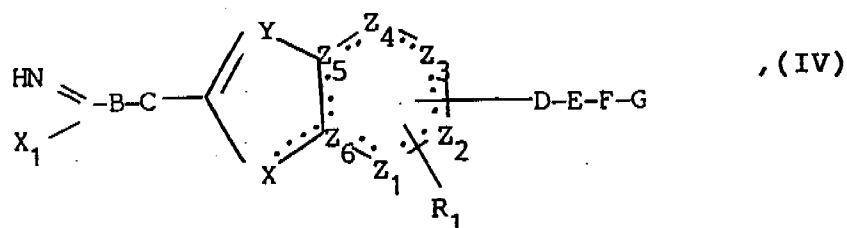
Erityisen edullisesti reaktio suoritetaan kuitenkin sillä tavalla, että yleisen kaavan III mukainen yhdiste valmistetaan reaktioseoksessa asyloimalla vastaavan diaminoyhdisteen, tai vastaavan o-nitroasyyliaminoyhdisteen pelkistyksellä. Nitroryhmän pelkistyksen pysähtyessä hydroksyyliamiinivaiheeseen saadaan seuraavassa syklisoinnissa yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen N-oksidi. Näin saatu N-oksidi voidaan muuttaa seuraavaksi pelkistyksellä vastaavaksi yleisen kaavan I mukainen yhdisteeksi.

Seuraava saadun yleisen kaavan I mukaisen N-oksidin pelkistys suoritetaan erikoisesti liuottimessa kuten vesi, vesi/etanoli, metanoli, jääetikka, etyyliasetaatti tai dimetyyliformamidi vedyllä hydrauskatalysaattorin kuten Raney-nikkelin, platinan tai Pd/C:n läsnä ollessa, metalleilla kuten rauta, tina tai sinkki happojen kuten etikkahapon, suolahapon tai rikkihapon läsnä ollessa, suoloilla kuten rauta(II)sulfaatti, tina(II)klo-

ridi tai natriumditioniitti, kolmenarvoisen fosforin johdannaisilla kuten trifenyylifosfiini, trietyylifosfiitti tai fosforitrikloridi, tai hydratsiinilla Raney-nikkelin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, erikoisesti kuitenkin huoneenlämpötilassa.

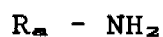
c) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on mahdollisesti alkyyliryhmällä substituoitu amidinoryhmä:

Mahdollisesti reaktioseoksessa muodostunut yleisen kaavan IV mukainen yhdiste



jossa

B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y ovat jo määritellyt ja X₁ on alkoksi- tai aralkoksiryhmä kuten metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, isopropoksi- tai bentsyylioksiryhmä tai alkyylitio- tai aralkyyliitioriryhmä kuten metyyliitio-, etyyliitio-, n-propyyliitio- tai bentsyyliitioriryhmä tai aminoryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen amiinin kanssa



V

jossa

R_a on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai niiden happoadditiosuolojen kanssa.

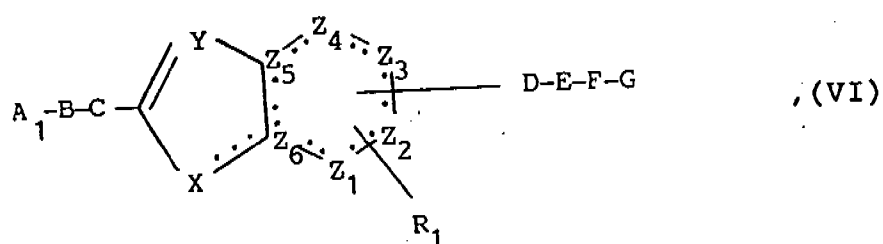
Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metanoli, etanoli, n-propanoli, vesi, metanoli/vesi, tetrahyd-

rofuraani tai dioksaani lämpötiloissa välillä 0 ja 150°C, erikoisesti lämpötiloissa välillä 20 ja 120°C, vastaavalla vapaalla amiinilla tai vastaavalla happoadditiosuolalla kuten esimerkiksi ammoniumkarbonaatilla tai ammoniumasetaatilla.

Yleisen kaavan IV mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi vastaavan nitriilin reaktio vastaavan alkoholin kuten metanolin, etanolin, n-propanolin, isopropanolin tai bentsyylialkoholin kanssa hapon kuten suolahapon läsnä ollessa tai vastaavan alkoholaatin kuten natriummetylaatin tai natriumetylaatin läsnä ollessa tai vastaavan amidin reaktiolla trialkyylioksoniumsuo-
lan kuten trietyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa liuottimessa kuten metyleenikloridi, tetrahydrofuraani tai dioksaani lämpötiloissa välillä -10 ja 50°C, erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä 0 ja 20°C, tai vastaavan nitriilin reaktiolla rikkivedyn kanssa tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten pyridiini tai dimetyyliformamidi ja emäksen kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa ja seuraavalla muodostuneen tioamidin alkyloinnilla vastaavalla alkyyli- tai aralkyylihalogenidilla.

d) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on aminoalkyyli-ryhmä:

Pelkistetään yleisen kaavan VI mukainen yhdiste



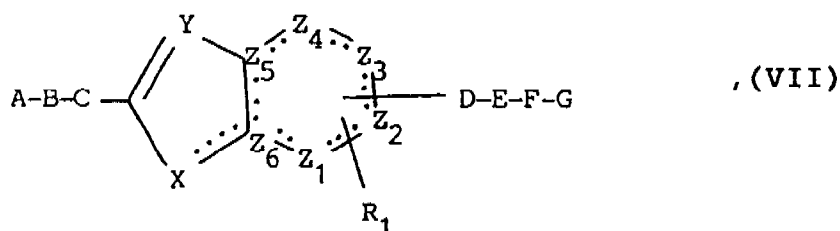
jossa

B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y ovat jo määritellyt ja A₁ on syaani- tai syaani-alkyyli-ryhmä.

Pelkistys suoritetaan erikoisesti sopivassa liuottimessa kuten metanoli, metanoli/vesi, metanoli/ammoniakki, metanoli/vesi/-ammoniakki, metanoli/suolahappo, etanoli, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyyliformamidi tai jääetikka katalyyttisesti aktivoidun vedyn läsnä ollessa, esimerkiksi vedyllä Raney-nikkelin, platinan tai Pd/C:n läsnä ollessa, tai metallihydridin kuten natriumborohydridin, litiumborohydridin tai litiumaluminiumhydridin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, erikoisesti lämpötiloissa välillä 20 ja 80°C.

e) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät sulfinyyli- tai sulfonyyli-ryhmän, joka ei ole liittynyt typpiin:

Hapetetaan yleisen kaavan VII mukainen yhdiste



jossa

A - G, R_1 , $Z_1 - Z_5$, X ja Y ovat siinä suhteessa edellä määritellyt, että vähintään yksi ryhmistä R_1 , B, C, E, G tai X sisältää sulfinyyli- tai sulfinyyli-ryhmän, joka ei ole liittynyt typpiin.

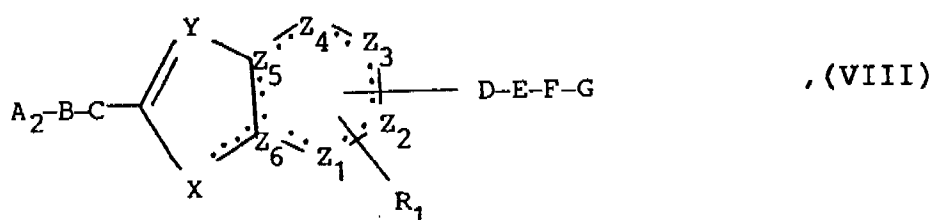
Hapetus suoritetaan erikoisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi vedessä, vesi/pyridiinissä, asetonissa, metyleenikloridissa, jääetikassa, jääetikka/asetanhydridissä, laimennetussa rikkihapossa tai trifluorietikkahapossa, kulloinkin käytetyn hapetusreagenssin mukaan tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -80 ja 100°C.

Vastaavan, yleisen kaavan I mukaisen S-oksidiyhdisteen valmistamiseksi hapetus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti käytetyn hapetusreagenssin ekvivalentilla, esimerkiksi vetyperoksidilla jääetikassa, trifluorietikkahapossa tai muurahaishapossa 0 - 20 °C:ssa tai asetonissa 0 - 60°C:ssa, perhapolla kuten Permuurahaishapolla jääetikassa tai trifluorietikkahapossa 0 - 50 °C:ssa tai m-klooriperbentsoehapolla metyleenikloridissa tai kloroformissa -20 - 60°C:ssa, natriummetaperjodaatilla vesipitoisessa metanolissa tai etanolissa -15 - 25°C:ssa, bromilla jääetikassa tai vesipitoisessa etikkahapossa mahdollisesti heikon emäksen kuten natriumasetaatin läsnä ollessa, N-bromisukkinimidillä etanolissa, tert-butyylhypokloriitikka metanolissa -80 - -30°C:ssa, jodibentsodikloridilla vesipitoisessa pyridiinissä 0 - 50°C:ssa, typpihapolla jääetikassa 0 - 20 °C:ssa, kromihapolla jääetikassa tai asetonissa 0 - 20°C:ssa ja sulfuryylikloridilla metyleenikloridissa -70°C:ssa, tällöin saatu tioetteri/kloori-kompleksi hydrolysoidaan tarkoituksenmukaisesti vesipitoisella etanolilla.

Yleisen kaavan I mukaisen S,S-dioksidiyhdisteen valmistamiseksi hapetus suoritetaan lähtien vastaavasta alkyylisulfinyyliyhdisteestä tarkoituksenmukaisesti yhdellä tai usealla ekvivalentilla käytettyä hapetusreagenssia tai lähtien vastaavasta alkyylisulfenyyliyhdisteestä tarkoituksenmukaisesti kahdella tai useammalla ekvivalentilla käytettyä hapetusreagenssia, esimerkiksi vetyperoksidilla jääetikka/asetanhydridissä, trifluorietikkahapossa tai muurahaishapossa 20 - 100°C:ssa tai asetonissa 0 - 60°C:ssa, perhapolla kuten permuurahaishapolla tai m-klooriperbentsoehapolla jääetikassa, trifluorietikkahapossa, metyleenikloridissa tai kloroformissa lämpötiloissa välillä 0 ja 60°C, typpihapolla jääetikassa 0 - 20°C:ssa, kromihapolla tai kaliumpermanganaatilla jääetikassa, vesi/rikkihapossa tai asetonissa 0 - 20°C:ssa.

f) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, joka on substituoitu alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, arylimetoksi-karbonyyli-, aryylietoksikarbonyyli-, aryylioksikarbonyyli-, alkyylisikarbonyyli-, aralkyyli- tai aryyli-ryhmällä:

Yleisen kaavan VIII mukainen yhdiste



jossa

B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y ovat jo määritellyt ja A₂ on amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

R_b on alkoksiryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, arylimetoksi-, aryylietoksi-, aryylioksi-, alkyyli-, aralkyyli- tai aryyli-ryhmä ja

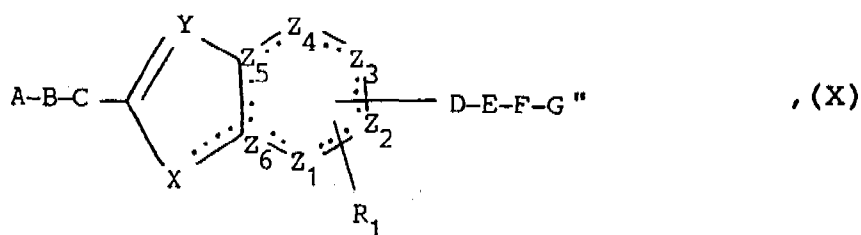
X₂ on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi, esimerkiksi kloori- tai bromiatomi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten tetrahydrofuraani, metyleenikloridi, kloroformi tai dimetyyli-formamidi tarkoituksenmukaisesti emäksen kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai natriumhydroksidin läsnä ollessa tai tertiäärin orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin, N-etyy-

lidi-isopropyyliamiinin, N-metyylimorfoliinin tai pyridiinin läsnä ollessa, jotka voivat toimia samanaikaisesti liuottimena, lämpötiloissa välillä -30 ja 100°C , erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10 ja 80°C .

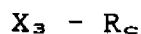
g) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa G on ei ryhmän E heteroatomiin liittynyt karbonyyliryhmä, joka on substituoitu kinnamyylisiryhmällä; tai C_{1-5} -alkoksisiryhmällä, jossa C_{1-5} -alkoksisiryhmä voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä tai C_{1-3} -alkoksisiryhmä 1-, 2- tai 3-asemassa naftyyli-ryhmällä, C_{5-6} -sykloalkyyli-ryhmällä, pyridyyli-ryhmällä tai 2- tai 3-asemaan pyrrolidin-2-on-1-yyli-ryhmällä; sykloalkoksisiryhmällä, jossa on 5 - 8 hiiliatomia; indanyylioksi-, 1,2,3,4-tetrahydronaftylioksi-, bisykloheptyylioksi- tai bisykloheptyylimetoksiryhmällä; alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia alkanoyyli-oksassa; alkoksikarbonyylimetoksiryhmällä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia alkyyli-oksassa; tai sykloalkoksikarbonyylimetoksiryhmällä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia sykloalkyyli-oksassa, joissa metoksiosa voi kulloinkin olla substituoitu alkyyli-ryhmällä:

Yleisen kaavan X mukainen yhdiste



jossa

A - F, R_1 , $\text{Z}_1 - \text{Z}_6$, X ja Y ovat jo määritellyt ja G'' on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XI mukaisen alkoholin kanssa



XI

jossa

X_3 on hydroksiryhmä tai nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomi, ja R_6 on kinnamyyliryhmä; tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, jossa C_{1-5} -alkyyliryhmä voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä tai C_{1-3} -alkyyliryhmä 1-, 2- tai 3-asemaan naftyyli-ryhmällä, C_{5-6} -sykloalkyyliryhmällä, pyridyyli-ryhmällä tai 2- tai 3-asemaan pyrrolidin-2-on-1-yyli-ryhmällä, sykloalkyyliryhmä, jossa on 5 - 8 hiiliatomia, indanyyli-, 1,2,3,4-tetrahydronaftyli-, bisykloheptyyli- tai bisykloheptyylimetyyli-ryhmä, alkanoyylioksimetyyli-ryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia alkanoyylioksassa, alkoksikarbonyylioksimetyyli-ryhmä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia alkylioksassa, tai sykloalkoksikarbonyylioksimetyyli-ryhmä, jossa on sykloalkylioksassa 5 tai 6 hiiliatomia, joissa metyyliosa voi kulloinkin olla substituoitu alkyyliryhmällä.

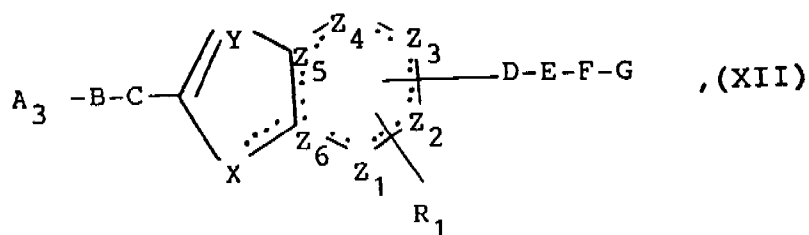
Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten metyleenikloridi, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, tolueeni, klooribentseeni, tetrahydrofuraani, tolueeni/tetrahydrofuraani tai dioksaani mahdollisesti hapon kuten suolahapon läsnä ollessa tai vettä poistavan aineen läsnä ollessa, esimerkiksi kloorimuuraishaishappoisobutyylimesterin, tionyylikloridin, trimetyylikloorisilaanin, titaanitetra-kloridin, suolahapon, rikkihapon, metaanisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, fosforitrikloridin, fosforipentoksidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/N-hydroksisukkinimidin tai 1-hydroksibentstriaatso-lin, N,N'-karbonyylidi-imidatsolin tai N,N'-tionyyliidi-imidat-solin tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridin läsnä ollessa tai emäksen kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, nat-riumhydroksidin, trietyyliamiinin, N-etyyliidi-isopropyliamiin-nin, N-metyylimorfoliinin, pyridiinin tai 4-dimetyyliaminopyri-diinin läsnä ollessa tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa vä-lillä 0 ja 150°C, erikoisesti lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C.

Jos X_3 on nukleofiilinen poistuva ryhmä, niin reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metyleenikloridi, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyylisulfoksidi tai dimetyyliformamidi mahdollisesti reaktion nopeuttajan kuten natrium- tai kaliumjodidin läsnä ollessa ja erikoisesti emäksen kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai natriumhydroksidin läsnä ollessa tai tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten N-etyylidi-isopropyyliamiinin tai N-metyylimorfoliinin läsnä ollessa, jotka voivat samanaikaisesti toimia myös liuottimena, tai mahdollisesti hopeakarbonaatin tai hopeaoksidin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä -30 ja 100°C , erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10 ja 80°C .

Jos X_3 on hydroksiryhmä, niin esteröinti suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten metyleenikloridi, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, tolueeni, klooribentseeni, tetrahydrofuraani, tolueeni/tetrahydrofuraani tai dioksaani mahdollisesti hapon kuten suolahapon läsnä ollessa tai vettä poistavan aineen läsnä ollessa, esimerkiksi kloorimuuraishaishappoisobutyyliesterin, tionyylikloridin, trimetyylikloorisilaanin, titaanitetra-kloridin, suolahapon, rikkihapon, metaanisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, fosforitrikloridin, fosforipentoksidin, N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/N-hydroksisukkinimidin tai 1-hydroksibentstriatsolin, N,N'-karbonyylidi-imidatsolin tai N,N'-tionyyliidi-imidatsolin tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä -30 ja 100°C , erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10 ja 60°C .

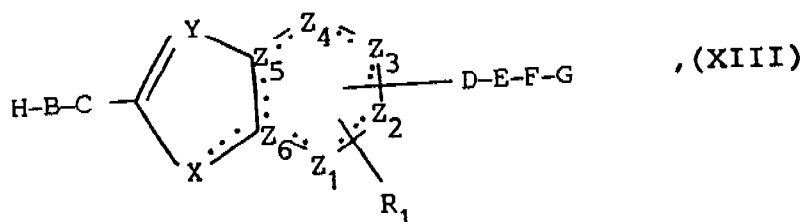
h) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on guanidinoalkyyli-ryhmä tai amidinoryhmä, joka on liittynyt syklisten iminoryhmän typpi-atomiin:

Yleisen kaavan XII mukainen yhdiste



jossa

B - G, R, Z₁ - Z₆, X ja Y ovat jo määritellyt ja A₃ on aminoalkyyli-ryhmä, tai yleisen kaavan XIII mukainen yhdiste



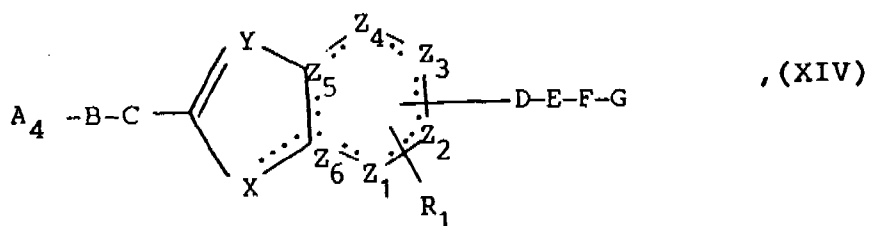
jossa

B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y ovat siinä suhteessa edellä määritellyt, että ryhmä B sisältää syklisen iminoryhmän, saatetaan reagoimaan S-alkyyli-isotioureaan kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten dimetyyliformamidi ja erikoisesti emäksen kuten natriumkarbonaatin läsnä ollessa korotetuissa lämpötiloissa, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 80 ja 120°C.

i) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on aromaattiseen renkaaseen liittynyt guanidinoryhmä:

Yleisen kaavan XIV mukainen yhdiste



jossa

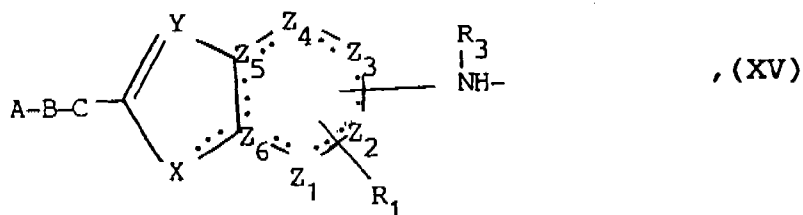
B - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y ovat siinä suhteessa edellä määritellyt, että B on aromaattinen tai heteroaromaattinen rengas, ja

A_4 on aminoryhmä, saatetaan reagoimaan syaaniamidin tai sen happoadditiosuolan kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten dioksaani, dioksaani/vesi tai tetrahydrofuraani erikoisesti lämpötiloissa välillä 60 ja 120°C, esimerkiksi reaktioseoksen kiehumispisteessä.

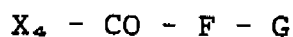
j) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa D on sidos ja E on $-NR_3-CO-$ ryhmä:

Yleisen kaavan XV mukainen yhdiste



jossa

A - C, R_1 , R_3 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y ovat jo määritellyt, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XVI mukaisen yhdisteen kanssa



XVI

jossa

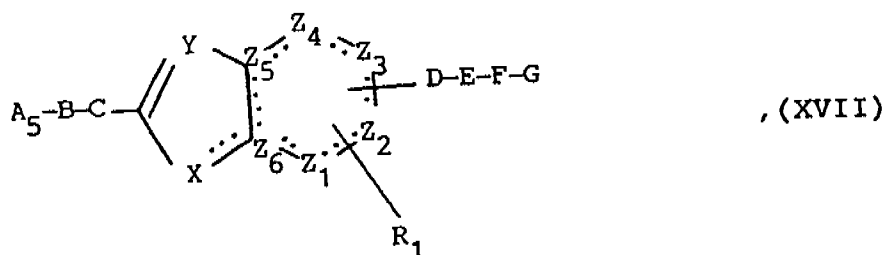
F ja G ovat jo määritellyt ja

X₄ on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten hydroksi- tai alkoksiryhmä tai halogeeniatomi, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomi tai metoksi- tai etoksiryhmä, tai niiden reaktiokykyisten johdannaisten kanssa.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueeni, asetonitriili tai dimetyyliformamidi, mahdollisesti happoa aktivoivan aineen tai vettä poistavan aineen läsnä ollessa, esimerkiksi kloorimuurahaishappoetyyliesterin, tionyylikloridin, fosforitrikloridin, fosforipentoksidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/N-hydroksisukkinimidin, N,N'-karbonyylidi-imidatsolin tai N,N'-tionyyliidi-imidatsolin tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridin läsnä ollessa, mahdollisesti epäorgaanisen emäksen kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin, pyridiinin tai 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnä ollessa, jotka voivat samanaikaisesti toimia liuottimena, lämpötiloissa välillä -25 ja 150°C, erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumispiste. Asylointi suoritetaan kuitenkin edellä kuvatulla tavalla erikoisesti vastavalla happohalogenidilla tai happoanhydridillä, jolloin tämä voidaan suorittaa myös ilman liuotinta.

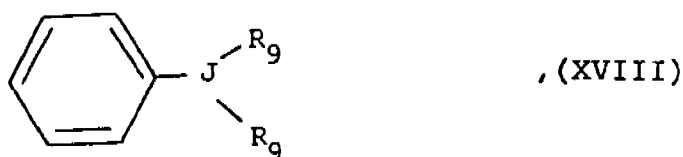
k) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on amino- tai aminoalkyyli-ryhmä:

Yleisen kaavan XVII mukainen yhdiste



jossa

R_1 , B - G, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ ovat jo määritellyt ja A_5 on H_2N-CO- T-ryhmä, jossa T on sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XVIII mukaisen fenyylijodi(III)yhdisteen kanssa



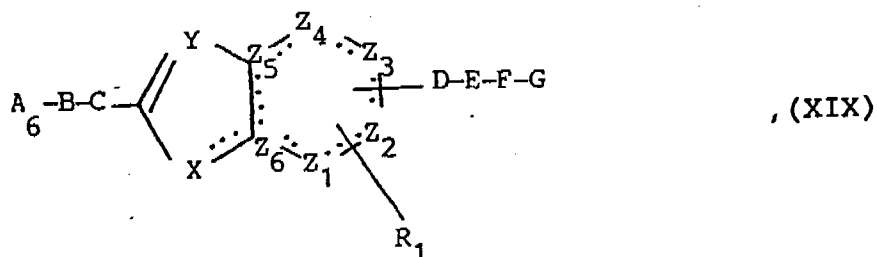
jossa

R_9 on kulloinkin orgaanisen karboksyylihapon asyyliiryhmä, kuten asetoksi- tai trifluoriasetoksiryhmä.

Reaktio suoritetaan erikoisesti vesipohjaisessa liuottimessa kuten vedessä tai vesi/asetonitriilissä lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, erikoisesti kuitenkin huoneenlämpötilassa.

1) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on aminoalkyyliiryhmä, jossa aminoryhmä ei ole liittynyt kvaternääriseen hiiliatomiin, tai aminoryhmä, joka on liittynyt ryhmän B tai C CH- tai CH_2 -ryhmään:

Pelkistetään yleisen kaavan XIX mukainen yhdiste



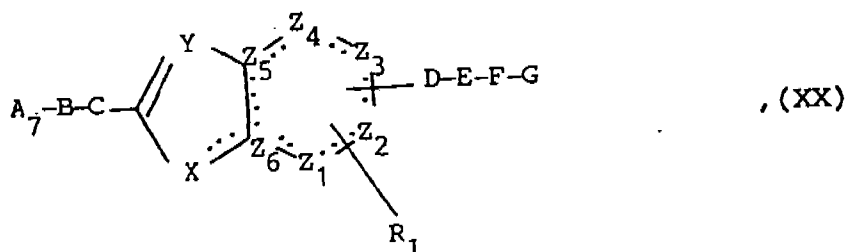
jossa

R_1 , B - G, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ ovat jo määritellyt ja A_6 on hydroksi-imino- tai hydroksi-iminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

Pelkistys suoritetaan erikoisesti sopivassa liuottimessa kuten metanoli, metanoli/vesi, metanoli/vesi/ammoniakki, etanoli, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetyyliformamidi, lisäksi mahdollisesti happoa kuten suolahappoa katalyyttisesti aktivoituneen vedyn läsnä ollessa, esimerkiksi vedyllä Raney-nikkelin, platinan tai Pd/C:n läsnä ollessa, lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, erikoisesti lämpötiloissa välillä 20 ja 80°C.

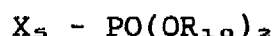
m) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa A on amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, joka on substituoitu dialkyyli- fosforyyli-ryhmällä, jossa on kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa:

Yleisen kaavan XX mukainen yhdiste



jossa

R_1 , B - G, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ ovat jo määritellyt ja A_7 on aminoryhmä, suoraketjuinen tai haaroitunut aminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliosassa, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XXI mukaisen yhdisteen kanssa



XXI

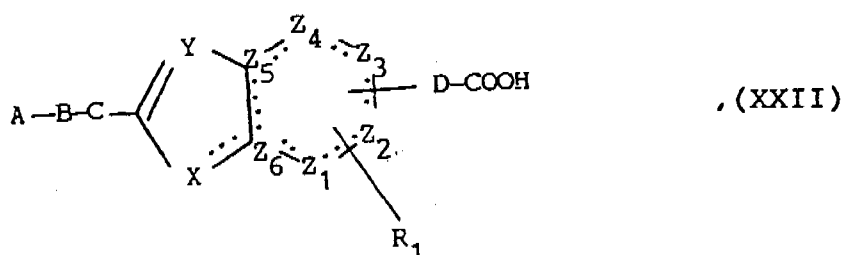
jossa

R_{10} on alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja X_5 on nukleofiilinen poistuva ryhmä kuten syaaniryhmä, kloori- tai bromiatomi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten dimetyyli-formamidi lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, erikoi- sesti lämpötiloissa välillä 15 ja 50°C.

n) Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa E on $-CO-NR_3$ -ryhmä:

Yleisen kaavan XXII mukainen yhdiste



jossa

A - D, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ ovat jo määritellyt, saatetaan reagoi- maan yleisen kaavan XXIII mukaisen yhdisteen kanssa



XXIII

jossa

F, G ja R₃ ovat jo määritellyt.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueeni, asetonitriili tai dimetyyliformamidi, mahdollisesti happoa aktivoivan aineen tai vettä poistavan aineen läsnä ollessa, esimerkiksi kloorimuurahaishappoetyyliesterin, tionyylikloridin, fosforitrikloridin, fosforipentoksidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/N-hydroksisukkinimidin, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi/1-hydroksibentstriatsolin, 2-(1H-bentstriatsol-1-yyli)-1,1,3,3-tetrametyyliuroniumtetrafluoroboraatin, N,N'-karbonyylidi-imidatsolin tai N,N'-tionyyliidi-imidatsolin tai trifenyylifosfiini/hiilitetrakloridin läsnä ollessa, mahdollisesti epäorgaanisen emäksen kuten natriumkarbonaatin tai tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin, N-metyylimorfoliinin, pyridiinin tai 4-dimetyyliamino-pyridiinin läsnä ollessa, jotka voivat toimia samanaikaisesti liuottimena, lämpötiloissa välillä -25 ja 150°C, erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä -10°C ja käytetyn liuottimen kiehumispiste.

Jos keksinnön mukaisesti saadaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on joku jo mainituista amino- tai aminoalkyyli-ryhmistä, niin tämä voidaan muuttaa alkyloimalla vastaavaksi yleisen kaavan I mukaiseksi alkyyliamino- tai dialkyyliaminoyhdisteeksi.

Myöhempi alkylointi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa kuten metyleenikloridi, dimetyyli-formamidi, dimetyylisulfoksidi, tolueeni, klooribentseeni, tetrahydrofuraani, tolueeni/tetrahydrofuraani tai dioksaani mahdollisesti emäksen kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumtertbutylaatin tai N-etyyliidi-isopro-

pyyliamiinin läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 150°C, erikoisesti lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C.

Edellä kuvatuissa reaktioissa voidaan mahdollisesti läsnä olevat reaktiiviset ryhmät kuten hydroksi-, karboksi-, fosfono-, amino-, alkyylimino- tai iminoryhmät suojata reaktion aikana tavallisilla suojaryhmillä, jotka voidaan reaktion jälkeen lohkaista jälleen pois.

Esimerkiksi suojaryhmänä hydroksiryhmää varten kyseeseen trimetyylisilyyli-, asetyyli-, bentsoyyli-, tert-butyli-, trityyli-, bentsyyli- tai tetrahydropyranyyliryhmä, suojaryhmänä karboksyyli-ryhmää varten trimetyylisilyyli-, metyyli-, etyyli-, tert-butyli-, bentsyyli- tai tetrahydropyranyyliryhmä, suojaryhmänä fosfonoryhmää varten trimetyylisilyyli-, metyyli-, etyyli- tai bentsyyli-ryhmä ja suojaryhmänä amino-, alkyylimino- tai iminoryhmää varten asetyyli-, trifluoriasetyyli-, bentsoyyli-, etoksikarbonyyli-, tert-butoksikarbonyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, bentsyyli-, metoksibentsyyli- tai 2,4-dimetoksibentsyyli-ryhmä, ja aminoryhmää varten lisäksi ftalyyliryhmä.

Käytetyn suojaryhmän mahdollisesti seuraava lohkaistu tapahtuu esimerkiksi hydrolyyttisesti vesipohjaisessa liuottimessa, esimerkiksi vedessä, isopropanoli/vedessä, tetrahydrofuraani/-vedessä tai dioksaani/vedessä hapon kuten trifluorietikkahapon, suolahapon, bromivetyhapon tai rikkihapon läsnä ollessa tai alkaliemäksen kuten litiumhydroksidin, natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnä ollessa, tai eetterinlohkaisulla, esimerkiksi joditrimetyylisilaanin läsnä ollessa, lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, erikoisesti lämpötiloissa välillä 10 ja 50°C.

Bentsyyli-, metoksibentsyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmän lohkaaisu tapahtuu kuitenkin esimerkiksi hydrogenolyttisesti, esimerkiksi vedyllä katalysaattorin kuten Pd/C:n läsnä ollessa liuottimessa kuten metanoli, etanoli, dioksaani, etyyliasetaatti tai jääetikka mahdollisesti lisäten happoa kuten suolahappoa lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, erikoisesti kuitenkin huoneenlämpötilassa, ja vetypaineessa 100 - 700 kPa, erikoisesti kuitenkin 300 - 500 kPa.

Metoksibentsyyliiryhmän lohkaaisu voi tapahtua myös hapetusreaktiossien kuten Cer(IV)ammoniumnitraatin läsnä ollessa liuottimessa kuten metyleenikloridi, asetonitriili tai asetonitriili/vesi lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C, erikoisesti kuitenkin huoneenlämpötilassa.

2,4-dimetoksibentsyyliiryhmän lohkaaisu tapahtuu kuitenkin erikoisesti trifluorietikkahapossa anisolin läsnä ollessa.

Vain yhden alkyyliryhmistä lohkaaisu O,O'-dialkyylifosfonoryhmästä tapahtuu esimerkiksi natriumjodidilla liuottimessa kuten asetoni, etyyli-metyyli-asetoni, asetonitriili tai dimetyyli-formamidi lämpötiloissa välillä 40 ja 150°C, erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä 60 ja 100°C.

Molempien alkyyliryhmien lohkaaisu O,O'-dialkyylifosfonoryhmästä tapahtuu esimerkiksi joditrimetyylisilaanilla, bromitrimetyylisilaanilla tai klooritrimetyylisilaani/natriumjodidilla liuottimessa kuten etyleenikloridi, kloroformi tai asetonitriili lämpötiloissa välillä 0°C ja reaktioseoksen kiehumispiste, erikoisesti kuitenkin lämpötiloissa välillä 20 ja 60°C.

Tert-butyli- tai tert-butylioksikarbonyyliryhmän lohkaaisu tapahtuu erikoisesti käsittelemällä hapolla kuten trifluorietikkahappo tai suolahappo mahdollisesti käyttämällä liuotinta kuten metyleenikloridi, dioksaani, etyyliasetaatti tai eetteri.

Ftalyyliryhmän lohkaus tapahtuu erikoisesti hydratsiinin tai primäärisen amiinin kuten metyyliamiinin, etyyliamiinin tai n-butyliamiinin läsnä ollessa liuottimessa kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, tolueeni/vesi tai dioksaani lämpötiloissa välillä 20 ja 50°C.

Lisäksi voidaan saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, kuten jo mainittiin, erottaa enantiomeereikseen ja/tai diastereomeereikseen. Niin voidaan esimerkiksi cis-/trans-seokset erottaa cis- ja trans-isomeereikseen, ja yhdisteet, jotka sisältävät vähintään yhden optisesti aktiivisen hiiliatomin, voidaan erottaa enantiomeereikseen.

Niin voidaan esimerkiksi saadut cis-/trans-seokset erottaa kromatografialla cis- ja trans-isomeereikseen, saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka esiintyvät rasemaatteina, erottaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä (katso Allinger N. L. ja Eliel E. L. teoksessa "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) optisesti antipodeikseen, ja yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät vähintään 2 asymmetristä hiiliatomia, voidaan erottaa fysikaalis-kemiallisten erojensa perusteella sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kromatografialla ja/tai fraktioivalla kiteytyksellä diastereomeereikseen, jotka, mikäli ne ovat raseemisessa muodossa, voidaan seuraavaksi erottaa edellä kuvatulla tavalla enantiomeereiksi.

Enantiomeerien erotus tapahtuu erikoisesti kolonnierotuksella kiraalisilla faaseilla tai uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta tai saattamalla reagoimaan raseemisen yhdisteen kanssa suoloja tai johdannaisia kuten esimerkiksi estereitä tai amideja muodostavan optisesti aktiivisen aineen, erityisesti happojen ja niiden aktivoitujen johdannaisten tai

alkoholien kanssa, ja erottamalla tällä tavalla saadun diastereomeerisen suolaseoksen tai johdannaisen, esimerkiksi erilais-^{ten} liukoisuuksien perusteella, jolloin puhtaista diastereomeeristä suoloista tai johdannaisista voidaan vapauttaa vapaat antipodit sopivan aineen vaikutuksella. Erityisen käyttökelpoisia optisesti aktiivisia happoja ovat esimerkiksi viinihapon tai dibentsoyyliviinihapon, di-o-tolyyliiviinihapon, omenahapon, mantelihapon, kamferisulfonihapon, glutamiinihapon, asparagiinihapon tai kiinahapon D- ja L-muodot. Optisesti aktiivisena alkoholina tulee kyseeseen esimerkiksi (+)- tai (-)-mentoli, ja optisesti aktiivisena asyyliiryhmänä amideissa esimerkiksi (+)- tai (-)-mentyylioksikarbonyyli.

Edelleen saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa suoloikseen, erityisesti farmaseuttiseen käyttöön fysiologisesti hyväksyttäväksi suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Happoina tulevat tätä varten kyseeseen esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, fumaarihappo, meripihkahappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo tai maleiinihappo.

Lisäksi näin saadut uudet kaavan I mukaiset yhdisteet, mikäli nämä sisältävät karboksyyliiryhmän, muuttaa toivottaessa seuraavaksi additiosuoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa, erityisesti farmaseuttiseen käyttöön fysiologisesti hyväksyttäväksi additiosuoloikseen. Emäksinä tulevat tällöin kyseeseen esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, ammoniakki, sykloheksyyliamiini, etanoliamiini, dietanoliamiini ja trietanoliamiini.

Lähtöaineina käytetyt yhdisteet ovat osaksi kirjallisuuden tuntemia, tai ne saadaan kirjallisuuden tuntemilla menetelmillä kuten ne kuvataan esimerkeissä I - XXIII.

Kuten jo mainittiin, on uusilla yleisen kaavan I mukaisilla kondensoiduilla 5-jäsenisillä heterosykleillä ja niiden additiosuoloilla, erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttävillä additiosuoloilla epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa arvokkaita ominaisuuksia. Näin uusilla yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa A sisältää mahdollisesti typpeen substituoitua amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmän tai mahdollisesti in vivo mahdollisesti typpeen substituoitua amino-, amidino- tai guanidinoryhmäksi muutettavissa olevan ryhmän, esimerkiksi alkoksikarbonyyli-, alkenyylioksikarbonyyli-, aralkoksikarbonyyli-, alkyylisikarbonyyli-, aryyli-karbonyyli-, aryylioksikarbonyyli-, alkanoyylioksikarbonyyli-, sykloalkanoyylioksikarbonyyli-, aralkanoyylioksikarbonyyli-, aryylioksikarbonyyli-, fosfono-, dialkyylifosforyyli- tai O-alkyyli-fosfonoryhmällä typpeen substituoitua amino-, aminoalkyyli-, amidino-, guanidino- tai guanidinoalkyyli-ryhmän, tai B on typiatomiin mahdollisesti alkyloitu syklinen iminoryhmä ja -D-E-F sisältää karboksyyli-, sulfo-, fosfono-, O-alkyyli-fosfono- tai 5-tetratsolyyli-ryhmän tai in vivo karboksyyli-, sulfo-, fosfono-, O-alkyyli-fosfono- tai tetratsolyyli-ryhmiksi muutettavissa olevia ryhmiä, esimerkiksi alkoksi-, aralkoksi-, aralkenylioksi-, sykloalkyylialkoksi-, heteroaryylialkoksi-, pyrrolidin-2-on-1-yylialkoksi-, morfolinoalkoksi-, tiomorfolinoalkoksi-, 1-oksidotiomorfolinoalkoksi-, sykloalkoksi-, bentosykloalkoksi-, bisykloalkoksi-, bisykloalkyylialkoksi-, alkanoyylioksikarbonyyli-, sykloalkyylialkanoyylioksikarbonyyli-, alkoksikarbonyylioksikarbonyyli-, aroyylioksikarbonyyli-, aralkanoyylioksikarbonyyli-, aryylioksikarbonyylioksikarbonyyli- tai aralkoksikarbonyylioksikarbonyyli-ryhmällä substituoituja karbonyyli-ryhmiä, arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, tulehdusta estävien ja luun haurastumista estävän vaikutuksen ohella erityisesti antitromboottisia, aggregoitumista estäviä ja kasvainta tai etäispesäkettä estäviä vaikutuksia.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa A on syaaniryhmä, ovat arvokkaita välituotteita vastaavien, yleisen kaavan I mukaisten aminometyyli- ja amidinoyhdisteiden valmistuksessa.

Esimerkiksi tutkittiin yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden biologiset vaikutukset seuraavasti:

1. Fibrinogeenin sitoutuminen ihmisen verihiutaleisiin

Kyynärtaipeen laskimon lävistyksellä saatu veri tehdään koaguloitumattomaksi trinatiumpsitraatilla (loppukonsentraatio: 13 mM) ja sentrifugoidaan 10 min 170 *g:llä. Päällä oleva verihiutakerikas plasma lisätään Sepharose 2B-kolonnille (Pharmacia) ja eluoidaan liuoksella, jossa on 90 mM keitto-suolaa, 14 mM trinatiumpsitraattia, 5 mM glukosia ja 50 mM tris(hydroksimetyyli)aminometaania, säädettyinä pH-arvoon 7,4. Ennen plasmaproteiineja ilmaantuvia geelisuodatettuja verihiutaleita (GFP) käytetään sitoutumiskokeisiin.

50 µl 60 mM kalsiumkloridiliuosta, 50 µl 0,6 mM adensiinidifosfaattiliuosta, 100 µl yhdisteen liuosta tai liuotinta ja 50 µl fibrinogeeniliuosta (sisältäen 3 µg ¹²⁵I-fibrinogeeniä) lisätään 750 µl:aan GFP:tä ja inkuboidaan 20 min huoneenlämpötilassa. Ei-spesifinen sitoutuminen määritetään, kun läsnä on 3 mg/ml kylmää fibrinogeeniä.

900 µl inkubaattiaspipetoidaan varovasti 250 µl:lle silikoniöljyä (AP 38: AR 20, 1:2 tilavuus/tilavuus, Wacker Chemie) Eppendorf-putkissa ja sentrifugoidaan 2 min 10 000 *g:llä. Vesipitoinen päällä oleva kerros ja osa öljystä imetään pois, verihiutalepelletin sisältävä putken kärki leikataan pois ja määritetään sitoutuneen fibrinogeenin määrä gammalaskurissa. Konsentraatiosarjasta saadaan selville aineen konsentraatio, joka estää fibrinogeenin sitoutumisen 50-%:sesti ja ilmoitetaan IC₅₀-arvona.

2. Antitromboottinen vaikutus

Metodiikka

Verihiutaleiden aggregoituminen mitataan terveiden koehenkilöiden verihiutalerikkaassa plasmassa menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Born ja Cross (J. Physiol. 170 (1964) 397). Hyytymisen estämiseksi vereen sekoitetaan 3,14-% natriumsitraattia tilavuussuhteessa 1:10.

Kollageenin indusoima aggregoituminen

Vesihiutalesuspension optisen tiheyden alenemisen kulkua mitataan aggregoitumisen käynnistävän aineen lisäämisen jälkeen fotometrisesti ja merkitään muistiin. Tiheyskäyrän kulmakertomesta ratkaistaan aggregoitumisnopeus. Käyrän pistettä, jossa esiintyy suurin valon läpäisevyys, käytetään "optisen tiheyden" laskemiseen.

Kollageenimäärä valitaan mahdollisimman vähäiseksi, mutta kuitenkin niin, että tulokseksi saadaan irreversiibelisti etenevä reaktiokäyrä. Käytetään kaupallista kollageeniä yhtiöstä Hormonchemie, München.

Ennen kollageenin lisäämistä plasmaa inkuboidaan kulloinkin 10 min yhdisteen kanssa 37°C:ssa.

Saaduista mittausluvuista määritetään graafisesti EC_{50} , joka liittyy 50-% "optisen tiheyden" muutokseen aggregoitumisen eston mielessä.

Saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Yhdiste (Esimerkki no.)	Fibrinogeenin sitoutumistesti IC ₅₀ [μM]	Verihiutaleiden agg- regoitumisen esto EC ₅₀ [μM]
1	33 000	27 000
1(1)	600	6 600
1(2)	720*	3 300
1(3)	37	70
1(62)	38*	
1(73)	49*	160
1(74)	120*	310
1(75)	230*	1 100
1(76)	28	1 150
1(79)	41	80
1(135)	800	7 600
1(136)	30	80
1(137)	1 800*	7 000
1(138)	1 500*	3 600
1(139)	410*	1 500
1(140)	220*	750
1(160)	7,5*	70
3		1 200
3(19)	280*	330
3(48)	7 000*	6 400
3(52)	4 800*	9 500
3(59)	2 000*	3 800
3(119)	4 600*	39 000
3(120)	1 300*	2 000
3(121)	15 000*	13 000
3(122)	4 000*	8 600
3(123)	25 000*	12 000
3(124)	17 000*	2 800
3(125)	2 000	250

Yhdiste (Esimerkki no.)	Fibrinogeenin sitoutumistesti IC ₅₀ [μM]	Verihiutaleiden agg- regoitumisen esto EC ₅₀ [μM]
3(124)	17 000*	2 800
3(125)	2 000	250
3(126)	2 200	9 900
3(130)	14 000	160
3(141)	140	80
5	15 000*	43 000
5(6)	5 500*	18 000
6	4 000	3 700
13	1 700*	5 700
13(3)	1 400*	4 300
13(6)	130*	980
15	28	40
15(1)	2 500*	4 100
17	1 000	3 800
17(1)	700	1 530
17(2)	22*	80
17(3)	170*	430
17(4)	1 900*	>100 000
17(5)	370*	2 130
17(6)	1 800*	30 000
17(7)	5,4*	290
17(8)	47*	350
17(9)	9,5*	1 140
17(10)	26 000	27 000
17(13)	20*	40

* ¹²⁵I-fibrinogeeni korvattiin 3H-(3S,5S)-5-[(4'-amidino-4-bifenyyli)oksimetyyli]-3-karboksimetyyli-2-pyrrolidonilla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyvin hyväksyttäviä, koska esimerkiksi annettaessa kulloinkin 3 hiirelle laskimonsisäi-

sesti 30 mg/kg esimerkin 1(3) yhdistettä yksikään eläin ei kuollut.

Estovaikutuksensa perusteella solu-solu- tai solu-matriisi-vuorovaikutuksiin uudet yleisen kaavan I mukaiset kondensoidut 5-jäseniset tyypiheterosyklit ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät additiosuolat soveltuvat vastustamaan ja estämään sairauksia, joissa esiintyy pienempiä tai suurempia soluaggregaatteja tai solu-matriisi-vuorovaikutuksilla on merkitystä, esimerkiksi vastustettaessa tai estettäessä laskimo- ja valtimoveritulppia, aivo-verisuonisairauksia, keuhkoveritulppia, sydäninfarktia, valtimonkoveutustautia, luun haurastumista ja kasvainten etäispesäkkeenmuodostusta, ja hoidettaessa periytyviä tai myös hankittuja häiriöitä vuorovaikutuksissa solujen kesken tai kiinteiden rakenteiden kanssa. Edelleen nämä soveltuvat oheishoitoon trombolyysissä fibrinolyyteillä tai verisuoni-interventioissa kuten transluminaalisessa verisuonten muovauksessa tai myös hoidettaessa shokkitiloja, psoriasista, diabetesia ja tulehduksia.

Edellä mainittujen sairauksien vastustamiseen ja estämiseen annos on välillä 0,1 μg ja 30 mg/kg kehonpainoa, erikoisesti 1 μg - 15 mg/kg kehonpainoa, jopa 4 annolla päivässä. Tätä varten keksinnön mukaisesti valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kuten tromboksaanireseptoriantagonistien ja tromboksaanisynteesin estäjien tai näiden yhdistelmien, serotoniiniantagonistien, α -reseptoriantagonistien, alkyylinitraattien kuten glyseriinitrinitraatin, fosfodiesteriinin estäjien, prostasykliinin ja sen analogien, fibrinolyyttien kuten tPA:n, prourokinaasin, urokinaasin, streptokinaasin, tai antikoagulanttien kuten hepariinin, dermataanisulfaatin, aktivoituneen proteiini C:n, K-vitamiiniantagonistien, hirudiinin, trombiinin tai muiden aktivoitujen hyytymistekijöiden inhibiittorien kanssa, yhdessä yhden tai usean inertin tavallisen kantaja-aineen ja/tai lai-

mennusaineen kanssa, esimerkiksi maissitärkkelyksen, maitosokerin, ruokosokerin, mikrokiteisen selluloosan, magnesiumstearaatin, polyvinyylipyrrolidonin, sitruunahapon, viinihapon, veden, vesi/etanolin, vesi/glyseriinin, vesi/sorbitolin, vesi/polyetyleeniglykolin, propyleeniglykolin, stearyylialkoholin, karboksimetyyliselluloosan tai rasvapitoisten aineiden kuten kovetettun rasvan tai niiden sopivien seosten kanssa voidaan työstää tavallisiksi galeenisiksi valmisteiksi kuten tabletit, rakeet, kapselit, jauheet, suspensiot, liuokset, suihkeet tai puikkilot.

Seuraavat esimerkit selittävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki I

4-[N-(4-Amidiino-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-[N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-amidi]

Valmistettu esimerkin 3 mukaisesti 4-[4-[N-(4-syaanibentsoyyli)metyyliamino]-3-nitro-bentsoehappo-[N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-amidi]:sta.

R_x-arvo: 0,11 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 7:3).

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 4-[N-(4-Amidiino-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

R_x-arvo: 0,11 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 7:3).

Esimerkki II

4-[N-(4-Syaani-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitro-bentsoehappo-[N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-amidi]

Seokseen, jossa on 3,2 g 4-[N-(4-syaani-bentsoyyli)-metyyli-amino]-3-nitro-bentsoyylikloridia, 1,68 g 4-aminovoihappo-metyyliesteri-hydrokloridia ja 50 ml metyleenikloridia, lisätään sekoittaen 0°C 2,84 g N-etyyli-di-isopropyyliamiinia. Sekoitetaan 64 tuntia, jolloin saavutetaan huoneen lämpötila. Metyleenikloridi haihdutetaan pois ja jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluoointiaine: etikkaesteri/etanoli = 200:1).
Saanto: 3,9 g (100 % teoreettisesta),
R_F-arvo: 0,62 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 4-[N-(4-Syaani-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]
R_F-arvo: 0,75 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(2) 4-[(4-Syaani-fenyyli)-oksimetyylikarbonyyliamino]-3-nitrofenoksi-etikkahappo-etyyliesteri
Käytetään 4-dimetyyliamino-pyridiiniä emäksenä.
Sulamispiste: 151-153°C

(3) 4-[2-(4-Bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamino]-3-(4-syaani-bentsoyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]
Työskennellään pyridiinissä huoneenlämpötilassa.
R_F-arvo: 0,73 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1, kahden kehityksen jälkeen)

(4) 5-(4-Syaani-bentsoyyliamino)-2,4-bis-metyyliaminobentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]
Työskennellään 4-dimetyyliamino-pyridiinillä emäksenä.
Sulamispiste: 208-210°C
R_F-arvo: 0,71 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 9:1:0,1, kolmenkertaisella kehityksellä)

(5) 4-Kloori-2-metoksi-5-nitro-bentsoehappo-[N-(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-amidi]

Keitetään seosta, jossa on 4-kloori-2-metoksi-5-nitrobentsoyyli-kloridia, β-alaniini-metyyliesteri-hydrokloridia ja tolueenia 48 tuntia paluujäähdyttäen.

Sulamispiste: 74-76°C

R_F-arvo: 0,43 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 30:1)

(6) 6-Metyyliamino-5-nitro-nikotiinihappo-[N-(2-karboksi-etyyli)amidi]

Työskennellään 1N natronlipeällä huoneenlämpötilassa, jolloin 6-metyyliamino-5-nitro-nikotiinihappokloridi (valmistettu haposta ja tionyylikloridista) liuotettuna metyleenikloridiin lisätään.

R_F-arvo: 0,47 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(7) 4-Kloori-3-nitro-bentsoehappo-(2-karboksi-pyrrolididi)

Toimitaan kuten kohdassa (6).

R_F-arvo: 0,43 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 8:2:0,1)

(8) 4-Kloori-3-nitro-bentsoehappo-(3-karboksi-piperididi)

Toimitaan kuten kohdassa (6).

Sulamispiste: 211-213°C

R_F-arvo: 0,69 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 8:2:0,1)

Esimerkki III

4-[N-(4-Syaani-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitrobentsoyyli-kloridi

Seosta, jossa on 6,2 g 4-[N-(4-syaani-bentsoyyli)metyyliamino]-3-nitro-bentsoehappoa ja 20 ml tionyylikloridia, kuumennetaan

paluujäähdyttäen niin kauan, kunnes muodostuu kirkas liuos. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan pois tyhjössä ja jäännöstä käytetään edelleen ilman lisäpuhdistusta.

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 4-Kloori-2-metoksi-5-nitro-bentsoyylikloridi
Keitetään 18 tuntia paluujäähdyttäen. Tuotetta käytetään jatkossa ilman puhdistusta.

Esimerkki IV

4-[N-(4-Syaani-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitro-bentsoehappo

Liuotetaan 9,9 g 4-[N-(4-syaani-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-metyyliesteriä kevyesti lämmittäen seoksessa, jossa on 290 ml tetrahydrofuraania ja 290 ml vettä ja lisätään sitten sekoittaen huoneenlämpötilassa 29 ml 1N litiumhydroksidi-liuosta. Sekoitetaan vielä 25 minuuttia, lisätään 29 ml 1N suolahappoa ja tislataan tetrahydrofuraani pois tyhjössä, jolloin tuote osittain saostuu. Jäljelle jäävä vesifaasi säädetään suolahappamaksi ja uutetaan etikkaesterillä, jolloin etikkaesterin haihdutuksen jälkeen saadaan lisäfraktio. Tuote puhdistetaan liuottamalla kuumaan tetrahydrofuraaniin ja saostamalla petrolieetterillä.

Saanto: 7,5 g (79 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 220-222°C

R_f-arvo: 0,22 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

Esimerkki V

4-[N-(4-Syaani-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitro-bentsoehappo-metyyliesteri

Seosta, jossa on 13,1 g 4-metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-

metyyliesteriä, 10,3 g 4-syaani-bentsoyylikloridia ja 75 ml fosforioksidikloridia, sekoitetaan 8 tuntia 100°C. Jäähdytyksen jälkeen lisätään vettä ja uutetaan vesifaasi etikkaesterillä. Etikkaesterifaasi pestään soodaliuoksella ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan pieneen määrään asetonia ja lisätään hitaasti eetteriä. Aluksi saostunut määrä (noin 1,2 g) heitetään pois. Lisäeetterin lisäyksen jälkeen saostuu toivottu aine.

Saanto: 10,2 g (48 % teoreettisesta).

R_x-arvo: 0,54 (silikageeli; etikkaesteri/petrolieetteri = 7:3)

Esimerkki VI

5(6)-Amino-2-(4-syaani-fenyyli)-bentsimidatsoli

4,8 g 2-(4-syaani-fenyyli)-5(6)-nitro-bentsimidatsolia liuotetaan seokseen, jossa on 150 ml etanolia ja 20 ml dimetyyli-formamidia, lisätään 1 g 5%ista palladiumhiiltä ja käsitellään vetypaineessa 5 bar huoneenlämpötilassa. 4 ja 21 tunnin kuluttua lisätään vielä 1 g katalysaattoria. Yhteensä 24 tunnin jälkeen suodatetaan katalysaattori pois, haihdutetaan, liuotetaan jäännös etikkaesteriin ja uutetaan 0,1 N suolahapolla. Vesifaasi säädetään natriumbikarbonaatti alkaliseksi ja uuteaan etikkaesterillä. Etikkaesterifaasin haihdutuksen jälkeen jäävä jäännös hierretään kiteiseksi vedellä.

Saanto: 1,6 g (40 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 128-130°C (sintrautuu lähtien 118°C)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 3-Amino-4-[(4-Syaani-fenyyli)-oksimetyylikarbonyyliamino]-fenoksi-etikkahappo-etyyliesteri

Liuottimena käytetään etikkaesterin ja tetrahydrofuraanin 1:3,5-seosta.

R_F-arvo: 0,59 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jää-etikka: 50:1:0,1 kahden kehityksen jälkeen)

(2) 3-Amino-4-(3-tiomorfolino-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään metanolissa 10%sellalla palladiumhiilellä.

R_F-arvo: 0,67 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 9:1:0,1, kahden kehityksen jälkeen)

(3) 3-Amino-4-(3-amino-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi-vetyasetaatti

Työskennellään jääetikassa 10%sellalla palladiumhiilellä.

R_F-arvo: 0,23 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 2:1:0,1, kahden kehityksen jälkeen)

(4) 3-Amino-4-metyyliamino-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,28 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

(5) 3-Amino-4-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino]-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,53 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

(6) 3-Amino-4-(3-pyridyylimetyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,07 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(7) 3-Amino-4-n-tetradesyyliamino-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,55 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

(8) 3-Amino-4-(3-metoksikarbonyyli-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Toimitaan kuten kohdassa (2) lisäämällä eetteripitoista suolahappoa.

R_F-arvo: 0,65 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(9) 3-Amino-4-(4-fenyyli-butyylimino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,68 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(10) 5-Amino-2,4-bis-metyylimino-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään tetrahydrofuraanissa 10% sella palladiumhiilellä.

Sulamispiste: 138-140°C (haj.)

R_F-arvo: 0,40 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 19:1:0,1, kahden kehityksen jälkeen)

(11) 3-Amino-4-[(3,3-difenyyli-propyyli)-amino]-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,69 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(12) 5-Amino-6-metyylimino-nikotiinihappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,77 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(13) 3-Amino-4-metyylimino-bentsoehappo-(2-metoksikarbonyyli-pyrrolididi)

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_F-arvo: 0,41 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(14) 3-Amino-4-metyyliamino-bentsoehappo-(3-metoksikarbonyyli-piperididi)

Toimitaan kuten kohdassa (2).

R_f-arvo: 0,48 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 7:3)

Esimerkki VII

2-(4-Syaani-fenyyli)-5(6)-nitro-bentsimidatsoli

21,9 g 3,4-diamino-nitrobentseeniä lisätään huoneenlämpötilassa annoksittain sekoittaen 400 ml:aan fosforioksikloridia. Sitten lisätään 23,7 g 4-syaani-bentsoyylikloridia. Lämmitetään ensiksi 30 minuuttia 90°C ja sitten 6 tuntia 100°C. Suurin osa ylimääräisestä fosforioksikloridista haihdutetaan tyhjössä, jäännös käsitellään vedellä ja muodostunut saostuma liuotetaan etikkaesteri/veteen. Säädetään natriumbikarbonaatilla alkali-seksi ja haihdutetaan orgaaninen faasi lopuksi kuiviin.

Saanto: 4,8 g (13 % teoreettisesta),

Sulamispiste: yli 200°C

R_f-arvo: 0,74 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

Esimerkki VIII

4-Amino-3-nitro-fenoksi-etikkahappo-etyyliesteri

25 g 4-amino-3-nitro-fenolia liuotetaan 250 ml:aan dimetyyli-formamidia ja jäillä jäähdyttäen lisätään annoksittain 18,5 g kalium-tert.butylaattia. Sekoitetaan vielä 1,5 tuntia, lisätään sitten tipoittain vedellä jäähdyttäen 18,5 ml bromietikkahappo-etyyliesteriä ja sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa.

Liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan seokseen, jossa on 500 ml etikkaesteriä, 250 ml tetrahydrofuraania ja 750 ml vettä, ja orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Vesifaasit uutetaan etikkaesterillä, orgaaniset faasit yhdistetään ja haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan

pylväskromatografisesti (neutraali alumiinioksidi; eluointi-
aine: metyleenikloridi).

Saanto: 29 g (75 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 110-113°C

Esimerkki IX

3-Amino-4-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamino]-bentsoe- happo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

6,3 g 4-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamino]-3-nitro-
bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]dihydro-
kloridia liuotetaan höyrykylvyssä seokseen, jossa on 100 ml
jääetikkaa ja 25 ml vettä ja 10 minuutin aikana lisätään 4 g
rautajauhetta. Kuumennetaan vielä 30 minuuttia, suodatetaan
hiilellä ja haihdutetaan suodos. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan
tetrahydrofuraania ja johdetaan silikageelipylvääseen, jolloin
jälkieluoidaan tetrahydrofuraanilla. Tuotetta sisältävät frak-
tiot haihdutetaan kuiviin ja hierretään vedellä. Kiteinen jään-
nös suodatetaan pois, pestään vedellä, metanolilla ja eette-
rillä. Tuotetta käytetään jatkossa ilman puhdistusta.

Saanto: 1,2 g (20 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 132-134°C (haj.)

R_x-arvo: 0,63 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

Esimerkki X

4-[2-(4-Bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamino]-3-nitrobentsoe- happo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-dihydrokloridi

9,2 g 4-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamino]-3-nitro-
bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidia] suspendoidaan
1,5 l:aan metanolia lämmittäen, jäädytetään -20°C:seen, lisä-
tään 1,7 ml tionyylikloridia, pidetään 2 tuntia -10°C ja sitten
16 tuntia huoneenlämpötilassa sekoittaen. Haihdutetaan tyhjössä

150 ml:aan, suodatetaan kiteet pois ja pestään metanolilla ja eetterillä.

Saanto: 6,5 g (64 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 225-227°C (haj.)

R_f-arvo: 0,43 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 9:1:0,1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 3-Nitro-4-(3-tiomorfolino-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään metanolissa lisäämällä eetteripitoista suolahappoa huoneenlämpötilassa.

R_f-arvo: 0,59 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 19:1:0,1, kaksinkertaisella kehityksellä)

(2) 4-(3-Amino-propyyliamino)-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään kuten kohdassa (1).

Sulamispiste: 178-180°C (haj.)

R_f-arvo: 0,41 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 4:1:1)

(3) 4-Metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

Sulamispiste: 125-127°C

R_f-arvo: 0,35 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:1)

(4) 4-[2-(3,4-Dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

Sulamispiste: 112-115°C

R_f-arvo: 0,71 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

(5) 3-Nitro-4-(3-pyridyyli-metyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_F-arvo: 0,59 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(6) 3-Nitro-4-n-tetradesyyliamino-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_F-arvo: 0,78 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

(7) 4-(3-Metoksikarbonyyli-propyyliamino)-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_F-arvo: 0,80 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(8) 3-Amino-2-bentsyyliamino-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_F-arvo: 0,69 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(9) 3-Nitro-4-(4-fenyyli-butyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_F-arvo: 0,84 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(10) 2,4-bis-Metyyliamino-5-nitro-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_F-arvo: 0,51 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 19:1)

(11) 3-Amino-4-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyliamino]-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään kuten kohdassa (1).

Sulamispiste: 135-140°C (haj.)

R_x-arvo: 0,73 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 8:2)

(12) 4-[(3,3-Difenyyli-propyyli)-amino]-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_x-arvo: 0,86 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(13) 6-Metyyliamino-5-nitro-nikotiinihappo-[N-(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_x-arvo: 0,30 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natrium-kloridiliuos = 6:4)

(14) 4-Metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-(2-metoksikarbonyyli-pyrrolididi)

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_x-arvo: 0,57 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(15) 4-Metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-(3-metoksikarbonyyli-piperididi)

Työskennellään kuten kohdassa (1).

R_x-arvo: 0,67 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

Esimerkki XI

4-[2-(4-Bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

8,2 g 4-kloori-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidia] (valmistettu 4-kloori-3-nitro-bentsooylikloridista ja β-alaniinimetyyliesteristä ja sen jälkeen saippuoimalla 48%sellä bromivetyhapolla), 6,6 g 2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyliamiinia (valmistettu 1-bentsyyli-piperatsiinista ja 2-bromietyyliamiini-hydrobromidista etanolissa lisäämällä kalium-

tert.butylaattia), 4,2 ml trietyyliamiinia ja 25 ml vettä kuumennetaan 8 tuntia höyryhauteella. Haihdutetaan kuiviin ja puhdistetaan pylväskromatografisesti (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 8:2:0,1 - 2:1:0,1).

Saanto: 9,2 g (67 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,47 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 8:2:0,1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 3-Nitro-4-(3-tiomorfolino-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Sulamispiste: 207-211°C (haj.)

R_F-arvo: 0,33 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 8:2:0,1, useamman kehityksen jälkeen)

(2) 4-(3-Amino-propyyliamino)-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään ilman apuemästä mutta kaksinkertaisella molaarisella määrällä 1,3-diaminopropaania

Sulamispiste: 136°C (haj., sintrautuu lähtien 118°C)

R_F-arvo: 0,35 (silikageeli; isopropanoli/vesi/väk.ammoniakki = 7:2:1)

(3) 4-Metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään 40%:sella metyyliamiiniliuoksella liuottimena ja lämmitetään 8 tuntia 50°C paineastiassa.

Sulamispiste: 187-190°C

R_F-arvo: 0,22 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:1)

(4) 4-[2-(3,4-Dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino]-3-nitrobentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Työskennellään ilman liuotinta ja apuemästä 90°C:een kylpylämpötilassa.

Sulamispiste: 105-107°C

R_F-arvo: 0,35 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 9:1:0,01)

(5) 3-Nitro-4-(3-pyridyyli-metyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään ilman apuemästä kolminkertaisella määrällä 3-pikolyyliamiinia.

Sulamispiste: 110°C (sintrautuu lähtien 95°C)

R_F-arvo: 0,64 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(6) 3-Nitro-4-n-tetradesyliamino-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään ilman liuotinta.

R_F-arvo: 0,59 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 9:1:0,02)

(7) 4-(3-Karboksi-propyyliamino)-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään vedessä lisäämällä kaliumvetykarbonaattia.

R_F-arvo: 0,42 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(8) 4-Bentsyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään ilman liuotinta.

R_F-arvo: 0,76 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(9) 3-Nitro-4-(4-fenyyli-butyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään ilman liuotinta N-etyyli-di-isopropyyliamiinilla apuemäksenä.

R_F-arvo: 0,42 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 9:1:0,02)

(10) 2,4-bis-Metyyliamino-5-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]-metyyliamiinisuola

Työskennellään kuten kohdassa (3) 12-tuntisella reaktioajalla, lähtömateriaalina toimii 4-kloori-2-metoksi-5-nitrobentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Sulamispiste: 180-189°C (haj.)

R_F-arvo: 0,62 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 19:1:0,1)

(11) 4-[2-(4-Amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyliamino]-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (7).

Sulamispiste: 110-115°C

R_F-arvo: 0,65 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 7:3:0,02)

(12) 4-[(3,3-Difenyyli-propyyli)-amino]-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Työskennellään kuten kohdassa (9).

Sulamispiste: 185°C (sintrautuu lähtien 165°C)

R_F-arvo: 0,59 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/jääetikka = 9:1:0,02)

(13) 4-Metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-(2-karboksi-pyrrolididi) Työskennellään kuten kohdassa (3).

R_F-arvo: 0,12 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(14) 4-Metyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-(3-karboksi-piperidid) Työskennellään kuten kohdassa (3).

R_F-arvo: 0,33 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

Esimerkki XII

3-Amino-4-bentsyyliamino-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

4,0 g 4-bentsyyliamino-3-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)amidia] liuotetaan kuumana 40 ml:aan 5%sta natronlipeää ja lisätään annoksittain 5,0 g natriumditioniittia. Kun liuoksesta väri on poistettu, sekoitetaan vielä 15 minuuttia, annetaan jäähtyä ja suodatetaan saostunut sakka. Suodos tehdään heikosti happamaksi 2N suolahapolla, jolloin tuote saostuu. Erotetaan imulla ja pestään vedellä.

Saanto: 1,6 g (52 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,26 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 3-Amino-4-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyliamino]-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]-hydrokloridi

Sulamispiste: 150-155°C

R_F-arvo: 0,22 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 8:2)

Esimerkki XIII

4-Kloori-2-metoksi-5-nitro-bentsoehappo-[N-(2-karboksi-etyyli)-amidi]

Toimitaan kuten esimerkissä 17.

Sulamispiste: 170-172°C

R_F-arvo: 0,38 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 30:1:0,1, kahden kehityksen jälkeen)

Esimerkki 1

2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-karboksi-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Seosta, jossa on 2,0 g 2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(3-metoksi-karbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyylibentsimidatso-
lia, 20 ml metanolia ja 15,8 ml 1N natronlipeää sekoitetaan

16 tuntia huoneenlämpötilassa. Haihdutetaan tyhjössä kuiviin, liuotetaan vedellä ja neutraloidaan lisäämällä ammoniumkloridia. Saostunut saostuma suodatetaan pois.

Saanto: 1,3 g (68 % teoreettisesta),

Sulamispiste: yli 215°C

R_F-arvo: 0,75 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen vesipitoinen natriumkloridiliuos = 6:4)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-karbonyyliamino]-bentsimidatsoli

Sulamispiste: yli 200°C

R_F-arvo: 0,63 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen vesipitoinen natriumkloridiliuos = 6:4)

Laskettu x 3 H₂O: C 53,46 H 5,73 N 17,31

Saatu: 53,67 5,54 17,29

(2) 2-(4-Amidiino fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

Käytetään litiumhydroksidia

R_F-arvo: 0,26 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 7:3)

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Sulamispiste: 247-249°C

R_F-arvo: 0,70 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen vesipitoinen natriumkloridiliuos = 6:4)

(4) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-karboksi-propyyli)-karbonyyliamino]-bentsimidatsoli

(5) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(3-karboksi-propyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(6) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentsimidatsoli

(7) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(8) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(9) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-karboksi-propyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(10) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(4-karboksi-butyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(11) 2-[4-(2-Amino-etyyli)-fenyyli]-5-[(3-karboksi-propyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(12) 2-(4-Guanidiinometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(13) 5-[(3-Karboksi-propyyli)-aminokarbonyyli]-2-(3-guanidiino-fenyyli)-1-metyyli-bentsimidatsoli

(14) 2-[4-(2-Amino-etyyli)-fenyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(15) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-tio]-bentsimidatsoli

(16) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-sulfinyyli]bentsimidatsoli

(17) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-sulfonyyli]bentsimidatsoli

(18) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-karboksi-propyyli)-tio]-bentsimidatsoli

(19) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-karboksi-propyyli)-sulfinyyli]bentsimidatsoli

(20) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-karboksi-propyyli)-sulfonyyli]bentsimidatsoli

(21) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-karboksi-propyyli)-amino]-bentsimidatsoli

(22) 5(6)-[N-Asetyyli-N-(3-karboksi-propyyli)-amino]-2-(4-amidiinofenyyli)-bentsimidatsoli

(23) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-karboksi-propyyli)-oksi]-bentsimidatsoli

(24) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(4-karboksi-butyyli)-bentsimidatsoli

(25) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-aminometyyli]-bentsimidatsoli

(26) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-tio-metyyli]-bentsimidatsoli

(27) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-sulfinyylimetyyli]-bentsimidatsoli

(28) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksi-etyyli)-sulfonyylimetyyli]-bentsimidatsoli

(29) 5(6)-[N-Asetyyli-N-(2-karboksi-etyyli)-aminometyyli]-2-(4-amidiino-fenyyli)-bentsimidatsoli

(30) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(karboksimetyylikarbonyyli-aminometyyli)-bentsimidatsoli

(31) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(4-karboksi-1-buten-1-yyli)-bentsimidatsoli

(32) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini
 R_f -arvo: 0,74 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natrium-kloridiliuos = 6:4)

(33) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[4,5-b]pyridiini

(34) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyridiini

(35) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridiini

(36) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(37) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[4,5-c]pyridatsiini

(38) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[4,5-b]pyratsiini

(39) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-9-metyylipuriini

(40) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-6-kloori-9-metyyli-puriini

- (41) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-6-metoksi-9-metyyli-puriini
- (42) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-6-dimetyyliamino-9-metyyli-puriini
- (43) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-amino-2-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarboonyyli]-9-metyyli-puriini
- (44) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-9-metyyli-6-piperidiino-puriini
- (45) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-9-metyyli-hypoksantiini
- (46) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-imidatso[1,2-a]pyrimidiini
- (47) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-(2-karboksi-etyyli)-metyyli-aminokarboonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (48) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-7-fluori-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (49) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-4-kloori-bentsimidatsoli
- (50) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-4-bromi-6-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarboonyyli]-bentsimidatsoli
- (51) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-6-hydroksi-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (52) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-6-metoksi-1-metyyli-bentsimidatsoli

- (53) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-6-propyylioksi-bentsimidatsoli
- (54) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-4-metyyli-bentsimidatsoli
- (55) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-6-metaanisulfonyyliamino-bentsimidatsoli
- (56) 6-Asetyyliamino-2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (57) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-6-dimetyyliamino-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (58) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-n-butyli-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
- (59) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-n-desyyli-bentsimidatsoli
- (60) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-syklopropyyli-bentsimidatsoli-
- (61) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-sykloheksyyli-bentsimidatsoli
- (62) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-bentsyyli-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi
 R_F -arvo: 0,25 (silikageeli; metyleenikloridi/metanolli = 8:2)
- (63) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-fenyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(64) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli

(65) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-[2-(2-pyridyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli

(66) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-(3-pyridyyli-metyyli)-bentsimidatsoli

(67) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-(4-pyridyyli-metyyli)-bentsimidatsoli

(68) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-[3-(1-imidatsolyyli)-propyyli]-bentsimidatsoli

(69) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-[2-(4-imidatsolyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli

(70) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-(2-piperatsiino-etyyli)-bentsimidatsoli

(71) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-(2-piperidiino-etyyli)-bentsimidatsoli

(72) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-(3-morfolino-propyyli)-bentsimidatsoli

(73) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karboonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli

Käytetään litiumhydroksidia tetrahydrofuraani/vedessä
 R_f -arvo: 0,06 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk.
 ammoniakki = 2:1:0,1 kaksinkertaisella kehityksellä)

(74) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[3-(S-oksido-tiomorfolino)-propyyli]-bentsimidatsoli

Käytetään litiumhydroksidia tetrahydrofuraani/vedessä

R_f-arvo: 0,28 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 4:1:2 kolminkertaisen kehityksen jälkeen)

(75) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[3-(S,S-dioksidio-tiomorfolino)-propyyli]-bentsimidatsoli

Käytetään litiumhydroksidi tetrahydrofuraani/vedessä

R_f-arvo: 0,14 (silikageeli; isopropanoli/vesi/väk. ammoniakki = 7:2:1 kahden kehityksen jälkeen)

(76) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(3-amino-propyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-diasetaatti

Käytetään litiumhydroksidia tetrahydrofuraani/vedessä

Sulamispiste: 110°C (haj.)

R_f-arvo: 0,13 (silikageeli; isopropanoli/vesi/väk. ammoniakki = 7:2:1)

(77) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-hydroksi-etyyli)-bentsimidatsoli

(78) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-metoksi-etyyli)-bentsimidatsoli

(79) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-3-oksidi

Sulamispiste: 263-265°C (haj.)

R_f-arvo: 0,79 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(80) 1-Allyyli-2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(81) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-fenyyli-bentsimidatsoli

(82) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(4-kloori-fenyyli)-bentsimidatsoli

(83) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(4-metoksifenyyli)-bentsimidatsoli

(84) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(85) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-pyridyyli)-bentsimidatsoli

(86) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyylisulfenyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(87) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyylisulfinyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(88) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyylisulfonyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(89) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-karboksimeetyli-bentsimidatsoli

(90) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(2-karboksi-etyyli)-5-[(2-karboksietyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(91) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(2-aminokarbonyyli-etyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

- (92) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-dimetyyliaminokarbonyyli-etyyli)-bentsimidatsoli
- (93) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-morfolinokarbonyyli-etyyli)-bentsimidatsoli
- (94) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-tiomorfolinokarbonyyli-etyyli)-bentsimidatsoli
- (95) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[2-(S-oksidio-tiomorfolinokarbonyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli
- (96) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[2-(S,S-dioksidio-tiomorfolinokarbonyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli
- (97) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[2-(karboksimetyyli-aminokarbonyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli
- (98) 2-(4-Aminometyyli-sykloheksyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (99) 2-(1-Amidiino-4-piperidinyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (100) 2-(5-Amidiino-2-pyridyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (101) 2-(4-Amidiino-2-fluori-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(102) 2-(4-Amidiino-2-kloori-fenyyli)-5(6)-[(2-karboksietyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(103) 2-(4-Amidiino-2-metoksi-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(104) 2-(4-Amidiino-2-metyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(105) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-karboksi-1-piperidinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(106) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-karboksimetyyli-1-piperidinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(107) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-karboksisykloheksyylimetyyli-amino)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(108) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentsoksatsoli

(109) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentstiatsoli

(110) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-oksatsolio[5,4-b]pyridiini

(111) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(N-karboksimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-5H-imidatso[4,5-c]pyridin-4-oni

(112) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(N-karboksimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-hypoksantiini

(113) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(N-karboksimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-ksantiini

(114) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini

(115) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-pyrrolidiino-etyyli)-bentsimidatsoli

(116) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyylisulfenyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(117) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyylisulfinyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(118) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metyylisulfonyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(119) 2-(4-Amidiino-1-piperatsinyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(120) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-propargyyli-bentsimidatsoli

(121) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[N-(3-karboksi-propyyli)-metaa-nisulfonyyliamino]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(122) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminosulfonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(123) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(karboksimetyyliaminosulfonyyli)-1-metyyli-bentsimidatsoli

(124) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-metyyli]-N-metyyli-amino]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(125) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-karboksimetyyli-1-piperatsinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(126) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-karboksimetyyli-3-okso-1-piperatsinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(127) 5-[(2-Karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-metyyliamidiino-fenyyli)-bentsimidatsoli

(128) 2-(n-Butyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(129) 5-[(2-Karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-metyyliaminometyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(130) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(4-karboksi-sykloheksyyli)-amino]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(131) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-(2-karboksi-etyyli)-metyyli-aminosulfonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(132) 2-(4-Amino-sykloheksyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(133) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(N-karboksimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-3-metyyli-ksantiini

(134) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(6-amino-heksyyli)-5-[(2-karboksietyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(135) 2-[(4-Amidiino-fenyyli)-oksimetyyli]-5(6)-karboksimetoksibentsimidatsoli

R_x-arvo: 0,07 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 4:1:1, kaksinkertainen kehitys)

Laskettu: C 60,00 H 4,74 N 16,46

Saatu: 59,60 4,82 16,52

(136) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
Käytetään litiumhydroksidia tetrahydrofuraani/vedessä

Sulamispiste: 82°C (haj.)

R_F-arvo: 0,51 (silikageeli; isopropanoli/vesi/väk. ammoniakki = 7:2:1)

(137) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli
Käytetään litiumhydroksidia tetrahydrofuraani/vedessä

R_F-arvo: 0,50 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:10)

(138) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-karboksi-propyyli)-bentsimidatsoli

R_F-arvo: 0,10 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

(139) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-metyyliamino-bentsimidatsoli

Käytetään litiumhydroksidia.

Sulamispiste: 265-266°C (haj.)

R_F-arvo: 0,35 (silikageeli; n-butanoli/jäätikka/vesi = 4:1:2)

(140) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-6-(N-karboksimetyyli-metyyliamino)-1-metyyli-bentsimidatsoli

Käytetään litiumhydroksidia.

R_F-arvo: 0,62 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos 6:4, kahden kehityksen jälkeen)

(141) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3,3-difenyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(142) 2-[4-(2-Amino-2-propyyli)-fenyyli]-5-[(2-karboksietyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(143) 2-(1-Amino-5-indanyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(144) 2-(1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(145) 2-[4-(1-Amino-syklopropyyli)-fenyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(146) 2-[4-(1-Amino-syklopentyyli)-fenyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(147) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-2-metyylipropyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(148) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-propyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(149) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-4-fenyyli-butyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(150) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-7-metyyli-puriini

(151) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-6-metoksi-7-metyyli-puriini

(152) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-6-dimetyyliamino-7-metyyli-puriini

(153) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-amino-2-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-puriini

(154) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-7-metyyli-6-piperidiino-puriini

(155) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-7-metyyli-hypoksantiini

(156) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyridiini

(157) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyrimidiini

(158) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-imidatso[1,2-c]pyrimidiini

(159) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentstiatsoli

(160) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(4-karboksi-butyli)-3,9-dimetyyliksantiini

Sulamispiste: 263-265°C (haj.)

R_f-arvo: 0,48 (silikageeli; n-butanoli/jäätikka/vesi = 4:1:1,5)

(161) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatsoli[1,2-a]pyridiini

(162) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-6-(3-fenyyli-propyylioksi)-bentsimidatsoli

(163) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(4-metyyli-bentsyyli)-bentsimidatsoli

(164) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[2-(3,5-dikloori-4-hydroksi-fenyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli

(165) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[(2-fenyyli-etyyli)-aminokarbonyylimetyyli]-bentsimidatsoli

Esimerkki 2

2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-hydrokloridi

4,2 g 4-[4-[N-(4-amidiino-bentsoyyli)-metyyliamino]-3-nitro-bentsoyyliamino]-voihappo-metyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan metanolia, lisätään 10 ml eetteripitoista suolahappoa ja 0,5 g 10%sta palladiumhiiltä ja käsitellään huoneenlämpötilassa vety-paineessa 5 bar 22 tuntia. lisätään vielä 0,3 g katalysaattoria ja annetaan reagoida vielä tunnin. Katalysaattori suodatetaan pois, suodos haihdutetaan ja jäännös sekoitetaan seoksen kanssa, jossa on 100 ml etikkaesteriä ja 10 ml metanolia, tunnin huoneen lämpötilassa, jolloin aine saostuu kiteisessä muodossa.

Saanto: 3,7 g (100 % teoreettisesta),

Sulamispiste: yli 200°C

R_F-arvo: 0,65 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natrium-kloridiliuos = 6:4)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

R_F-arvo: 0,59 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natrium-kloridiliuos = 6:4)

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-etoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-N-metyyli-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-3-oksidi

Työskennellään ilman suolahapon lisäystä.

R_x-arvo: 0,63 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

Esimerkki 3

2-[(4-Amidiino-fenyyli)-oksimetyyli]-5(6)-metoksikarbonyyli-metoksi-bentsimidatsoli-hydrokloridi

2,4 g 2-[(4-syaani-fenyyli)-oksimetyyli]-5(6)-metoksikarbonyylimetoksi-bentsimidatsolia suspendoidaan 300 ml:aan metanolia. Seokseen johdetaan tunnin kuluessa lämpötilassa 0-10°C suolahappokaasua ja sekoitetaan 4 tuntia 15-20°C:ssa. Metanoli haihdutetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään 75 ml metanoli ja tämä poistetaan taas tislamalla tyhjössä. Jäännös suspendoidaan 300 ml:aan metanolia, jonka jälkeen lisätään sekoittaen annokssittain 16,3 g ammoniumkarbonaattia ja sekoitetaan vielä 16 tuntia. Reaktioseos säädetään seoksella, jossa on 3 osaa metanolia ja yksi osa väkevää suolahappoa, pH-arvoon = 4. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 3:1 - 0:1).

Saanto: 0,9 g (32 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 250°C (haj.)

R_x-arvo: 0,64 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 3:1:0,1)

Laskettu x H₂O x HCl: C 52,87 H 5,18 N 13,70 Cl 8,67

Saatu: 53,07 5,02 13,81 8,80

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-karbonyyliamino]-bentsimidatsoli

Sulamispiste yli 200°C

R_f-arvo: 0,11 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 7:3)

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-etoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Käytetään etanolista suolahappoa.

(5) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-metoksikarbonyylipropyyli)-karbonyyliamino]-bentsimidatsoli

(6) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(7) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(8) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(4-metoksikarbonyyli-butyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(9) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(2-metoksikarbonyyli-etyyli-tio)-bentsimidatsoli

(10) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(3-metoksikarbonyyli-propyyli-tio)-bentsimidatsoli

(11) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-metoksikarbonyylipropyyli)amino]-bentsimidatsoli

(12) 5(6)-[N-Asetyyli-N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-amino]-
2(4-amidiino-fenyyli)-bentsimidatsoli

(13) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-metoksikarbonyylijpropyy-
li)oksi]-bentsimidatsoli

(14) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(4-metoksikarbonyyli-butyyli)-
bentsimidatsoli

(15) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-
aminometyyli]-bentsimidatsoli

(16) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-
tiometyyli]-bentsimidatsoli

(17) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(metoksikarbonyylimetyyli-
karbonyyli-aminometyyli)-bentsimidatsoli

(18) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-(4-metoksikarbonyyli-1-buten-
1-yyli)-bentsimidatsoli

(19) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-
aminokarbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

R_x-arvo: 0,49 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(20) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-
aminokarbonyyli]-imidatso[4,5-b]pyridiini

(21) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-
aminokarbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyridiini

(22) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-
aminokarbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridiini

- (23) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[4,5-c]pyridatsiini
- (24) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[4,5-b]pyratsiini
- (25) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-puriini
- (26) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-kloori-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-puriini
- (27) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-metoksi-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-puriini
- (28) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-dimetyyliamino-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-puriini
- (29) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-amino-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-puriini
- (30) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-6-piperidiino-puriini
- (31) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-9-metyyli-hypoksantiini
- (32) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyrimidiini
- (33) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-metyyliaminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (34) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-fluori-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

- (35) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-4-kloori-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
- (36) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-4-bromi 6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
- (37) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-hydroksi 5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (38) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-metoksi-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (39) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-propyylioksi-bentsimidatsoli
- (40) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-4-metyyli-bentsimidatsoli
- (41) 2-(4-Amidiino-fenyyli) 5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-metaanisulfonyyliamino-bentsimidatsoli
- (42) 6-Asetyyliamino-2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (43) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-dimetyyliamino-5-[(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
- (44) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-n-butyli-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
- (45) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-n-desyyli-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(46) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-syklopropyyli-5-[(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(47) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-sykloheksyyli-5-[(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(48) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-bentsyyli-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

R_F-arvo: 0,22 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 7:3)

(49) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-fenyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(50) 2 (4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

R_F-arvo: 0,20 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 7:3)

(51) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino karbonyyli]-1-[2-(2-pyridyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli

(52) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-pyridyyli-metyyli)-bentsimidatsoli

R_F-arvo: 0,60 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(53) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-pyridyyli-metyyli)-bentsimidatsoli

(54) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[3-(1-imidatsolyyli)-propyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(55) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-imidatsolyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(56) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-piperatsiino-etyyli)-bentsimidatsoli

(57) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-piperidiino-etyyli)-bentsimidatsoli

(58) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-morfolino-propyyli)-bentsimidatsoli

(59) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli
 R_{F} -arvo: 0,18 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 8:2:0,1)

(60) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(3-amino-propyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
 R_{F} -arvo: 0,29 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 4:1:1, kolminkertaisen kehityksen jälkeen)

(61) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(2-hydroksi-etyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(62) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-metoksi-etyyli)-bentsimidatsoli

(63) 1-Allyyli-2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(64) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-fenyyli-bentsimidatsoli

(65) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(4-kloori-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(66) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-metoksifenyyli)-bentsimidatsoli

(67) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(68) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-pyridyyli)-bentsimidatsoli

(69) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyylisulfenyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(70) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metoksikarbonyylimetyyli-bentsimidatsoli

(71) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(72) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(2-aminokarbonyyli-etyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(73) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(2-dimetyyliaminokarbonyyli-etyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(74) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-morfolinokarbonyyli-etyyli)-bentsimidatsoli

(75) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-tiomorfolinokarbonyyli-etyyli)-bentsimidatsoli

(76) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-[2-(metoksikarbonyylimetyyli-amino-karbonyyli)-etyyli]bentsimidatsoli

(77) 2-(5-Amidiino-2-pyridyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(78) 2-(4-Amidiino-2-fluori-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(79) 2-(4-Amidiino-2-kloori-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyylietyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(80) 2-(4-Amidiino-2-metoksi-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(81) 2-(4-Amidiino-2-metyyli-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(82) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(2-metoksikarbonyyli-1-piperidinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(83) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-metoksikarbonyylimetyyli-1-piperidinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(84) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyylimetyyliamino)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(85) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(4-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsoksatsoli

(86) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentstiatsoli

(87) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-oksatsolio[5,4-b]pyridiini

(88) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(N-metoksikarbonyylimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-5H-imidatso[4,5-c]pyridin-4-oni

(89) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(N-metoksikarbonyylimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-hypoksantiini

(90) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(N-metoksikarbonyylimetyyli-metyyliamino-karbonyylimetyyli)-ksantiini

(91) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-3-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini

(92) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-pyrrolidiino-etyyli)-bentsimidatsoli

(93) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-(5-tetratsolyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(94) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[(2-fosfono-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(95) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-(0-metyyli-fosfono)-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(96) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[(2-sulfo-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(97) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyylisulfenyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(98) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-propargyyli-bentsimidatsoli

(99) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[N-metaanisulfonyyli-N-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-amino]-3-metyyli-imidatsoli[4,5-b]-pyridiini

(100) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminosulfonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(101) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(metoksikarbonyylimetyyli-amino-sulfonyyli)-1-metyyli-bentsimidatsoli

(102) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)-metyyli-metyyliamino]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]-pyridiini

(103) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-metoksikarbonyylimetyyli-1-piperatsinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(104) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-(4-metoksikarbonyylimetyyli-3-okso-1-piperatsinyyli)-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(105) 5-[(2-Metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-metyyliamidiino-fenyyli)-bentsimidatsoli
Käytetään väkevää vesipitoista metyyliamiiniliuosta.

(106) 2-(n-Butyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli
Käytetään n-butyliamiinia.

(107) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(4-metoksikarbonyyli-sykloheksyyli)amino]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

(108) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-metyyliaminosulfonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(109) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(N-metoksikarbonyylimetyyli-metyyliaminokarbonyylimetyyli)-3-metyyli-ksantiini

(110) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(6-amino-heksyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(111) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyylietyyli)-sulfonyyli]-bentsimidatsoli

(112) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-metoksikarbonyylipropyli)sulfonyyli]-bentsimidatsoli

(113) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyylietyyli)-sulfonyylimetyyli]-bentsimidatsoli

(114) 2-(4 Amidiino-fenyyli)-1-[3-(S,S-dioksidio-tiomorfolino)-propyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(115) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyylisulfonyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(116) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(S,S-dioksidio-tiomorfolino-karbonyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(117) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyylisulfonyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(118) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

R_f-arvo: 0,49 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

(119) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-n-tetradesyyli-bentsimidatsoli

R_f-arvo: 0,04 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 8:2)

(120) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-bentsimidatsolihydrokloridi

R_f-arvo: 0,45 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

(121) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(3-karboksi-propyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
Muodostuu välituotteena kohdassa (120)

R_f-arvo: 0,19 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 8:2)

(122) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli

Sulamispiste: 184-186

R_f-arvo: 0,13 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(123) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-metyyliamino-bentsimidatsoli-hydrokloridivetyasetaatti

Sulamispiste: 260-268°C (haj.)

R_f-arvo: 0,24 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 8:2:0,1)

(124) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-6-(N-metoksikarbonyylimetyyli-metyyliamino)-1-metyyli-bentsimidatsoli-hydrokloridi

R_f-arvo: 0,42 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk.
ammoniakki = 5:2:0,2)

(125) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)etyyli]-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Sulamispiste: 185°C (sintrautuu lähtien 165°C)

R_f-arvo: 0,43 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(126) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(3,3-difenyyli-propyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Sulamispiste: yli 200°C

R_f-arvo: 0,11 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(127) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-2-metyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(128) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(129) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-4-fenyyli-butyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(130) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-(N-isobutyylioksykarbonyyli-N-metyyli-amino)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Sulamispiste: 104-106°C (haj.)

R_f-arvo: 0,76 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk.
ammoniakki = 3:1:0,1)

(131) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-puriini

(132) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-metoksi-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-puriini

(133) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-dimetyyliamino-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-puriini

(134) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-6-amino-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-puriini

(135) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-6-piperidiino-puriini

(136) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-2-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-7-metyyli-hypoksantiini

(137) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyridiini

(138) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[1,2-a]pyrimidiini

(139) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[1,2-c]pyrimidiini

(140) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentstiatsoli

(141) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-3,9-dimetyyli-1-(4-metoksikarbonyyli-butyli)-ksantiini-hydrokloridi-hydroasetaatti
Sulamispiste: 224-226°C (haj.)

R_f-arvo: 0,58 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 4:1:1,5)

(142) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-7-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-3-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiini

(143) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-(3-fenyyli-propyylioksi)-bentsimidatsoli

(144) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-metyyli-bentsyyli)-bentsimidatsoli

(145) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(3,5-dikloori-4-hydroksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentsimidatsoli

(146) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-[(2-fenyyli-etyyli)-aminokarbonyylimetyyli]-bentsimidatsoli

(147) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyylipiperidii-no)karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

R_f-arvo: 0,61 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natrium-kloridiliuos = 6:4)

(148) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyylipyrrolidii-no)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(149) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyylipyrrolidii-no)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

R_f-arvo: 0,26 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natrium-kloridiliuos = 6:4)

Esimerkki 4

2-(4-Syaani-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-karbonyyliamino]-bentsimidatsoli

Seokseen, jossa on 1,5 g 5(6)-amino-2-(4-syaani-fenyyli)-bentsimidatsolia, 0,84 g N-etyyli-di-isopropyyliamiinia, 20 ml

metyleenikloridi ja 0,05 g 4-dimetyyliamino-pyridiinia, lisätään 0,98 g meripihkahappo-metyyliesterikloridia. Annetaan seistä 16 tuntia huoneenlämpötilassa ja lisätään sitten heikosti happamaksi tehtyä vettä, joka sisältää erittäin vähän metanolia. Saadut kiteet liuotettiin etikkaesterin, tetrahydrofuraanin ja metanolin seokseen, sekoitetaan 0,1 N suolahapon kanssa, orgaaninen liuotin tislataan tyhjöissä pois ja saatu sakka erotetaan suodattamalla.

Saanto: 1,4 g (63 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 154-156

Esimerkki 5

2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-[3-(S-oksidio-tiomorfolino)-propyyli]-bentsimidatsolihydrokloridi

2,2 g 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsolihydrokloridia liuotetaan 45 ml:aan jääetikkaa ja jäähdyttään jäävedellä lisätään liuos, jossa on 0,39 ml 30%ista vetyperoksidia 5 ml:ssa jääetikkaa. Sekoitetaan 4 tuntia jäällä jäähdyttään ja sitten vielä 16 tuntia huoneenlämpötilassa, haihdutetaan liuotin tyhjöissä pois ja puhdistetaan jäännös pylväskromatografisesti (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/vesi = 1:1:0 - 1:1:0,1).

Saanto: 0,6 g (26 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,46 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 1:1:0,1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-sulfinyyli]-bentsimidatsoli

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-sulfinyyli]-bentsimidatsoli

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-sulfinyyli-metyyli]-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyylisulfinyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

(5) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-metyylisulfinyyli-propyyli)-bentsimidatsoli

(6) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[3-(S,S-dioksidio-tiomorfolino)-propyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli) aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

Työskennellään kaksinkertaisella määrällä vetyperoksidia lämmittäen 7 tuntia 50°C:ssa.

R_F-arvo: 0,26 (silikageeli; butanoli/jäätikka/vesi = 4:1:2, kahden kehityksen jälkeen)

(7) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-[2-(S-oksidio-tiomorfolinokarbonyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli

Esimerkki 6

2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-1-(3-amino-propyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

3 g 1-(3-Amino-propyyli)-2-(4-syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsolia käsitellään seoksella, jossa on 50 ml metanolia ja 10 ml metanolipitoista suolahappoa, vetypaineessa 5 bar 1 g:n 10%isen palla-

diumhiilen läsnäollessa 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Katalysaattorin poissuodatuksen jälkeen haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluointiaine: metanoli/2N ammoniakki = 5:1,5 - 5:2).
 Saanto: 1,5 g (55 % teoreettisesta),
 R_f -arvo: 0,24 (silikageeli; metanoli/2N ammoniakki = 5:1,5 kaksinkertaisen kehityksen jälkeen)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

(2) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli
 R_f -arvo: 0,40 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 8:2:0,1)

(3) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi
 Sulamispiste: sintrautuu lähtien 185°C
 R_f -arvo: 0,57 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(5) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-imidatso[4,5-b]pyridiini

(6) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi
 R_f -arvo: 0,03 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/väk. ammoniakki = 8:2:0,02)

(7) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-n-tetradesyli-bentsimidatsolidihydrokloridi
 R_f -arvo: 0,03 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/väk.
 ammoniakki = 50:2:0,02)

Esimerkki 7

2-(4-Aminometyyli-sykloheksyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-ftalimidometyyli-sykloheksyyli)-bentsimidatsolistasta 20-tuntisellakäsittelyllä 40%isella vesipitoisella metyyliamiiniliuoksella huoneenlämpötilassa.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-[4-(2-Amino-etyyli)-fenyyli]-5-[(3-karboksi-propyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(2) 2-[4-(2-Amino-etyyli)-fenyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(3) 2-(4-Amino-sykloheksyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 8

2-(4-Aminometyyli-sykloheksyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsolidihydrokloridi

Valmistettu 2-(4-Aminometyyli-sykloheksyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsolistasta käsittelemällä kyllästetyllä metanolipitoisella suolahapolla huoneenlämpötilassa.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-[4-(2-Amino-etyyli)-fenyyli]-5-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(2) 2-[4-(2-Amino-etyyli)-fenyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(3) 5-[(2-Metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-metyyliaminometyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(4) 2-(4-Amino-sykloheksyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Esimerkki 9

5-[(2-Karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-metyyliaminometyyli-fenyyli)-bentsimidatsoli

Valmistettu 5-[(2-Karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-[4-(N-trifluoriasetyyli-metyyliaminometyyli)-fenyyli]-bentsimidatsolista käsittelemällä 2N natronlipeällä.

Esimerkki 10

2-(1-Amidiino-4-piperidinyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-2-(4-piperidinyyli)-bentsimidatsolista ja S-etyyliisotiokarbamidi-hydrobromidista kuumentamalla neljä tuntia 100°C dimetyyliformamidissa natriumkarbonaatin läsnäollessa.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Guanidiinometyyli-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(2) 2-(4-Amidiino-1-piperatsinyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 11

2-(3-Guanidiino-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 2-(3-Amino-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-hydrokloridista kolmetuntisella refluksointikeitolla syaaniamidilla dioksaanissa.

Esimerkki 12

2-(4-Metoksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

0,26 g 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-hydrokloridi suspendoidaan 50 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään jäällä jäähdytetään 0,5 ml N-etyyli-di-isopropyyliamiinia ja 0,067 ml kloorimuurahaishappo-metyyliesteriä. Sekoitetaan huoneen lämpötilassa, lisätään puolen tunnin kuluttua vielä 0,5 ml N-etyyli-di-isopropyyliamiinia ja 0,03 ml kloorimuurahaishappo-metyyliesteriä ja vielä puolen tunnin kuluttua 0,1 ml N-etyyli-di-isopropyyliamiinia sekä 0,03 ml kloorimuurahaishappometyyliesteri. Sekoitetaan vielä puolituntia, haihdutetaan tyhjössä ja puhdistetaan pylväskromatografisesti (silikageeli; eluointiaine: etikkaesteri/etanoli = 100:2,5 - 100:12,5).

Saanto: 0,12 g (40 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,41 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 8:2)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Isobutyrylioksykarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(2) 5 [(2-Etoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-2-(4-metoksykarbonyyliamidiino-fenyyli)-1-metyyli-bentsimidatsoli

(3) 5-[(2-Isobutyrylioksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-2-(4-metoksykarbonyyliamidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Asetoksimetyylioksykarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)bentsimidatsoli

(5) 2-(4-Syaani-fenyyli)-6-(N-isobutyrylioksykarbonyyli-N-metyyliamino)-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyylibentsimidatsoli

R_x-arvo: 0,63 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 25:1:0,1)

Esimerkki 13

2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-isopropylioksykarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsolidihydrokloridi

50 ml:aan jääkylmää kyllästettyä isopropanolista suolahappoa lisätään 0,6 g 2-(4-amidiino-fenyyli)-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksykarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridia, päällystetty petrolieetterillä ja sekoitetaan varovasti kunnes suurin osa kiintoaineesta on liuennut liuokseen. Annetaan seistä 16 tuntia

huoneenlämpötilassa, suodatetaan saostuma pois, haihdutetaan suodos tyhjössä ja sekoitetaan jäännös tetrahydrofuraanilla.
Saanto: 0,5 g (76 % teoreettisesta),
Sulamispiste: 210°C (sintrautuu lähtien 180°C)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-n-butylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-isopropylioksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-sykloheksyylioksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

R_f -arvo: 0,69 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

(4) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-n-heksyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(5) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-isobutylioksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

(6) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-sykloheksyyli-metyylioksi-karbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

R_f -arvo: 0,67 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

(7) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-(2-indanyylioksikarbonyyli)-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Lähdetään vastaavasta karboksyylihaposta ja lämmitetään kloorivedyn läsnäollessa.

(8) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-[(1-naftyyli)-metyylioksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Toimitaan kuten kohdassa (7)

(9) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-kinnamyylioksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Toimitaan kuten kohdassa (7)

(10) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-[(2-norbornyyli)-metyylioksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

R_F-arvo: 0,75 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 2:1)

(11) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-(2-norbornyylioksikarbonyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Toimitaan kuten kohdassa (7)

(12) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-[(5-fenyylibutyyli)oksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Toimitaan kuten kohdassa (7)

(13) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-[(4-fenyylibutyyli)oksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

Toimitaan kuten kohdassa (7)

(14) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-syklo-oktyylioksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

R_F-arvo: 0,67 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

(15) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyli)-5-[[2-(2-fenyyli-etyyli)-oksikarbonyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

R_F-arvo: 0,78 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

(16) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-isopropylioksikarbonyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-dihydrokloridi

R_F-arvo: 0,18 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(17) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(2-bromi-4,5-dimetoksi-fenyyli)etyyli]-5-[[2-(2-norbornyylioksikarbonyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]bentsimidatsoli-di-vetyasetatti

Kuumennetaan 2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli-dihydrobromidia kaksi tuntia tionyylikloridilla ja annetaan muodostuneen happokloridin reagoida norborneolin kanssa. Puhdistus tapahtuu kromatografian avulla silikageelillä (eluointiaine: n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

R_F-arvo: 0,72 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

(18) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(2-bromi-4,5-dimetoksi-fenyyli)etyyli]-5-[[2-(2-indanyylioksikarbonyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]bentsimidatsoli-di-vetyasetatti

Toimitaan kuten kohdassa (17)

R_F-arvo: 0,65 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

Esimerkki 14

2-[(4-Syaani-fenyyli)-oksimetyyli]-5(6)-etoksikarbonyyli-metoksibentsimidatsoli

4,5 g 3-Amino-4-[(4-syaani-fenyyli)-oksimetyylikarbonyyli-amino]fenoksi-etikkahappo-etyyliesteriä sulatetaan ja pidetään 15 minuuttia 200°C:ssa. Tuote puhdistetaan pylväskromatografisesti, sitten silikageelillä (eluointiaine; metyleenikloridi/-

metanoli/väk. ammoniakki = 30:1:0,1) ja lopuksi neutraalilla alumiinioksidilla (eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 100:1) ja kiteytetään metyleenikloridin ja eetterin 1:2-seoksesta.

Saanto: 2,5 g (58 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 111-112°C

R_f -arvo: 0,22 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 30:1:0,1)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 1-[2-(4-Bentsyyli-piperatsiino)-etyyli]-2-(4-syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

R_f -arvo: 0,58 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 19:1:0,1, kolminkertaisen kehityksen jälkeen)

(2) 1-(3-Amino-propyyli)-2-(4-syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

3-Amino-4-(3-amino-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridi-vetyasetaatia käsitellään asyloidaan ensiksi käsittelemällä 4-syaani-bentsoyylikloridilla klooribentseenissä 140°C kylpylämpötilassa, jolloin samanaikaisesti klooribentseeni poistislataan. Jäännös kuumentaan 10 minuuttia 190°C.

Sulamispiste: 252°C (haj., sintrautuu lähtien 115°C)

R_f -arvo: 0,54 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 9:1:0,2, kahden kehityksen jälkeen)

(3) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-metyyliamino-bentsimidatsoli

Kuumennetaan 35 minuuttia.

Sulamispiste: 203-205°C

R_f -arvo: 0,68 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 30:1:0,1, kolminkertaisen kehityksen jälkeen)

(4) 8-(4-Syaani-fenyyli)-3,9-dimetyyli-ksantiini

5-Amino-3-metyyli-4-metyyliamino-pyrimidiini-2,6-dioni asyloidaan ensin 4-dimetyyliamino-pyridiini läsnäollessa tetrahydrofuraanissa 4-syaani-bentsoylikloridilla ja haihdutusjäännös kuumennetaan 45 minuuttia 200-205°C.

R_F-arvo: 0,79 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/jääetikka = 9:1:0,1 kaksinkertaisella kehityksellä)

Esimerkki 15

2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(2-piperatsiino-etyyli)-bentsimidatsoli-vetyasetatti

0,30 g 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsolia liuotetaan 100 ml:aan jääetikka ja 1,8 g palladiumoksidin läsnäollessa käsitellään vedyllä 36 tuntia huoneenlämpötilassa paineessa 5 bar. Katalysaattorin poissuodatuksen jälkeen haihdutetaan tyhjiössä ja digeroidaan asetonilla ja sitten eetterillä.

Saanto: 0,27 g (92 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 80°C (haj.)

R_F-arvo: 0,14 (silikageeli; isopropanoli/vesi/väk. ammoniakki = 7:2:1, kaksinkertaisella kehityksellä)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5(6)-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-hydrokloridi

Työskennellään metanolissa 10%:sella palladiumhiilellä.

R_F-arvo: 0,65 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 3:1)

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyli)-5-[(2-pivaloyylioksimetyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[[2-[(1-etoksikarbonyylioksi-etyyli)oksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-sykloheksyylioksikarbonyyli-oksimetyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli

(5) 5-[(2-Asetoksimetyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-2-(4-amidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli

(6) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(1,2-bis-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(7) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[[2-karboksi-1-[(1-karboksi-2-fenyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(8) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[[2-karboksi-1-[(1-karboksi-2-metyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyylibentsimidatsoli

(9) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[[2-karboksi-1-[[1-karboksi-2-(4-hydroksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(10) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[[2-karboksi-1-[[1-karboksi-2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(11) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[[2-karboksyyli-[[2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]-aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 162-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli

48,6 g 3-Amino-4-(3-tiomorfolino-propyyliamino)-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidi]-hydrokloridiä liuotetaan lämmittäen 500 ml:aan jääetikka, lisätään 19,5 g 4-syaani-bentsoyylikloridi, kuumennetaan tunti höyryhauteella ja sitten 2 tuntia 120°C kylpylämpötilassa. Haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja puhdistetaan jäännös kromatografialla silikageelillä (eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 9:1:0 - 8:2:0,2).

Saanto: 33,7 g (58 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,84 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli/väk. ammoniakki = 19:1:0,1, kolminkertaisen kehityksen jälkeen)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Syaani-fenyyli)-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli
Asylointi suoritetaan 4-syaani-bentsoyylikloridilla suoritetaan ensiksi metyleenikloridilla lisäämällä N-etyyli-diisopropyyliamiinia. Liuottimen poishaihduttamisen jälkeen liuotetaan jääetikkaan ja kuumennetaan 1,5 tuntia 100°C.

R_F-arvo: 0,36 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/väk. ammoniakki = 50:2:0,1)

(2) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-pyridyylimetyyli)-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (1) 3 tuntia kuumentaen jääetikassa.

R_F-arvo: 0,40 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 8:2)

(3) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-n-tetradesyyli-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (1)

R_f -arvo: 0,60 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli/väk.
ammoniakki = 50:2:0,02)

(4) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-metoksikarbonyyli-propyyli)-bentsimidatsoli
Toimitaan kuten kohdassa (1) trietyyliamiini apuëmäksenä.
Liuottimena käytetään tetrahydrofuraanin ja metyleenikloridin
3:1-seosta.

R_f -arvo: 0,68 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 37:3)

(5) 1-Bentsyyli-2-(4-syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (4).

R_f -arvo: 0,77 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 9:1)

(6) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (1).

R_f -arvo: 0,61 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 50:2)

(7) 1-[2-(4-Amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyli]-2-(4-syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (1).

Sulamispiste: 168-170°C,

R_f -arvo: 0,66 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 8:2)

(8) 2-(4-Syaani-fenyyli)-1-(3,3-difenyyli-propyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Sulamispiste: 157-159°C,

R_f -arvo: 0,65 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(9) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-pyrrolidiino)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (1)

Sulamispiste: 174-176°C,

R_f -arvo: 0,36 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(10) 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(3-metoksikarbonyyli-piperidiino)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Toimitaan kuten kohdassa (1)

Sulamispiste: 185-186°C,

R_F-arvo: 0,43 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

(11) 2-(4-Syaani-fenyyli)-6-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

Toimitaan kuten kohdassa (1)

Sulamispiste: 195-197°C,

R_F-arvo: 0,51 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

Esimerkki 17

2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-1-(3-amino-propyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli-vetyasetaatti

0,8 g 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-1-(3-amino-propyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsolia annetaan seistä 20 tuntia huoneenlämpötilassa 10 ml:ssa 48%ista bromivetyhappoa. Haihdutetaan tyhjössä ja puhdistetaan jäännös kromatografialla silikageelillä (eluoaintiaine: n-butanoli/jää-etikka/vesi = 4:1:1 - 4:2:2).

Saanto: 0,6 g (67 % teoreettisesta),

R_F-arvo: 0,66 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos/väk. bromivetyhappo = 6:10:0,01)

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrobromidi

Sulamispiste: sintrautuu lähtien 220°C

R_F-arvo: 0,87 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-[2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli-

dihydrobromidi

R_F-arvo: 0,72 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(3) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-
karbonyyli]-1-(3-pyridyylimetyyli)-bentsimidatsoli-dihydro-
bromidi

R_F-arvo: 0,73 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(4) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-
karbonyyli]-1-n-tetradesyyli-bentsimidatsoli-dihydrobromidi

R_F-arvo: 0,05 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(5) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-
karbonyyli]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-bents-
imidatsoli-dihydrobromidi

R_F-arvo: 0,67 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(6) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-
karbonyyli]-1-n-tetradesyyli-bentsimidatsoli-dihydrobromidi

R_F-arvo: 0,01 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(7) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-
karbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli-dihydro-
bromidi

R_F-arvo: 0,08 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen
natriumkloridiliuos = 6:4)

(8) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)-
etyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bents-
imidatsoli-dihydrobromidi

Sulamispiste: yli 225°C

R_F-arvo: 0,57 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(9) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3,3-difenyyli-propyyli)-bentsimidatsoli-dihydrobromidi R_F-arvo: 0,71 (silikageeli; n-butanoli/jääetikka/vesi = 3:1:1)

(10) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-karboksi-piperidiino)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrobromidi R_F-arvo: 0,49 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(11) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(3-karboksi-pyrrolidiino)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrobromidi

(12) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-pyrrolidiino)-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-dihydrobromidi R_F-arvo: 0,46 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

(13) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini-dihydrobromidi R_F-arvo: 0,74 (käänteisfaasi-levy RP18; metanoli/5%nen natriumkloridiliuos = 6:4)

Esimerkki 18

2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

4,7 g 3-Amino-4-metyyliamino-bentsoehappo-[N-(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amidia] sekoitetaan ensin huoneenlämpötilassa 40 ml:lla fosforioksikloridia, sitten 3,1 g:lla 4-syaani-bentsoylikloridia ja kuumennetaan 8 tuntia 90°C. Tislataan fosforioksikloridia tyhjössä pois, sekoitetaan jäännös 30°C 500 ml:ssa vettä ja neutraloidaan lisäämällä annoksittain

natriumbikarbonaattia. Erotetaan saostuma imulla ja uutetaan etikkaesterillä. Etikkaesterifaasi haihdutetaan, jäännös yhdistetään saostuman kanssa ja puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä (eluoointiaine: etikkaesteri/etanoli = 100:1 - 100:5). Saatu tuote puhdistetaan lopullisesti vielä keittämällä etikkaesterillä.

Saanto: 1,86 g (27 % teoreettisesta),

R_f -arvo: 0,51 (silikageeli; etikkaesteri/etanoli = 9:1)

Esimerkki 19

2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-6-(N-metoksikarbonyylimetyyli-N-metyyli-amino)-1-metyyli-bentsimidatsoli

5,0 g 2-(4-Syaani-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-6-metyyliamino-bentsimidatsolia liuotetaan 20 ml:aan dimetyyliformamidia lämmössä ja lisätään 2,3 ml N-etyyli-di-isopropyliamiini. Lisätään tipoitain 1,2 ml bromietikkahappo-metyyliesteriä ja kuumennetaan 5 tuntia höyryhauteella. Lisätään vielä 1,2 ml N-etyyli-di-isopropyliamiinia ja 0,6 ml bromietikkahappo-metyyliesteriä ja kuumennetaan vielä 3 tuntia. Haihdutetaan liuotin tyhjössä pois, sekoitetaan 2 tuntia 50 ml:lla vettä huoneenlämpötilassa, erotetaan imulla ja hierretään kuiva jäännös etikkaesterillä.

Saanto: 3,2 g (54 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 174-176°C.

R_f -arvo: 0,34 (silikageeli; metyleenikloridi/metanoli = 19:1, kolminkertaisen kehityksen jälkeen)

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 8-(4-Syaani-fenyyli)-3,9-dimetyyli-1-(4-etoksikarbonyyli-butyli)-ksantiini

Liuottimena toimii dimetyylisulfoksidi, emäksenä kaliumkarbonaatti, jolloin kuumennetaan 4 tuntia 80°C.

Sulamispiste: 148-150°C

R_f-arvo: 0,33 (silikageeli; etikkaesteri)

Esimerkki 20

2-(4-Bentsyylioksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyyli)-5-[(2-pivaloyylioksimetyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Valmistettu saattamalla 2-(4-bentsyylioksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyyli)-bentsimidatsoli reagoimaan pivaloyylioksimetyylikloridin kanssa dimetyylisulfoksidissa kaliumkarbonaatin läsnäollessa lisäämällä kaliumjodidia huoneenlämpötilassa.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Bentsyylioksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[[2-[(1-etoksikarbonyylioksi-etyyli)-oksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyyli)-bentsimidatsoli

(2) 2-(4-Bentsyylioksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-sykloheksyylioksikarbonyylioksimetyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyyli)-bentsimidatsoli

(3) 5-[(2-Asetoksimetyylioksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-2-(4-bentsyylioksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyyli)-bentsimidatsoli

Esimerkki 21

2-(4-Dietyylifosforyyliamidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksi-karbonyylietyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyyli)-bentsimidatsoli

Valmistettu saattamalla 2-(4-amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksi-karbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyyli)-bents-

imidatsoli reagoimaan dietyylifosforyylisyanidin kanssa dimetyyliformamidissa.

Esimerkki 22

2-(4-Bentsyylioksidikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[(1,2-bis-bentsyylioksidikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 2-(4-bentsyylioksidikarbonyyliamidiino-fenyyli)-1-metyyli-bentsimidatsoli-4-karboksylihaposta ja asparagiini-happo-dibentsyyliesteristä lisäämällä 2-(1H-bentstriatsol-1-yyli)-1,1,3,3-tetrametyyliuronium-tetrafluoriboraattia tetrahydrofuraanissa.

Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Bentsyylioksidikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[[2-bentsyylioksidikarbonyyli-1-[(1-bentsyylioksidikarbonyyli-2-fenyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(2) 2-(4-Bentsyylioksidikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[[2-bentsyylioksidikarbonyyli-1-[(1-bentsyylioksidikarbonyyli-2-metyyli-propyyli)-aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(3) 2-(4-Bentsyylioksidikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[[2-bentsyylioksidikarbonyyli-1-[[1-bentsyylioksidikarbonyyli-2-(4-bentsyylioksi-fenyyli)-etyyli]aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(4) 2-(4-Bentsyylioksidikarbonyyliamidiino-fenyyli)-5-[[2-bentsyylioksidikarbonyyli-1-[[1-bentsyylioksidikarbonyyli-2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

(5) 5-[[2-Bentsyylioksikarbonyyli-1-[[2-(4-metoksi-fenyyli)-etyyli]aminokarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-2-(4-bentsyylioksikarbonyyliamidiino-fenyyli)-1-metyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 23

2-[4-(1-Amino-syklopropyyli)-fenyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 2-[4-(1-tert.butyylioksikarbonyyliamino-syklopropyyli)-fenyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsolista käsittelemällä tri-fluorietikkahapolla metyleenikloridissa huoneenlämpötilassa.

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 2-[4-(1-Amino-syklopentyyli)-fenyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 24

2-(1-Amino-5-indanyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 2-(1-hydroksi-imino-5-indanyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsolista pelkistämällä vetypaineessa 5 bar metanolin ja metanoli-pitoisen suolahapon 50:1-seoksessa huoneenlämpötilassa 10%sen palladiumhiilen läsnäollessa.

Samalla tavoin saadaan seuraava yhdiste:

(1) 2-(1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-naftyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Esimerkki 25

2-[4-(2-Amino-2-propyyli)-fenyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli

Valmistettu 2-[4-(2-aminokarbonyyli-2-propyyli)-fenyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsolista käsittelemällä [bis(trifluoriasetoksi)jodi]-bentseenillä asetonitriili/vedessä huoneenlämpötilassa.

Esimerkki 26

2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-[(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-etyyli]-oksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Valmistettu 2-(4-amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsolista 36-tuntisella kuumennuksella 60°C 1-(2-hydroksi-etyyli)-2-pyrrolidonissa ja ylimääräisessä trimetyylikloorisilaanissa.

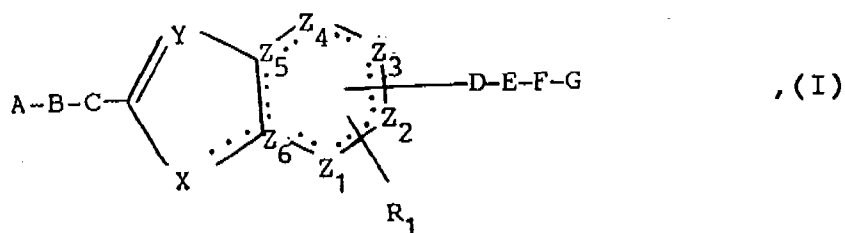
Samalla tavoin saadaan seuraavia yhdisteitä:

(1) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-metyyli-5-[[2-[(2-fenyyli-etyyli)-oksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

(2) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(4-fenyyli-butyli)-5-[[2-[(3-pyridyyli)metyylioksikarbonyyli]-etyyli]-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa kondensoituneita 5-jäsenisiä heterosyklejä, joilla on yleinen kaava



jossa

R_1 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, alkyyli-, aralkyyli-, aryyli-, heteroaryyli-, R_3O- , $(R_3)_2N-$, R_4CO-NR_3- , alkyylisulfonyyli- NR_3- , aryylisulfonyyli- NR_3- , R_3S- , R_3SO- , R_3SO_2- tai R_5 -ryhmä, jolloin

R_3 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, aryyli-, heteroaryyli-, aralkyyli-, karboksialkyyli- tai alkoksikarbonyylialkyyliryhmä, R_4 on vetyatomi, alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, aryyli-, heteroaryyli- tai aralkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia alkyylisosassa ja

R_5 on atsetidiino-, pyrrolidiino-, heksametyyleeni-imino- tai heptametyyleeni-iminoryhmä tai piperidiinoryhmä, jossa metyleeniryhmä 4-asemassa voi olla happiatomilla, sulfenyyli-, sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmällä tai R_3- , R_4CO- , alkyylisulfonyyli- tai aryyli-sulfonyyliryhmällä substituoidulla iminoryhmällä korvattu, jolloin R_3 ja R_4 on edellä määriteltty,

X on happi-, rikki- tai typpi-atomi tai $-NR_2$ -ryhmä, jolloin

R_2 on vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 15 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haarautunut alkenyyli- tai alkinyyliryhmä, jossa on

3 - 10 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei suoraan voi liittyä typpiin, sykloalkyyli- tai sykloalkyylialkyyli-ryhmä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia sykloalkyyliosassa, aryyli- tai heteroaryyli-ryhmä, alkyyli-ryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, joka lähtien β -asemasta $-NR_2$ -ryhmä typpiin nähden on substituoitu R_3O- , $(R_3)_2N-$, R_4CO-NR_3- , alkyylisulfonyyli- $-NR_3$ - aryylisulfonyyli- $-NR_3$ -, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfonyyli- tai R_5 -ryhmällä, tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella aryyli-ryhmällä, tai heteroaryyli-, R_6OCO- , $(R_3)_2NCO-$, $R=CO$, R_3O-CO -alkyleeni- $-NR_3-CO-$, $(R_3)_2N-CO$ -alkyleeni- $-NR_3-CO-$ tai R_5CO -alkyleeni- $-NR_3-CO$ -ryhmällä, jossa R_3 ja R_5 on määritetty edellä ja R_6 on vetyatomi, alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 5 - 7 hiiliatomia tai aralkyyli-ryhmä,

Y on NO-ryhmä, typpi- tai mahdollisesti alkyyli-ryhmällä substituoitu metiini-ryhmä,

Z_1 , Z_2 , Z_3 ja Z , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on metiini-ryhmä, hiiliatomi, iminoryhmä tai typpi-atomit, jolloin ainakin yksi ryhmistä $Z_1 - Z_4$ on sisällettävä hiiliatomin ja yksi tai kaksi typpi-atomin viereinen metiini-ryhmä voi olla korvattu karbonyyli-ryhmällä,

Z_5 ja Z_6 on hiiliatomi tai myös toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on typpi-atomit ja toinen ryhmistä Z_5 tai Z_6 on hiiliatomi,

A on syaanoryhmä, aminoryhmä, suoraketjuinen tai haarautunut aminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, jolloin edellä mainituissa amino-, aminoalkyyli-, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmissä yhdessä typpi-atomista yksi tai kaksi vetyatomia voi olla korvattu yhdellä tai kahdella alkyyli-ryhmällä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai yksi vetyatomi voi olla

korvattu alkoksikarbonyyliryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, alkenyylioksikarbonyyliryhmällä, jossa on yhteensä 4 - 6 hiiliatomia, alkyylisikarbonyyliryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, aroyylisikarbonyyli-, aroylioksikarbonyyli-, aralkoksikarbonyyli-, alkanoyylioksimetoksikarbonyyli-, sykloalkanoyylioksimetoksikarbonyyli-, aralkanoyylioksimetoksikarbonyyli-, aroyylioksimetoksikarbonyyli-, fosfono-, dialkylifosforyyli- tai O-alkyyli-fosfonoryhmällä, jossa alkanoyyli-osat sisältävät yhteensä 2 - 7 hiiliatomia ja sykloalkanoyyli-osat yhteensä 4 - 8 hiiliatomia sekä metoksiosa voi olla substituoitu sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, aralkyyli-, aroyyli- tai alkyyliryhmällä tai kahdella alkyyliryhmällä, jotka yhdessä metyleenihiihiatomien kanssa voivat muodostaa 5- tai 6-jäsenisen renkaan, tai, mikäli B on syklinen imiini, jossa on 4 - 7 rengasjäsentä, myös vetyatomi tai alkyyliryhmä, joka on sitoutunut iminotyyppiin,

B on fenyleeniryhmä, joka voi olla fluori-, kloori- tai bromiatomilla, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, alkyylisulfenyyli-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, nitro-, amino-, alkylyliamino-, dialkylyliamino-, alkyylisikarbonyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino- tai trifluorimetyyliryhmällä mono- tai disubstituoitu, jolloin substituentit voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja samanaikaisesti yksi tai kaksi metiini-ryhmää edellä mainituissa fenyleeniryhmissä voi olla korvattu yhdellä tai kahdella typpiatomilla, tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, jolloin 4- tai 5-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi rengasjäsen voi olla typpiatomi ja 6- tai 7-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi tai kaksi rengasjäsentä voi olla typpiatomi ja samanaikaisesti sidos vireisten ryhmien hiiliatomien kanssa voi toteutua mahdollisesti läsnä-olevien typpiatomien kautta,

indanyleni- tai 1,2,3,4-tetrahydronaftyleniryhmä, joissa tyydyttynyt rengas on sitoutunut ryhmään A ja aromaattinen rengas ryhmään C tai kondensoituneeseen 5-jäseniseen heterosykliin,

C on sidos, alkyleeni-, aryleeni-, -O-alkyleeni-, -S-alkyleeni-, -NH-alkyleeni-, -N(alkyyli)-alkyleeni-, -alkyleeni-NH-, -alkyleeni-N(alkyyli)-, -SO-alkyleeni- tai -SO₂-alkyleeniryhmä,

D on sidos tai alkyleeniryhmä,

E on alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 7 hiiliatomia, alkenyleeni- tai alkinyleeniryhmä, jossa on 2 - 7 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei ole suoraan sidottu -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpiin, tai, mikäli E ei suoraan ole sidottu -Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-ryhmän typpiin, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₃-, -N(COR₄)-, -CO-, -NR₃-CO-, -CO-NR₃-, -SO₂-NR₃-, alkyyli-sulfonyyli-imino- tai aryyli-sulfonyyliiminoryhmä, jolloin R₃ ja R₄ on edellä määritelty, tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 4 - 7 hiiliatomia, jolloin 4- tai 5-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi tai kaksi rengasjäsentä voi tarkoittaa typpiä ja 6- tai 7-jäsenisessä sykloalkyleenirenkaassa yksi rengasjäsen voi tarkoittaa typpiä ja lisäksi typpiin viereinen metyleeniryhmä voi olla korvattu karbonyyliryhmällä, jolloin samanaikaisesti sidos viereisten ryhmien hiiliatomien kanssa tapahtuu mahdollisesti läsnäolevan typpiin kautta,

F on sidos, suoraketjuinen tai haarautunut alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

suoraketjuinen tai haarautunut alkenyleeni- tai alkinyleeniryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, jolloin kaksois- tai kolmoissidos ei voi liittyä välittömästi heteroatomiin tai ryhmän E kolmoissidokseen, ja edellä mainittu alkyleeni-, alkenyleeni- ja alkinyleeniryhmän voi olla substituoitu aryyli-, -COOR₆-, -CON(R₃)₂- tai -CO-N(R₃)-alkyyli-ryhmällä, jolloin ryhmät R₃ ja R₆ on määritelty kuten edellä ja -CO-N(R=)-alkyyli-ryhmän alkyyliosaa, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, lisäksi voi olla substituoitu ryhmällä R₇ ja R₈, jolloin R₇ ja R₈, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on vetyatomi, aryyli- tai -COOR₆-ryhmä, jolloin R₆ on edellä määritelty,

sykloalkyleeni-, alkyleeni-sykloalkyleeni- tai sykloalkyleeni-alkyleeni-ryhmä, jossa on 4 - 6 hiiliatomia sykloalkyleeniosassa, jossa renkaassa oleva CH-ryhmä voi olla korvattu typpi-atomilla ja liittyminen viereiseen ryhmään E myös voi toteutua typpi-atomin kautta, mikäli sidos tapahtuu ryhmän E hiili-atomin kautta, jolloin, mikäli D on sidos, E on happiatomi ja F on alkyyliryhmä, A ei voi olla suoraan fenyyli- tai fenyylirenkaaseen sidottu amino- tai asyyliaminoryhmä, ja, siinä tapauksessa, että samanaikaisesti vielä X on rikki- ja Y on typpi-atomit, ryhmä A-B-C ei voi olla 4-asetamino-piperatsiinoryhmä, ja

G on ei ryhmän E heteroatomiin sidottu karbonyyliryhmä, joka on substituoitu hydroksiryhmällä, aryylialkenyyliryhmällä, jossa on 3 - 4 hiiliatomia alkenyyliosassa, alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, jossa alkoksiryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, voi olla aryyli- tai alkoksiryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, 1-, 2- tai 3-asemassa voi olla heteroaryyli- tai sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 4 - 8 hiiliatomia, tai 2- tai 3-asemassa pyrrolidin-2-on-1-yyli-, morfolino-, tiomorfolino- tai 1-oksidio-tiomorfolinoryhmällä substituoitu, mahdollisesti 1 - 3 alkyyliryhmällä substituoitulla sykloalkoksiryhmällä, jossa on 4 - 8 hiiliatomia, mahdollisesti 1 - 3 metyyli-ryhmällä substituoitulla bentsosykloalkoksi-, bentsosykloalkyylialkoksi-, bisykloalkoksi- tai bisykloalkyylialkoksiryhmällä, jossa on 4 - 8 hiiliatomia sykloalkyyliosassa ja 6 - 8 hiiliatomia bisykloalkyyliosassa, alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 7 hiiliatomia alkanoyyli- osassa, sykloalkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 4 - 8 hiiliatomia sykloalkanoyyli- osassa, alkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia alkyyliosassa, sykloalkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia sykloalkyyliosassa, aroyylioksimetoksi-, aralkanoyylioksimetoksi-, aryylioksimetoksi- tai aralkoksikarbonyylioksimetoksiryhmällä, jossa metoksiosa voi olla substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, aralkyyli- tai

aryyliryhmällä, sulfo-, fosfono-, O-alkyylifosfono- tai tetratsol-5-yyli-ryhmä,

jolloin, mikäli ei toisin ole mainittu

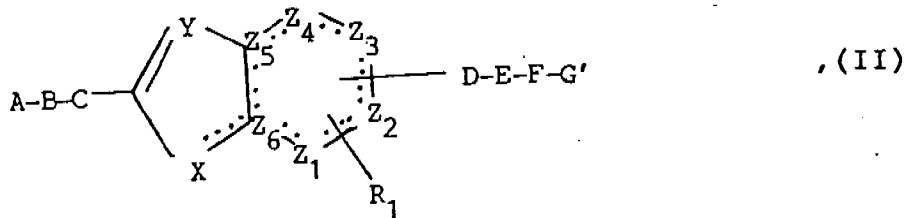
edellä mainittu alkyyli-, alkyleeni- tai alkoksiosat voivat sisältää 1 - 3 hiiliatomia, sekä termillä "aryyliryhmä" tarkoitetaan mahdollisesti fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomilla, alkyyli-, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, alkyyli-amino-, dialkyyliamino-, alkanoyyliamino-, alkyylisulfonyyli-amino-, aminosulfonyyli-, alkyyliaminosulfonyyli-, dialkyyliaminosulfonyyli-, hydroksi-, alkoksi-, aralkoksi-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyli-, dialkyyliaminokarbonyyli-, alkyylisulfonyyli-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmällä mono-, di- tai trisubstituoitua fenyyli-ryhmää, jolloin substituentit ovat samanlaisia tai erilaisia, tai naftyyli-ryhmää ja

termillä "heteroaryyliryhmä" tarkoitetaan 5-jäsenistä heteroaromaattista rengasta, joka sisältää iminoryhmän, happi- tai rikkiatomin, yhden - kaksi typpiatomia ja yhden happi- tai rikkiatomin tai iminoryhmän ja yhden - kolme typpiatomia, tai 6-jäsenistä heteroaromaattista rengasta, joka sisältää 1, 2 tai 3 typpiatomia, jolloin edellä mainittuun renkaaseen fenyylirengas voi olla kondensoitunut ja lisäksi edellä mainittu rengas voi olla fluori-, kloori- tai bromiatomilla, alkyyli-, alkoksi-, hydroksi-, amino-, dialkyyliamino-, alkyylikarbonyyliamino-, alkyylisulfonyyliamino- tai trifluorimetyyliryhmällä tai alkyyliaminoryhmällä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu,

niiden tautomeereja, niiden stereoisomeereja, niiden seoksia) ja niiden suoloja,

t u n n e t t u siitä, että

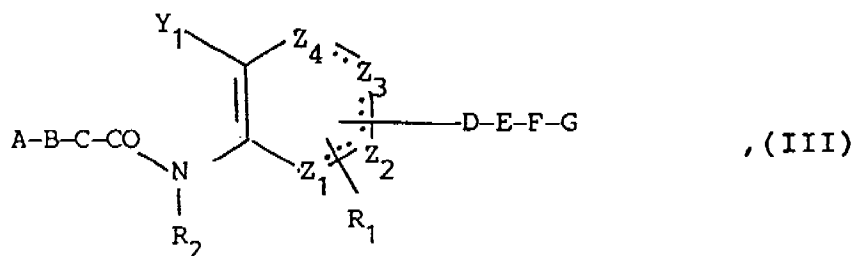
a) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa G on karboksyyli-ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

A - F, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y on määritelty edellä ja G', joka on liittynyt hiiliatomiin, on hydrolyysillä, happokäsittelyllä, termolyysillä tai hydrogenolyysillä karboksyyli-ryhmäksi muunnettavissa oleva ryhmä, muunnetaan yhdisteeksi, joilla on yleinen kaava I, jossa G on karboksyyli-ryhmä tai

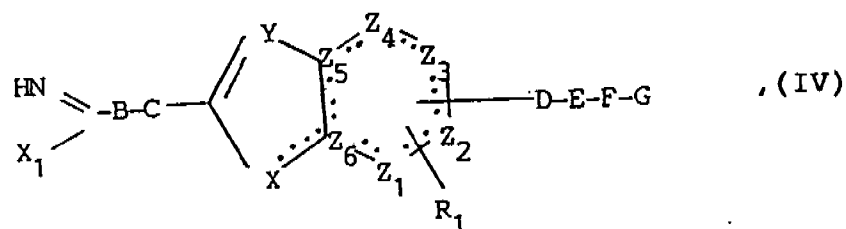
b) bentsimidatsolien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

A - G, R₁, R₂ ja Z₁ - Z₄ on määritelty edellä ja Y₁ on aminoryhmä, syklisoidaan tai

c) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on mahdollisesti alkyyli-ryhmällä substituoitu amidiinoryhmä, mahdollisesti reaktioseoksessa muodostunut yhdiste, joilla on yleinen kaava



jossa

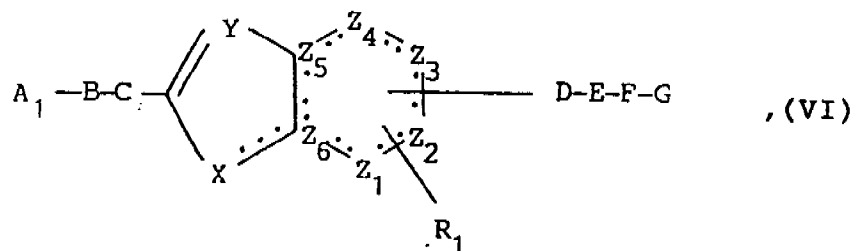
B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y on määritelty edellä ja
X₁ on alkoksi-, aralkoksi-, alkyylitio-, aralkyylitio- tai
aminoryhmä, saatetaan reagoimaan amiinin, jolla on yleinen
kaava



jossa

Ra on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia,
tai sen happoadditiosuolan kanssa tai

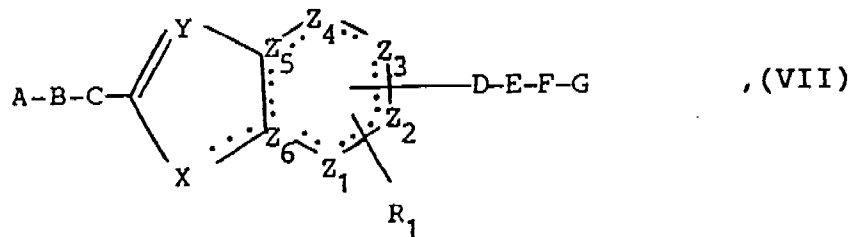
d) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I,
jossa A on aminoalkyyli- tai silyyli-ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X ja Y on määritelty edellä ja
A₁ on syano- tai silyyli-alkyyli-ryhmä, pelkistetään tai

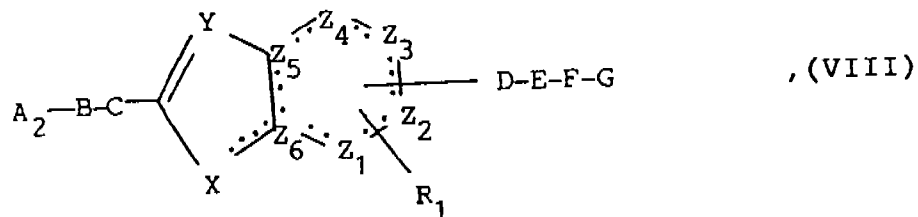
e) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I,
jotka sisältävät sulfonyyli- tai sulfonyyli-ryhmän, joka ei
ole sidottu typpiin, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

A - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y edellä määritellyillä ehdoilla, että ainakin yksi ryhmistä R_1 , B, C, E, G tai X sisältää sulfenyyli- tai sulfinyyli-ryhmä, joka ei ole sidottu typpi-atomiin, hapetetaan tai

f) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on alkoksikarbonyyli-ryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia, aryyli- metoksikarbonyyli-, aryyli- etoksikarbonyyli-, aryyli- oksikarbonyyli-, alkyylisikarbonyyli-, aralkyylisikarbonyyli- tai aryyli- karbonyyli-ryhmällä substituoitu amino-, amino-alkyyli-, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

B - G, R_2 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y on määritelty edellä ja A_2 on amino-, aminoalkyyli-, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava



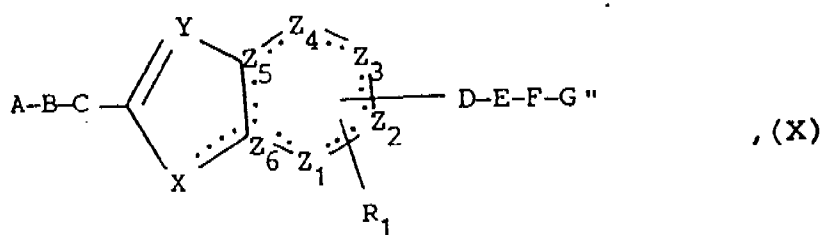
jossa

R_b on alkoksiryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, aryyli- metoksi-,

aryylietoksi-, aroyylioksi-, alkyyli-, aralkyyli- tai aroyyli-ryhmä ja

X_2 on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kanssa tai

g) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa G on ei ryhmän E heteroatomiin sidottu karbonyyliryhmä, joka on substituoitu kinnamyylisiryhmällä tai alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, jossa alkoksiryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, voi olla fenyyli-ryhmällä tai alkoksiryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, 1-, 2- tai 3-asemassa voi olla naftyyli-ryhmällä, sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 5 - 6 hiiliatomia, pyridyyli-ryhmällä tai 2- tai 3-asemassa pyroolidin-2-on-1-yyli-ryhmällä substituoitu, sykloalkoksiryhmällä, jossa on 5 - 8 hiiliatomia, indanyylioksi-, 1,2,3,4-tetrahydronaftyylioksi-, bisykloheptyylioksi- tai bisykloheptyylimetoksiryhmällä, alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia alkanoyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia alkyylioksimetoksiryhmällä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia sykloalkoxylioksimetoksiryhmällä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia sykloalkoxylioksimetoksiryhmällä, jossa metoksiosassa voi olla alkyyli-ryhmällä substituoitu, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

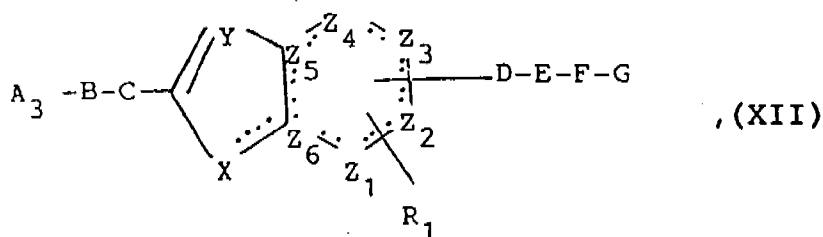
A - F, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y on määritelty edellä ja G" on karboksi- tai alkoksikarbonyyliryhmä, saatetaan reagoimaan alkoholin kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa

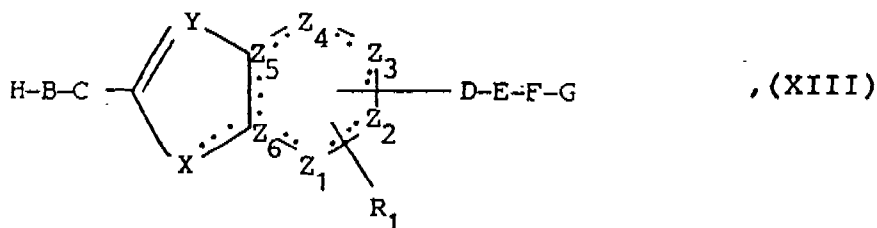
X_3 on hydroksiryhmä tai nukleofiilinen poistuva ryhmä ja R_6 on kinnamyyliiryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, jossa alkyyliryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, voi olla fenyyliryhmällä tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, voi olla 1-, 2- tai 3-asemassa naftyyliiryhmällä, sykloalkyyliiryhmällä, jossa on 5 - 6 hiiliatomia, pyridyyliiryhmällä tai 2- tai 3-asemassa pyrrolidin-2-on-1-yyli-ryhmällä substituoitu, sykloalkyyliiryhmä, jossa on 5 - 8 hiiliatomia, indanyleen-, 1,2,3,4-tetrahydronaftyli-, bisykloheptyyli- tai bisykloheptyylimetyyliiryhmä, alkanoyylioksimetyyliiryhmä, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia alkanoyylioksimetyyliiryhmä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia alkyylioksimetyyliiryhmä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia alkyylioksimetyyliiryhmä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia sykloalkyylioksimetyyliiryhmä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia sykloalkyylioksimetyyliiryhmä, jossa metyyliosa voi olla alkyyliryhmällä substituoitu, tai

h) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on guanidiinoalkyyliiryhmä tai amidiinoryhmä, joka on sitoutunut syklisen iminoryhmän typpiin, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

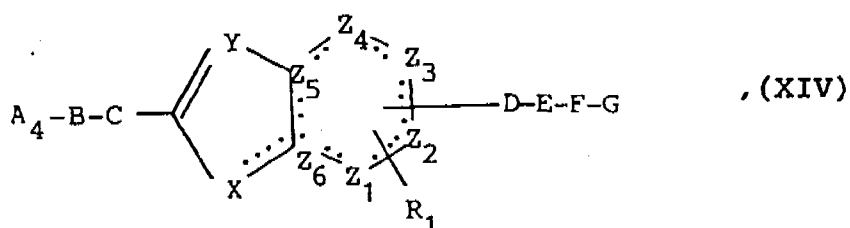
B - G, R_1 , Z_1 - Z_6 , X ja Y on määritelty edellä ja A_3 on aminoalkyyliiryhmä, tai yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

B - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y edellä määritellyllä ehdolla, että ryhmä B sisältää syklisen iminoryhmän, saatetaan reagoimaan S-alkyyli-isotiokarbamidin kanssa tai

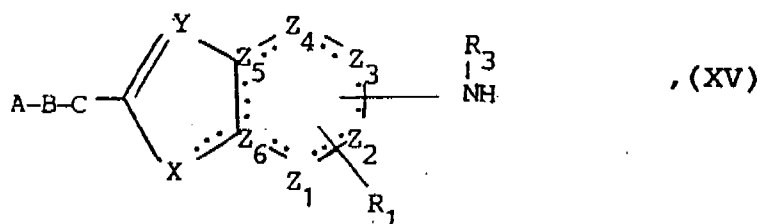
i) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on aromaattiseen renkaaseen sidottu guanidiinoryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

B - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y on edellä määritelty ehdolla, että B on aromaattinen tai heteroaromaattinen rengas, ja A_4 on aminoryhmä, saatetaan reagoimaan syaaniamidilla tai sen happoaddi-tiosuolalla tai

j) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa D on sidos ja E on $-NR_3-CO-$ ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

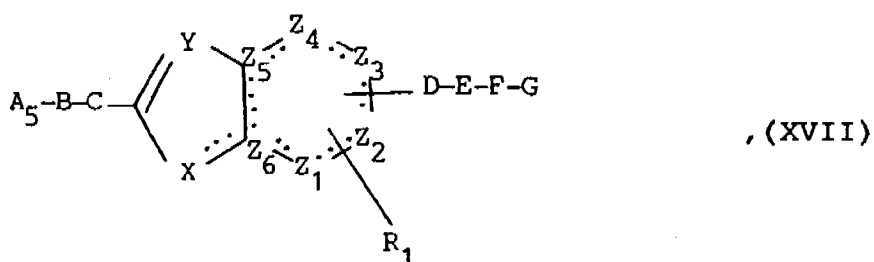
A - C, R_1 , R_3 , $Z_1 - Z_6$, X ja Y on määritelty edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen, joilla on yleinen kaava



jossa

F ja G on määritelty edellä ja X4 on nukleofiilinen poistuva ryhmä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa tai

k) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on amino- tai aminoalkyyli-ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

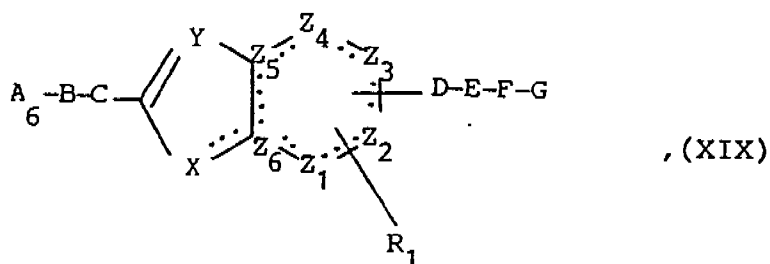
R₁, B - G, X, Y ja Z₁ - Z₆ on määritelty edellä ja A₅ on H₂N-CO-T-ryhmä, jossa T on sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, saatetaan reagoimaan fenyyli-jodi(III)yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa

R₉ on orgaanisen karboksyylihapon asyyli-ryhmä, tai

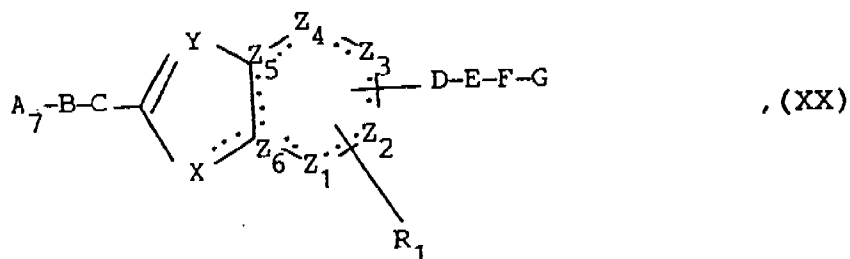
l) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on aminoalkyyli-ryhmä, jossa aminoryhmä ei ole sitoutunut kvartääriseen hiiliatomiin, tai aminoryhmä, joka on sitoutunut ryhmän B tai C CH- tai CH₂-ryhmään, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

R_1 , B - G, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ on määriteltä edellä ja A_6 on hydroksi-imino- tai hydroksi-iminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, pelkistetään tai

m) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa A on dialkyyli- tai fosforyyli-ryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa, substituoitu amino-, aminoalkyyli-, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

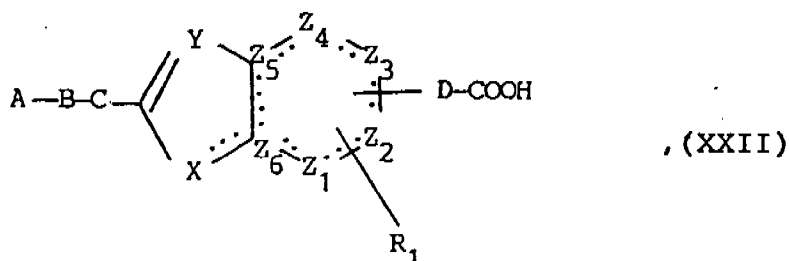
R_1 , B - G, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ on määriteltä edellä ja A_7 on aminoryhmä, suoraketjuinen tai haarautunut aminoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, amidiino-, guanidiino- tai guanidiinoalkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyylisosassa, saatetaan reagoimaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava



jossa

R_{10} on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, ja X_5 on nukleofiilinen poistuva ryhmä, tai

n) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa E on $-\text{CO}-\text{NR}_3$ -ryhmä, yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa

A - D, X, Y ja $Z_1 - Z_6$ on määritelty edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa

F, G ja R_3 on määritelty edellä, ja

näin saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa R_1 on edellä mainittu amino- tai aminoalkyyli-ryhmä, mahdollisesti alkyloidaan vastaavaksi alkyyliamino- tai dialkyyliamino-yhdisteeksi, jolla on yleinen kaava I ja

tarvittaessa lopuksi reaktion aikana reaktiivisten ryhmien suojaksi käytetyt suojaryhmät lohkaistaan pois ja/tai

haluttaessa näin saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava I, erotetaan stereoisomeereikseen ja/tai

näin saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava I, muunnetaan suolakseen, erityisesti farmatseuttista käyttöä varten fysiologisesti siedettäväksi suolaksi epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan seuraavia kondensoituneita 5-jäsenisiä heterosyklejä, joilla on yleinen kaava I :

- (a) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli,
- (b) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-bentsyyli-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli,
- (c) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli,
- (d) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[3-(S-oksido-tiomorfolino)-propyyli]-bentsimidatsoli,
- (e) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[3-(S,S-dioksidio-tiomorfolino)-propyyli]-bentsimidatsoli,
- (f) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(3-amino-propyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli,
- (g) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli-3-oksidi,
- (h) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-bentsyyli-piperatsiino)-etyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli,
- (i) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-metyyli-6-metyyliamino-bentsimidatsoli,
- (j) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-6-(N-karboksimeetyyli-metyyliamino)-1-metyyli-bentsimidatsoli,
- (k) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(2-piperatsiino-etyyli)-bentsimidatsoli,

- (l) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli,
- (m) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(3-pyridyylimetyyli)-bentsimidatsoli,
- (n) 2-(4-Aminometyyli-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-bentsimidatsoli,
- (o) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli,
- (p) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-karboksi-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli,
- (q) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-metyyli-bentsimidatsoli,
- (r) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(3-tiomorfolino-propyyli)-bentsimidatsoli,
- (s) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-1-(4-fenyyli-butyli)-bentsimidatsoli,
- (t) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(4-amino-3,5-dibromi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-metoksikarbonyyli-etyyli)-aminokarbonyyli]-bentsimidatsoli ja
- (u) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli]-5-[(2-isopropylioksikarbonyyli-etyyli)-amino-karbonyyli]-bentsimidatsoli,
- (v) 8-(4-Amidiino-fenyyli)-1-(4-karboksi-butyli)-3,9-dimetyyliksantiini

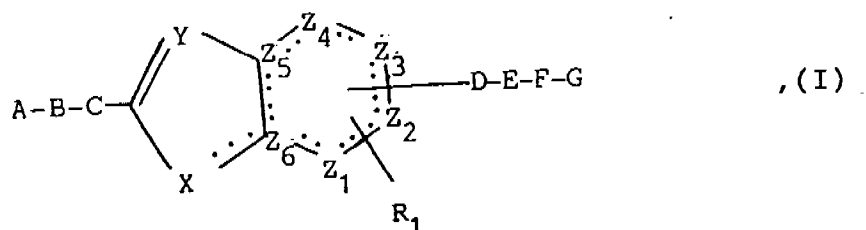
(w) 2-(4-Amidiino-fenyyli)-6-[(2-karboksi-etyyli)-amino-karbonyyli]-3-metyyli-imidatso[4,5-b]pyridiini

niiden tautomeereja, niiden stereoisomeereja ja niiden suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan ainakin yhden vaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen fysiologisesti siedettävä suola epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av kondenserade 5-ledade heterocykler med den allmänna formeln



där

R_1 är en väte-, fluor-, klor- eller bromatom, en alkyl-, aralkyl-, aryl-, heteroaryl-, R_3O -, $(R_3)_2N$ -, R_4CO-NR_3 -, alkylsulfonyl- NR_3 -, arylsulfonyl- NR_3 -, R_3S -, R_3SO -, R_3SO_2 - eller R_5 -grupp, varvid

R_3 är en väteatom, en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, aryl-, heteroaryl-, aralkyl-, karboxialkyl- eller alkoxikarbonylalkylgrupp,

R_4 är en väteatom, en alkyl- eller alkoxigrupp med 1 - 6 kolatomer, aryl-, heteroaryl eller aralkylgrupp med 1 - 6 kolatomer i alkylidenen och

R_5 är en azetidino-, pyrrolidino-, hexametylen-imino- eller heptametylen-iminogrupp eller piperidinogrupp, där metylengruppen i 4-ställning kan vara ersatt med en syreatom, sulfenyl-, sulfinyl- eller sulfonylgrupp eller en med en R_3 -, R_4CO -, alkylsulfonyl- eller arylsulfonylgrupp substituerad iminogrupp, varvid R_3 och R_4 är ovan definierad,

X är en syre-, svavel- eller kväveatom eller en $-NR_2$ -grupp, varvid

R_2 är en väteatom, en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 15 kolatomer, rakkedjad eller förgrenad

alkenyl- eller alkinyldgrupp med 3 - 10 kolatomer, varvid dubbel- eller trefaldigbindning inte direkt kan vara bunden vid kväveatomen, en cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgrupp med 3 - 7 kolatomer i cykloalkyldelen, aryl- eller heteroarylgrupp, alkylgrupp med 2 - 6 kolatomer, som från β -position till gruppens $-NR_2$ kväveatom är substituerad med en R_3O- , $(R_3)_2N-$, R_4CO-NR_3- , alkylsulfonyl- NR_3- , arylsulfonyl- NR_3- , alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl- eller R_5 -grupp, eller en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, som är substituerad med en eller två arylgrupper, eller en heteroaryl-, R_6OCO- , $(R_3)_2NCO-$, $R=CO$, R_3O-CO -alkylen- NR_3-CO- , $(R_3)_2N-CO$ -alkylen- NR_3-CO- eller R_5CO -alkylen- NR_3-CO -grupp, där R_3 och R_5 är definierad ovan och R_6 är en väteatom, en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, cykloalkylgrupp med 5 - 7 kolatomer eller aralkylgrupp,

Y är en NO-grupp, en kväveatom eller eventuellt en med en alkylgrupp substituerad metingrupp,

Z_1 , Z_2 , Z_3 och Z , som kan vara lika eller olika, är en metingrupp, en kolatom, iminogrupp eller kväveatom, varvid åtminstone en av grupperna $Z_1 - Z_4$ innehåller en kolatom och en eller två kväveatomer anliggande metingrupper kan vara ersatta med en karbonylgrupp,

Z_5 och Z_6 är en kolatom eller också en av grupperna Z_5 eller Z_6 är en kväveatom och den andra av grupperna Z_5 eller Z_6 är en kolatom,

A är en cyanogrupp, aminogrupp, rakkedjad eller förgrenad aminoalkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp, varvid i ovan nämnda amino-, aminoalkyl-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupper vid en av kväveatomerna en eller två väteatomer kan vara ersatt med en eller två alkylgrupper med 1 - 4 kolatomer, eller en väteatom kan vara ersatt med en alkoxikarbonylgrupp med tillsammans

2 - 5 kolatomer, alkenyloxikarbonylgrupp med tillsammans 4 - 6 kolatomer, alkylkarbonylgrupp med tillsammans 2 - 5 kolatomer, arylkarbonyl-, aryloxikarbonyl-, aralkoxikarbonyl-, alkanoyloximetoxikarbonyl-, cykloalkanoyloximetoxikarbonyl-, aralkanoyloximetoxikarbonyl-, aroyloximetoxikarbonyl-, fosfono-, dialkylfosforyl- eller O-alkyl-fosfonogrupp, där alkanoyldelen innehåller sammanlagt 2 - 7 kolatomer och cykloalkanoyldelen sammanlagt 4 - 8 kolatomer samt metoxidelen kan vara substituerad med en cykloalkylgrupp med 3 - 6 kolatomer, aralkyl-, aryl- eller alkylgrupp eller två alkylgrupper, som tillsammans med metylenkolatomen kan bilda en 5- eller 6-ledad ring, eller, såvida B är en cyklisk imin med 4 - 7 ringleder, också en väteatom eller alkylgrupp, som är bunden vid iminokvävet,

B är en fenylengrupp, som med en fluor-, klor- eller bromatom, alkyl-, hydroxi-, alkoxi-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitro-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkylkarbonylamino-, alkylsulfonylamino- eller trifluormetylgrupp kan vara mono- eller disubstituerad, varvid substituenterna kan vara lika eller olika och samtidigt en eller två metingrupper i ovan nämnda fenylengrupper kan vara ersatta med en eller två kväveatomer, eller en cykloalkylengrupp med 3 - 7 kolatomer, varvid i en 4- eller 5-ledad cykloalkylenring en ringled kan vara en kväveatom och i en 6- eller 7-ledad cykloalkylenring en eller två ringleder kan vara en kväveatom och samtidigt kan bindning mellan intilliggande grupper kolatomer ske via eventuellt närvarande kväveatomer,

en indanylen- eller 1,2,3,4-tetrahydronaftylengrupp, där den mättade ringen är bunden vid gruppen A och aromatiska ringen vid gruppen C eller den kondenserade 5-ledade heterocykeln,

C är en bindning, alkyl-, aryl-, -O-alkyl-, -S-alkyl-, -NH-alkyl-, -N(alkyl)-alkyl-, -alkyl-NH-, -alkyl-N(alkyl)-, -SO-alkyl- eller -SO₂-alkylengrupp,

D är en bindning eller alkylengrupp,

E är en alkylengrupp med 1 - 7 kolatomer, alkenylen- eller alkinylengrupp med 2 - 7 kolatomer, varvid dubbel- eller trefaldbindning inte är direkt bunden vid $-Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ -gruppens kväveatom, eller, såvida E inte är direkt bunden vid $-Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ -gruppens kväveatom, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_3-$, $-N(COR_4)-$, $-CO-$, $-NR_3-CO-$, $-CO-NR_3-$, $-SO_2-NR_3-$, alkylsulfonylimino- eller arylsulfonyliminogrupp, varvid R_3 och R_4 är ovan definierade, eller cykloalkylengrupp med 4 - 7 kolatomer, varvid i den 4- eller 5-ledade cykloalkylenringen en ringled kan avse en kväveatom och i den 6- eller 7-ledade cykloalkylenringen en eller två ringleder kan avse kväveatomer och därtill kväveatomen anliggande metylengruppen kan vara ersatt med en karbonylgrupp, varvid samtidigt bindning mellan bredvidliggande gruppers kolatomer kan ske via eventuellt närvarande kväveatom,

F är en bindning, en rakkedjad eller förgrenad alkylengrupp med 1 - 6 kolatomer,

en rakkedjad eller förgrenad alkenylen- eller alkinylengrupp med 2 - 6 kolatomer, varvid dubbel- eller trefaldbindning inte omedelbart kan ansluta sig till heteroatomen eller gruppens E trefaldbindning, och ovan nämnda alkyl-, alkenylen- och alkinylengrupper kan vara substituerad med en aryl-, $-COOR_6-$, $-CON(R_3)_2-$ eller $-CO-N(R_3)-$ alkyl-grupp, varvid grupperna R_3 och R_6 är definierad såsom ovan och $-CO-N(R=)-$ alkyl-gruppens alkyl-del, som innehåller 1 - 6 kolatomer, därtill kan vara substituerad med grupperna R_7 och R_8 , varvid R_7 och R_8 , som kan vara lika eller olika, är en väteatom, aryl- eller $-COOR_6-$ grupp, varvid R_6 är ovan definierad,

en cykloalkylen-, alkyl-cykloalkylen- eller cykloalkylen-alkylen-grupp med 4 - 6 kolatomer i cykloalkylendelen, där en CH-gruppen i ringen kan vara ersatt med en kväveatom och bindningen till bredvidliggande gruppen E också kan ske via en kväveatom, såvida bindning sker via gruppens E kolatom, varvid,

såvida D är en bindning, E är en syreatom och F är en alkylgrupp, A kan inte vara en direkt vid fenylringen bunden amino- eller acylaminogrupp, och i fall, att samtidigt ännu X är en svavelatom och Y är en kväveatom, gruppen A-B-C kan inte vara en 4-acetamino-piperazinogrupp, och

G är en inte vid gruppens E heteroatom bunden karbonylgrupp, som är substituerad med en hydroxigrupp, arylalkenyloxigrupp med 3 - 4 kolatomer i alkenyldelen, alkoxigrupp med 1 - 8 kolatomer, där alkoxigruppen med 1 - 5 kolatomer, kan vara med en arylgrupp eller alkoxigrupp med 1 - 3 kolatomer, i 1-, 2- eller 3-ställning med en heteroaryl- eller cykloalkylgrupp med 4 - 8 kolatomer, eller i 2- eller 3-ställning med en pyrrolidin-2-on-1-yl-, morfolino-, tiomorfolino- eller 1-oxido-tiomorfolino-grupp substituerad, med en eventuellt med 1 - 3 alkylgrupper substituerad cykloalkoxigrupp med 4 - 8 kolatomer, med en eventuellt med 1 - 3 metylgrupper substituerad bensocykloalkoxi-, bensocykloalkylalkoxi-, bicykloalkoxi- eller bicykloalkylalkoxigrupp med 4 - 8 kolatomer i cykloalkyldelen och 6 - 8 kolatomer i bicykloalkylden, alkanoyloximetoxigrupp med tillsammans 2 - 7 kolatomer i alkanoyldelen, cykloalkanoyloximetoxigrupp med tillsammans 4 - 8 kolatomer i cykloalkanoyldelen, alkoxikarbonyloximetoxigrupp med 1 - 6 kolatomer i alkyliden, cykloalkoxikarbonyloximetoxigrupp med 3 - 7 kolatomer i cykloalkyldelen, aroyloximetoxi-, aralkanoyloximetoxi-, aryloxi-karbonyloximetoxi- eller aralkoxikarbonyloximetoxigrupp, där metoxidelen kan vara substituerad med en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, cykloalkylgrupp med 3 - 7 kolatomer, aralkyl- eller arylgrupp, substituerad, en sulfo-, fosfono-, O-alkylfosfono- eller tetrazol-5-yl-grupp,

varvid, såvida inte annat anges

ovan nämnda alkyl-, alkylen- eller alkoxidelar kan innehålla 1 - 3 kolatomer, samt termen "arylgrupp" avser en eventuellt med fluor-, klor-, brom- eller jodatomer, alkyl-, trifluor-metyl-, nitro-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkanoyl-

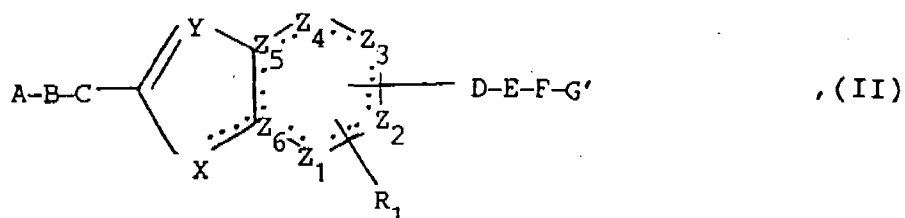
amino-, alkylsulfonylamino-, aminosulfonyl-, alkylamino-sulfonyl-, dialkylaminosulfonyl-, hydroxi-, alkoxi-, aralkoxi-, karboxi-, alkoxikarbonyl-, aminokarbonyl-, alkylaminokarbonyl-, dialkylaminokarbonyl-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgrupper mono-, di- eller trisubstituerad fenyl-grupp, varvid substituenterna är lika eller olika, eller en naftylgrupp och

termen "heteroarylgrupp" avser en 5-ledad heteroaromatisk ring, som innehåller en iminogrupp, en syre- eller svavelatom, en - två kväveatomer och en syre- eller svavelatom eller en imino-gruppn och en - tre kväveatomer, eller en 6-ledad hetero-aromatisk ring, som innehåller 1, 2 eller 3 kväveatomer, varvid vid ovan nämnd ring en fenyling kan vara kondenserad och där-till kan ovan nämnda ring vara med en fluor-, klor- eller brom-atomer, alkyl-, alkoxi-, hydroxi-, amino-, dialkylamino-, alkylkarbonylamino-, alkylsulfonylamino- eller trifluormetyl-grupp eller alkylaminogrupp med 1 - 4 kolatomer, mono- eller disubstituerad,

deras tautomerer, deras stereoisomerer, deras blandningar och deras salter,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där G är en karboxylgrupp, en förening med den allmänna formeln

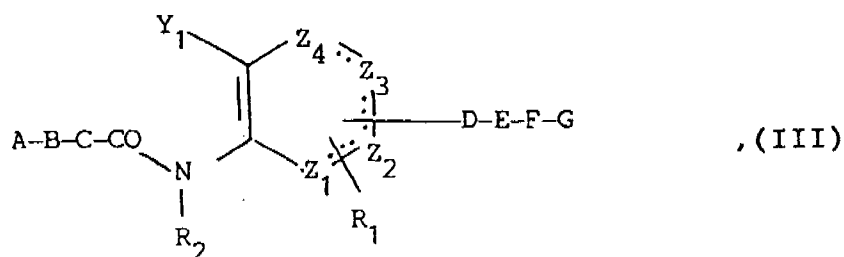


där

A - F, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X och Y är definierade ovan och G' , som är bunden vid en kolatom, är en genom hydrolys, syra-

behandling, termolys eller hydrogenolys till en karboxylgrupp överförbar grupp, omvandlas till en förening med den allmänna formeln I, där G är en karboxylgrupp eller

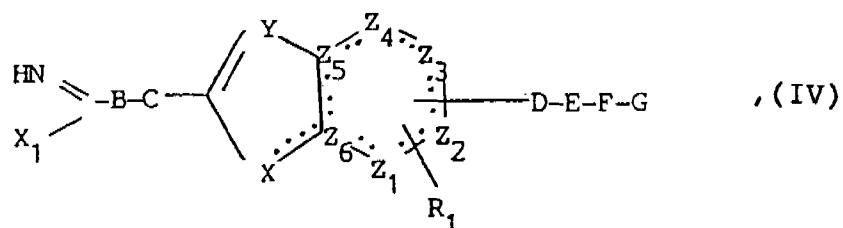
b) för framställning av bensimidazoler med den allmänna formeln I, en förening med allmänna formeln



där

A - G, R₁, R₂ och Z₁ - Z₄ är definierade ovan och Y₁ är en aminogrupp, cykliseras eller

c) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en eventuellt med en alkylgrupp substituerad amidinogrupp, en eventuellt i reaktionsblandning bildad förening med den allmänna formeln



där

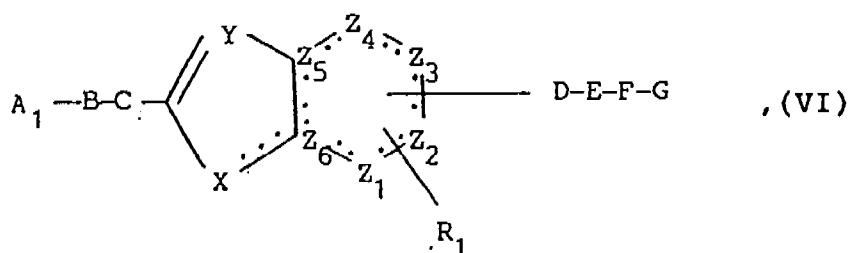
B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X och Y är definierade ovan och X₁ är en alkoxi-, aralkoxi-, alkyltio-, aralkyltio- eller aminogrupp, omsätts med en amin med allmänna formeln



där

Ra är en väteatom eller alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, eller dess syraadditionssalt eller

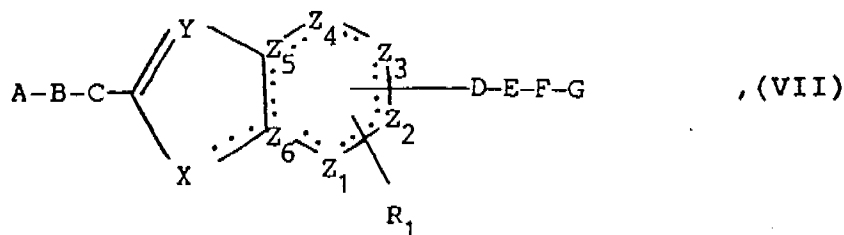
d) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en aminoalkylgrupp, en förening med allmänna formeln



där

B - G, R₁, Z₁ - Z₆, X och Y är definierade ovan och A₁ är en cyano- eller cyanoalkylgrupp, reduceras eller

e) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, som innehåller en sulfinylgrupp eller sulfonylgrupp, som inte är bunden vid en kväveatom, en förening med den allmänna formeln

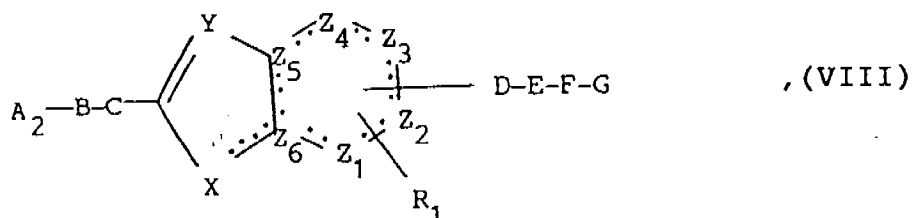


där

A - G, R₁, Z₁ - Z₆, X och Y enligt ovan definierade villkor, att åtminstone en av grupperna R₁, B, C, E, G eller X innehåller en sulfenyl- eller sulfinylgrupp, som inte är bunden vid en kväveatom, oxideras eller

f) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en med en alkoxikarbonylgrupp med tillsammans 2 - 5 kolatomer, arylmetoxikarbonyl-, arylotoxikarbonyl-, aryloxi-

karbonyl-, alkylkarbonyl-, aralkylkarbonyl- eller arylkarbonyl-grupp substituerad amino-, aminoalkyl-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp, en förening med den allmänna formeln



där

B - G, R_2 , Z_1 - Z_6 , X och Y är definierade ovan och

A_2 är en amino-, aminoalkyl-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp, omsätts med en förening med den allmänna formeln



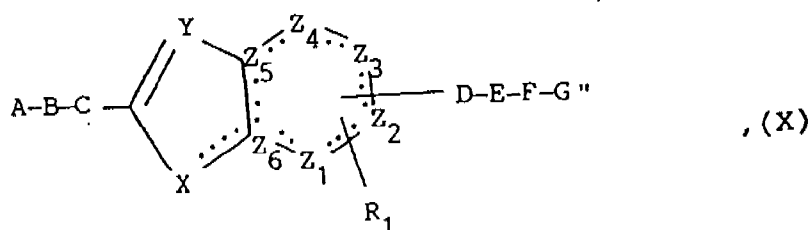
där

R_B är en alkoxigrupp med 1 - 4 kolatomer, arylmetoxi-, aryl-etoxi-, aryloxi-, alkyl-, aralkyl- eller arylgrupp och

X_2 är en nukleofil avgående grupp, eller

g) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där G är en inte vid gruppens E heteroatom bunden karbonylgrupp, som är substituerad med en kinnamyloxigrupp eller alkoxigrupp med 1 - 6 kolatomer, där alkoxigruppen med 1 - 5 kolatomer, kan med en fenylgrupp eller alkoxigrupp med 1 - 3 kolatomer, i 1-, 2- eller 3-ställning med en naftylgrupp, cykloalkylgrupp med 5 - 6 kolatomer, pyridylgrupp eller i 2- eller 3-ställning med en pyrrolidin-2-on-1-yl-grupp vara substituerad, en cykloalkoxigrupp med 5 - 8 kolatomer, indanyloxi-, 1,2,3,4-tetrahydronaftyloxi-, bicykloheptyloxi- eller bicykloheptylmetoxigrupp, en alkanoyloximetoxigrupp med tillsammans 2 - 5 kolatomer i alkanoyldelen, alkoxikarbonyloxi-metoxigrupp med 1 - 2 kolatomer i alkylidenen eller cykloalkoxikarbonyloximetoxigrupp med 5 eller 6 kolatomer i cyklo-

alkyldelen, där metoxidelen kan vara substituerad med en alkylgrupp, en förening med allmänna formeln



där

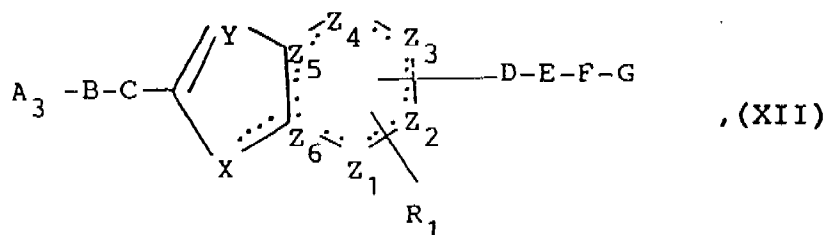
A - F, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X och Y är definierade ovan och G'' är en karboxi- eller alkoxikarbonylgrupp, omsätts med alkohol med allmänna formeln



där

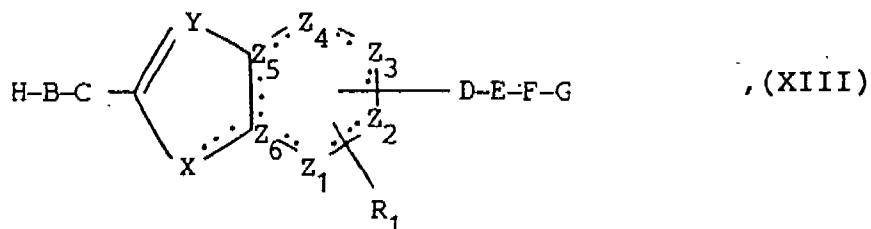
X_3 är en hydroxigrupp eller en nukleofil avgående grupp och R_c är en kinnamylgrupp eller alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, där en alkylgrupp med 1 - 5 kolatomer, kan vara substituerad med en fenylgrupp eller en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, kan i 1-, 2- eller 3-ställning vara med en naftylgrupp, cykloalkylgrupp med 5 - 6 kolatomer, pyridylgrupp eller i 2- eller 3-ställning med en pyrrolidin-2-on-1-yl-grupp substituerad, en cykloalkylgrupp med 5 - 8 kolatomer, indanylen-, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl-, bicykloheptyl- eller bicykloheptylmetylgrupp, alkanoyloximetylgrupp med tillsammans 2 - 5 kolatomer i alkanoyldelen, alkoxikarbonyloximetylgrupp med 1 - 2 kolatomer i alkyldelen eller cykloalkoxikarbonyloximetylgrupp med 5 eller 6 kolatomer i cykloalkyldelen, där metyldelen kan vara substituerad med en alkylgrupp, eller

h) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en guanidinoalkylgrupp eller amidinogrupp, som är bunden vid en cyklisk iminogrups kväveatom, en förening med den allmänna formeln



där

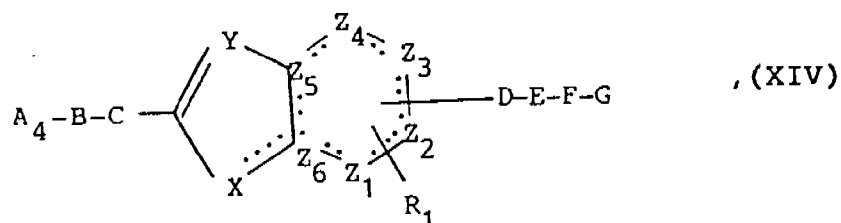
B - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X och Y är definierade ovan och A_3 är en aminoalkylgrupp, eller en förening med allmänna formeln



där

B - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X och Y enligt ovan definierade villkor, att gruppen B innehåller en cyklisk iminogrupp, omsätts med S-alkyl-isotiokarbamid, eller

i) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en vid en aromatisk ring bunden guanidinogrupp, en förening med allmänna formeln

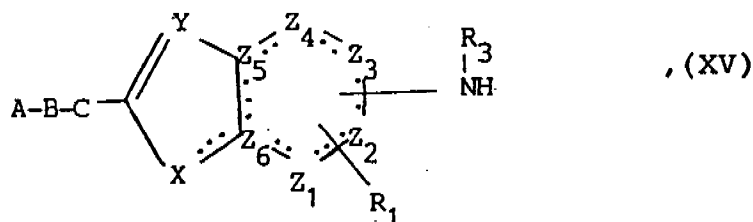


där

B - G, R_1 , $Z_1 - Z_6$, X och Y enligt ovan definierade villkor, att B är en aromatisk eller heteroaromatisk ring, och A_4 är en

aminogrupp, omsätts med cyanamid eller dess syraadditionssalt, eller

j) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där D är en bindning och E är en $-NR_3-CO-$ grupp, en förening med den allmänna formeln



där

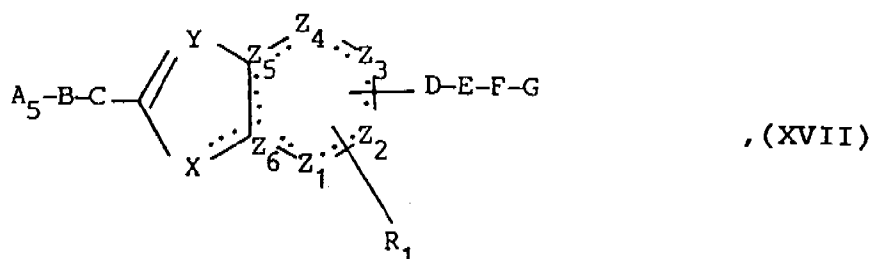
A - C, R_1 , R_3 , $Z_1 - Z_6$, X och Y är definierade ovan, omsätts med en föreningen med den allmänna formeln



där

F och G är definierade ovan och X_4 är en nukleofil avgående grupp, eller dess reaktionsdugliga derivat, eller

k) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en amino- eller aminoalkylgrupp, en förening med allmänna formeln



där

R_1 , B - G, X, Y och $Z_1 - Z_6$ är definierade ovan och A_5 är en $H_2N-CO-T$ -grupp, där T är en bindning eller alkylen

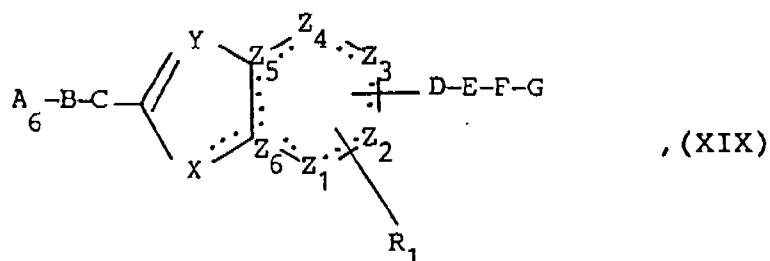
grupp med 1 - 4 kolatomer, omsätts med en fenyljod(III)förening med den allmänna formeln



där

R₉ är en organisk karboxylsyras acylgrupp, eller

l) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en aminoalkylgrupp, där aminogruppen inte är bunden vid en kvartär kolatom, eller en aminogrupp, som är bunden vid gruppens B eller C CH- eller CH₂-grupp, en förening med den allmänna formeln

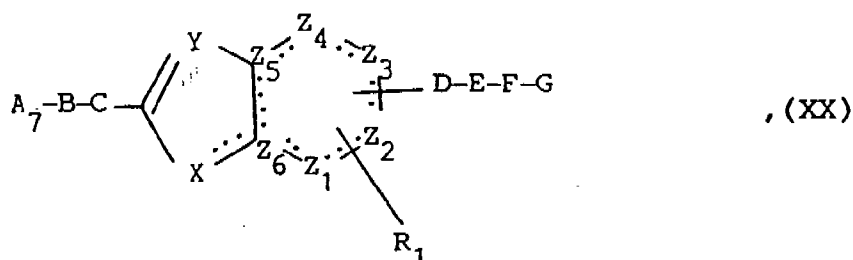


där

R₁, B - G, X, Y och Z₁ - Z₆ är definierade ovan och

A₆ är en hydroxiimino- eller hydroxiiminoalkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, reduceras, eller

m) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där A är en med en dialkylfosforylgrupp med 1 - 3 kolatomer i alkyliden, substituerad amino-, aminoalkyl-, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp, en förening med den allmänna formeln



där

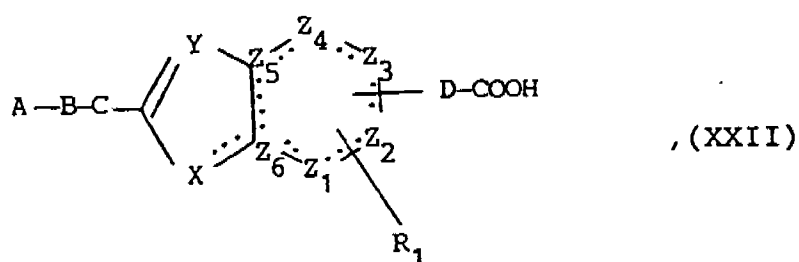
R_1 , B - G, X, Y och $Z_1 - Z_6$ är definierade ovan och A_7 är en aminogrupp, rakkedjad eller förgrenad aminoalkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, amidino-, guanidino- eller guanidinoalkylgrupp med 1 - 3 kolatomer i alkylidenen, omsätts med en föreningen med allmänna formeln



där

R_{10} är en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, och X_5 är en nukleofil avgående grupp, eller

n) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där E är en $-CO-NR_3$ -grupp, en förening med den allmänna formeln



där

A - D, X, Y och $Z_1 - Z_6$ är definierade ovan, omsätts med en förening med den allmänna formeln



där

F, G och R_3 är definierade ovan, och

den så erhållna föreningen med den allmänna formeln I, där R_1 är ovan nämnda amino- eller aminoalkylgrupp, eventuellt alkyleras till motsvarande alkylamino- eller dialkylamino-förening med den allmänna formeln I och

vid behov sedan under reaktionen som skydd för de reaktiva grupperna använda skyddsgrupper avspjälks och/eller

vid behov den så erhållna föreningen med den allmänna formeln I, separeras i sina stereoisomerer och/eller

en så erhållen förening med den allmänna formeln I, omvandlas till sina salter, särskilt för farmaceutiskt bruk avsedda fysiologiskt godtagbara salter med oorganiska eller organiska syror eller baser.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att följande kondenserade 5-ledade heterocykler med den allmänna formeln I framställs:

(a) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-metyl-bensimidazol,

(b) 2-(4-Amidino-fenyl)-1-bensyl-5-[(2-karboxi-etyl)-amino-karbonyl]-bensimidazol,

(c) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-(3-tiomorfolino-propyl)-bensimidazol,

(d) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-[3-(S-oxido-tiomorfolino)-propyl]-bensimidazol,

(e) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-[3-(S,S-dioxido-tiomorfolino)-propyl]-bensimidazol,

(f) 2-(4-Amidino-fenyl)-1-(3-amino-propyl)-5-[(2-karboxietyl)-aminokarbonyl]-bensimidazol,

(g) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-metyl-bensimidazol-3-oxid,

(h) 2-(4-Amidino-fenyl)-1-[2-(4-bensyl-piperazino)-etyl]-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-bensimidazol,

(i) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-metyl-6-metyl-amino-bensimidazol,

(j) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-6-(N-karboximetyl-metyl-amino)-1-metyl-bensimidazol,

(k) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-(2-piperazino-etyl)-bensimidazol,

(l) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyl)-etyl]-bensimidazol,

(m) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-(3-pyridylmetyl)-bensimidazol,

(n) 2-(4-Aminometyl-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-[2-(3,4-dimetoksi-fenyl)-etyl]-bensimidazol,

(o) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-1-(4-fenyl-butyl)-bensimidazol,

(p) 2-(4-Amidino-fenyl)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrom-fenyl)etyl]-5-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-bensimidazol,

(q) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-metoxikarbonyl-etyl)-amino-karbonyl]-1-metyl-bensimidazol,

(r) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-metoxikarbonyl-etyl)-amino-karbonyl]-1-(3-tiomorfolino-propyl)-bensimidazol,

(s) 2-(4-Amidino-fenyl)-5-[(2-metoxikarbonyl-etyl)-amino-karbonyl]-1-(4-fenyl-butyl)-bensimidazol,

(t) 2-(4-Amidino-fenyl)-1-[2-(4-amino-3,5-dibrom-fenyl)etyl]-5-[(2-metoxikarbonyl-etyl)-aminokarbonyl]-bensimidazol och

(u) 2-(4-Amidino-fenyl)-1-[2-(3,4-dimetoxi-fenyl)-etyl]-5-[(2-isopropyloxikarbonyl-etyl)-aminokarbonyl]-bensimidazol,

(v) 8-(4-Amidino-fenyl)-1-(4-karboxi-butyl)-3,9-dimetylxantin

(w) 2-(4-Amidino-fenyl)-6-[(2-karboxi-etyl)-aminokarbonyl]-3-metyl-imidazo[4,5-b]pyridin

deras tautomerer, deras stereoisomeere och deras salter.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett fysiologiskt godtagbart salt med oorganiska eller organiska syror av åtminstone en förening enligt kravet 1 eller 2 framställs.