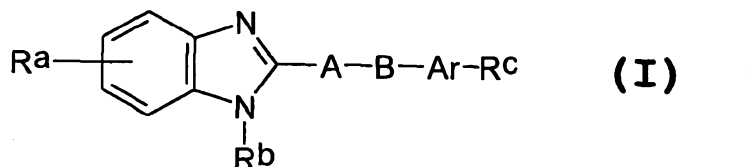


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Benzimidazolonok, eljárás előállításukra és alkalmazásuk gyógyszerként

A találmány tárgyát az



általános képletű benzimidazolonok — ahol

Ar adott esetben szubsztituált fenilén- vagy naftilénecsopott,
adott esetben szubsztituált tioféndiil-, tiazoldiil-, piridin-
diil-, pirimidindiil-, pirazindiil- vagy piridazindiil-cso-
port;

A alkilénecsopott;

B oxigén- vagy kénatom, metilén-, karbonil-, szulfinil- vagy
szulfonilcsopott, adott esetben szubsztituált iminocsopott;

R^a R¹-CO-cikloalkil- általános képletű csopott;

R^b H vagy alkilcsopott; és

R^c cianocsopott vagy adott esetben szubsztituált amidinocsopott —
és előállításuk, hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerké-
szítmények és alkalmazásuk képezik.

PK

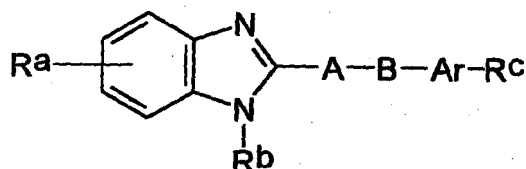
P02 00710

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

71.720/BE

Benzimidazolak, eljárás előállításukra és alkalmazásuk gyógyszerként

A találmány tárgyát



(I)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

általános képletű benzimidazolak, tautomerjeik, sztereoizomereik, keverékeik, elővegyületeik, olyan származékaik, amelyek a karboxicsoport helyén egy fiziológiai körülmények között negatívan töltött csoportot tartalmaznak, és sóik, főleg szervetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal képzett fiziológiailag elfogadható sóik képezik, amelyeknek értékes tulajdonságaik vannak.

Azok a fenti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^c cianocsoportot jelent, értékes köztitermékek a többi (I) általános képletű vegyület előállítására; és az olyan (I) általános képletű vegyületeknek, amelyek képletében R^c az alábbi amidinocsoportok egyikét jelenti, valamint tautomerjeiknek, sztereoizomerjeiknek, keverékeiknek, elővegyületeiknek, olyan származékaiknak, amelyek a karboxicsoport helyén egy fiziológiai körülmények között negatívan töltött csoportot tartalmaznak, és sóiknak, főleg szervetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal képzett fiziológiailag elfogadható sóiknak pedig értékes farmakológiai tulajdonságaik, főleg trombózis elleni hatásuk van.

A találmány tárgyát így az (I) általános képletű új vegyületek valamint előállításuk, a farmakológiai hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények, előállításuk és alkalmazásuk képezi.

A fenti (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése a következő:

Ar jelentése adott esetben egy fluor-, klór- vagy brómatommal, egy trifluor-metil-, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fenilén- vagy naftilénecsoporthal, a szénvázban adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporthal szubsztituált tioféndiil-, tiazoldiil-, piridindiil-, pirimidindiil-, pirazindiil- vagy piridazindiil-csoport;

A jelentése 1-3 szénatomos alkilénecsoporthal;

B jelentése oxigén- vagy kénatom, metilén-, karbonil-, szulfinil- vagy szulfonilcsoporthal, adott esetben egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoporthal szubsztituált iminocsoporthal, amelyben az alkilrészt egy vagy két karboxicsoporthal szubsztituálhatja;

R^a jelentése a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R¹-CO-cikloalkil-általános képletű csoport, amely képletben

R¹ jelentése 1-3 szénatomos alkoxi-, aminocsoporthal, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-4 szénatomos dialkil-aminocsoporthal, amelyekben az alkilrészt egy karboxicsoporthal szubsztituálhatja,

olyan 4-7 tagú cikloalkilén-imino- vagy cikloalkenilén-iminocsoporthal, amelyeket egy vagy két olyan 1-3 szénatomos alkilcsoporthal szubsztituálhat, ahol egy alkilszubsztituenst ugyanakkor egy hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-amino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szén-

atomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 1-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 3-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos 1,3-dialkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-csoport szubsztituálhat,

egy hidroxicsoporthal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport,

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált olyan 5-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelynek két szomszédos szénatomjára egy fenilgyűrű kondenzálódik,

morfolino-, piperazino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos N-alkil-piperazino-, pirrolino-, 3,4-dehidro-piperidino- vagy 1-pirrolilcsoport,

a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R^2 -CX-cikloalkil- általános képletű csoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, naftil- vagy monociklusos 5 vagy 6 tagú heteroarilcsoport, ahol a 6 tagú heteroarilcsoport egy, két vagy három nitrogénatomot és az 5 tagú heteroarilcsoport egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot és egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, és a fentiekben említett alkil-szubsztituenst egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-

-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkil-imino-, 1-3 szénatomos alkoxi-imino-, 1-3 szénatomos alkil-hidrazino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-hidrazino-, 2-4 szénatomos alkanoil-hidrazino-, az alkilrészben 1-3 és az alkanoilrészben 2-4 szénatomos N-(alkil)-alkanoil-hidrazino- vagy 1-3 szénatomos alkilidén-csoport, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkanoilrészben vagy az alkil- és az alkanoilrészben egy karboxics csoport szubsztituálhat,

egy imidazol- vagy imidazolongyűrűvel szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxics csoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituen-ek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxics csoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

az imidazolongyűrűt egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, amelyet egy karboxics csoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkil-

részenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

a fentiekben említett imidazol- és imidazolongyűrű két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat, imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoport, amelyet egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, és ugyanakkor egy alkil-szubsztituenst egy karboxicssoport szubsztituálhat,

1-4 szénatomos alkilcsoport, amely

egy alkil- Y^1 -alkil-, $HOOC$ -alkil- Y^1 -alkil-, R^3NR^4 -, tetrazolil-alkil- Y^2 - vagy R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoporttal, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent és

egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált izoxazolidinil-karbonilcsoporttal, egy pirrolino-karbonil-, 3,4-dehidro-piperidino-karbonil-, 1-pirrolil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy 4-7 tagú cikloalkilén-imino-karbonilcsoporttal szubsztituált, és a fentiekben említett csoportokban a cikloalkilén-iminorészt egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja, és ugyanakkor a fentiekben említett, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, az alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy a cikloalkilén-imino-karbonilcsoportoknak mindig egy alkilrészét vagy alkilszubsztituensét egy karboxicssoport szubsztituálhatja, és az 1-4 szénatomos alkilcsoport maradék hidrogénatomjait részben vagy teljesen fluoratomok helyettesíthetik, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxi-csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- Y^1 -alkil- Y^2 -, alkil- Y^2 -, karboxi-alkil- Y^1 -alkil- Y^2 - vagy karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben egy karboxi-, 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amelyekben

Y^1 jelentése szén-szén-kötés, oxigénatom, szulfenil-, szulfinil-, szulfonilcsoport, -NH-, -NH-CO- vagy -NH-CO-NH- képletű csoport, és

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés, karbonil-, szulfonil-, imino- vagy olyan -NH-CO- képletű csoport, amelynek a karbonilcsoportja az R^3NR^4 általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, és az Y^1 és Y^2 csoportok definíciójában szereplő iminocsoportokat még egy 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport is szubsztituálhatja,

egy R^5NR^6 általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, benzoil-, fenil-szulfonil- vagy piridilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos

karboxi-alkil-karbonilcsoport,
1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet 2-4 szénatomos alkanoil-
vagy 5-7 szénatomos cikloalkanoilcsoport és egy, egy klór-,
bróm- vagy jódatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport
szubsztituál;

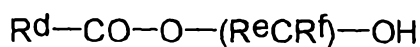
R^b jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és
 R^c jelentése cianocsoport vagy adott esetben egy vagy két 1-3
szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport.

A fentiekben említett csoportok definíciójánál említett kar-
boxicsoportokat ezenkívül egy in-vivo karboxicsoporttá átalakít-
ható csoport vagy egy fiziológiai körülmények között negatívan
töltött csoport helyettesítheti, vagy

a fentiekben említett csoportok definíciójánál említett amino-
vagy iminocsoportokat ezenkívül egy in-vivo lehasítható csoport
szubsztituálhatja. Ilyen csoportokat ismertetnek például az
alábbi szakirodalmi források: WO 98/46576; N. M. Nielson et al.,
International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987).

In-vivo karboxicsoporttá átalakítható csoport alatt például
egy hidroximetilcsoportot, egy olyan alkohollal észtereszített
karboxicsoportot értünk, mint amilyen előnyösen egy 1-6 szénato-
mos alkanol, egy, az alkanolrészben 1-3 szénatomos fenil-
alkanol, egy olyan 3-9 szénatomos cikloalkanol, amelyek közül
egy 5-8 szénatomos cikloalkanolt még egy vagy két 1-3 szénatomos
alkilcsoport is szubsztituálhat, egy 5-8 szénatomos cikloalka-
nol, amelyben a 3- vagy 4-helyzetben egy metilénecsoportot egy
oxigénatom vagy egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkil-, az
alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkil-, az alkoxirészben 1-3

szénatomos fenil-alkoxi-karbonil- vagy 2-6 szénatomos alkanoil-csoporttal szubsztituált iminocsoport helyettesíti, és a cikloalkanoilrészt még egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport is szubsztituálhatja, egy 4-7 szénatomos cikloalkenol, egy 3-5 szénatomos alkenol, egy, az alkenolrészben 3-5 szénatomos fenil-alkenol, egy 3-5 szénatomos alkinol vagy egy, az alkinolrészben 3-5 szénatomos fenil-alkinol, azzal a megszorítással, hogy az oxigénatom és egy, egy kettős- vagy hármaskötést hordozó szénatom között nincs kémiai kötés, egy, a cikloalkilrészben 3-8 és az alkanolrészben 1-3 szénatomos cikloalkil-alkanol, egy olyan összesen 8-10 szénatomos bicikloalkanol, amelyben a bicikloalkilrészt még egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, az 1,3-dihidro-3-oxo-1-izobenzfuranol vagy egy



általános képletű alkohol, amely képletben

R^d jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos fenil-alkilcsoport,

R^e jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport, és

R^f jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

Fiziológiai körülmények között negatívan töltött csoportok alatt értjük a következőket: az 5-tetrazolil-, fenil-ureido-, trifluor-metil-ureido-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-amino-, fenil-szulfonil-amino-, benzil-szulfonil-amino-, trifluor-metil-szulfonil-amino-, az alkilrészben 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-karbamoil-, fenil-szulfonil-karbamoil-, benzil-szulfonil-karbamoil- vagy az alkilrészben 1-6 szénatomos perfluor-alkil-

-szulfonil-karbamoilcsoportot.

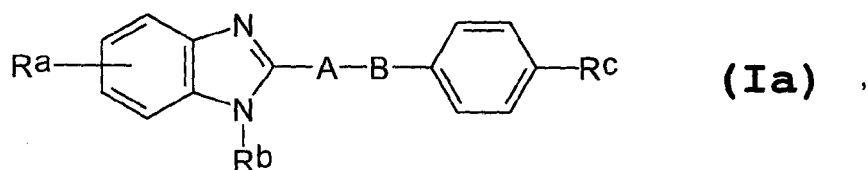
Az imino- vagy aminocsoportról in-vivo lehasítható csoportok alatt értjük például a következőket: hidroxicsoport, egy acil-csoport, így adott esetben fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomokkal, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoportokkal mono- vagy diszubsztituált benzoilcsoport, ahol a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, egy piridinoil- vagy egy 1-16 szénatomos alkanoilcsoport, így a formil-, acetil-, propionil-, butiril-, pentanoil-, hexanoil-, 3,3,3-triklór-propionil- vagy az allil-oxi-karbonilcsoport, egy, az alkoxirészben 1-16 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy az alkilrészben 1-16 szénatomos alkil-karbonil-oxicsoport, amelyekben a hidrogénatomokat részben vagy teljesen fluor- vagy klóratomok helyettesíthetik, így a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, *terc*-butoxi-karbonil-, pentil-oxi-karbonil-, hexil-oxi-karbonil-, oktil-oxi-karbonil-, nonil-oxi-karbonil-, decil-oxi-karbonil-, undecil-oxi-karbonil-, dodecil-oxi-karbonil-, hexadecil-oxi-karbonil-, metil-karbonil-oxi-, etil-karbonil-oxi-, 2,2,2-triklór-etil-karbonil-oxi-, propil-karbonil-oxi-, izopropil-karbonil-oxi-, butil-karbonil-oxi-, *terc*-butil-karbonil-oxi-, pentil-karbonil-oxi-, hexil-karbonil-oxi-, oktil-karbonil-oxi-, nonil-karbonil-oxi-, decil-karbonil-oxi-, undecil-karbonil-oxi-, dodecil-karbonil-oxi- vagy a hexadecil-karbonil-oxicsoport, egy, az alkoxirészben 1-6 szénatomos fenil-alkoxi-karbonilcsoport, így a benzil-oxi-karbonil-, fenil-etoxi-karbonil- vagy a fenil-propoxi-karbonilcsoport, olyan 3-amino-propionilcsoport, amely-

ben az aminocsoportot egy vagy két 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport szubsztituálja, és a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, egy, az alkilrészben 1-3 és az alkoxirészben 2-4 szénatomos alkil-szulfonil-alkoxi-karbonil-, a láncvégi alkoxirészben 1-3 és a többi alkoxirészben 2-4 szénatomos alkoxi-alkoxi-alkoxi-karbonilcsoport, az $R^d\text{-CO-O-(}R^d\text{CR}^f\text{)-O-CO-}$, alkil- $\text{CO-NH-(}R^g\text{CR}^h\text{)-O-CO-}$ vagy az alkil- $\text{CO-O-(}R^g\text{CR}^h\text{)-(}R^g\text{CR}^h\text{)-O-CO-}$ általános képletű csoport, amely képletekben az „alkil” 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és amely képletekben $R^d\text{-}R^f$ jelentése a fentiekben definiált, és

R^g és R^h jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

Továbbá a fentiekben említett, több mint két szénatomot tartalmazó telített alkil- és alkoxirészek definíciója felöleli ezek elágazó szénláncú izomerjeit, így például többek között az izopropil-, terc-butyl- és az izobutylcsoportot is.

Előnyös vegyületek azok az



általános képletű vegyületek, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;

B jelentése oxigén- vagy kénatom, metilén-, karbonil-, szulfonil- vagy szulfonilcsoport, adott esetben egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport, amelyben az

alkilrészt egy vagy két karboxicsoport szubsztituálhatja;

R^a jelentése a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R^1 -CO-cikloalkil-
általános képletű csoport, amely képletben

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxi-, aminocsoport, 1-4 szén-
atomos alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-4 szénatomos dial-
kil-aminocsoport, amelyekben az alkilrészt egy karboxicsoport
szubsztituálhatja,

olyan 4-7 tagú cikloalkilén-imino- vagy cikloalkenilén-imino-
csoport, amelyeket egy vagy két olyan 1-3 szénatomos alkil-
csoport szubsztituálhat, ahol egy alkilszubsztituenst ugyanak-
kor egy hidrox-, 1-3 szénatomos alkoxi-, karboxi-, az
alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben
1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino-, alkilrészenként 1-3 szén-
atomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-amino-, az alkilrészben 1-3
szénatomos karboxi-alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szén-
atomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-karbamoil-, az alkilrészben
1-3 szénatomos karboxi-alkil-ureido-, alkilrészenként 1-3
szénatomos 1-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-, alkilrészenként
1-3 szénatomos 3-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido- vagy alkilré-
szenként 1-3 szénatomos 1,3-dialkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-
csoport szubsztituálhat,

egy hidroxicsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-
iminocsoport,

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált
olyan 5-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelynek két szom-
szédos szénatomjára egy fenilgyűrű kondenzálódik,

morfolino-, piperazino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos N-

-alkil-piperazino-, pirrolino-, 3,4-dehidro-piperidino- vagy 1-pirrolilcsoport,

a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R^2 -CX-cikloalkil- általános képletű csoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, naftil- vagy monociklusos 5 vagy 6 tagú heteroarilcsoport, ahol a 6 tagú heteroarilcsoport egy, két vagy három nitrogénatomot és az 5 tagú heteroarilcsoport egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot és egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, és a fentiekben említett alkil-szubsztituenst egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkil-imino-, 1-3 szénatomos alkoxi-imino-, 1-3 szénatomos alkil-hidrazino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-hidrazino-, 2-4 szénatomos alkanoil-hidrazino-, az alkilrészben 1-3 és az alkanoilrészben 2-4 szénatomos N-(alkil)-alkanoil-hidrazino- vagy 1-3 szénatomos alkilidércsoport, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkanoilrészben vagy az alkil- és az alkanoilrészben egy karboxics csoport szubsztituálhat,

egy imidazol- vagy imidazolongyűrűvel szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxicsoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituen-
sek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicsoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

az imidazolongyűrűt egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, amelyet egy karboxicsoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkil-
részben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkil-
részenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituál-
hat, és

a fentiekben említett imidazol- és imidazolongyűrű két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat, imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoport, amelyet egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, és ugyanakkor egy alkilszubsztituenst egy karboxicsoport szubsztituálhat, 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely

egy alkil-Y¹-alkil-, HOOC-alkil-Y¹-alkil-, R³NR⁴-, tetrazolil-
-alkil-Y²- vagy R³NR⁴-alkil- általános képletű csoporttal, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent és

egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált izoxazolidin-1-il-karbonilcsoporttal, egy pirrolino-karbonil-, 2,3-dehidro-piperidino-karbonil-, 1-pirrolil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy 4-7 tagú cikloalkilén-imino-karbonilcsoporttal szubsztituált, és a fentiekben említett csoportokban a cikloalkilén-iminorészt egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja, és ugyanakkor a fentiekben említett, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, az alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy a cikloalkilén-imino-karbonilcsoportoknak mindig egy alkilrészét vagy alkilszubsztituensét egy karboxicsoport szubsztituálhatja, és az 1-4 szénatomos alkilcsoport maradék hidrogénatomjait részben vagy teljesen fluoratomok helyettesíthetik, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxi-csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- Y^1 -alkil- Y^2 -, alkil- Y^2 -, karboxi-alkil- Y^1 -alkil- Y^2 - vagy karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben egy karboxi-, 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amelyekben Y^1 jelentése szén-szén-kötés, oxigénatom, szulfenil-, szulfinil-, szulfonilcsoport, -NH-, -NH-CO- vagy -NH-CO-NH- képletű

csoport, és

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés, karbonil-, szulfonil-, imino- vagy olyan $-NH-CO-$ képletű csoport, amelynek a karbonilcsoportja az R^3NR^4 általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, és az Y^1 és Y^2 csoportok definíciójában szereplő iminocsoportokat még egy 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport is szubsztituálhatja,

egy R^5NR^6 általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, benzoil-, fenil-szulfonil- vagy piridilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport,

1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet 2-4 szénatomos alkanoil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkanoilcsoport és egy, egy klór-, bróm- vagy jódatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R^c jelentése cianocsoport vagy adott esetben egy hidroxicssoporttal, egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, egy vagy két, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport;

és a fentiekben említett csoportok definíciójában szereplő karboxi-, amino- és iminocsoportokat ezenkívül még egy in vivo le-

hasítható csoport is szubsztituálhatja.

Különösen előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, 1-3 szénatomos alkanolésztereik, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése 1-3 szénatomos alkilénecsoporthoz;

B jelentése oxigénatom, metilén-, imino- vagy olyan 1-3 szénatomos N-alkil-iminocsoport, amelyben az alkilcsoportot egy karboxicsoporthoz szubsztituálhatja;

R^a jelentése az 1-helyzetben R^1 -CO- általános képletű csoporttal szubsztituált 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyben

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxi-, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-4 szénatomos dialkil-amincsoport, amelyekben az alkilrészt egy karboxicsoporthoz szubsztituálhatja,

olyan 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelyet egy hidroxicsoporthoz vagy egy vagy két olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol egy alkilszubsztituenst ugyanakkor egy hidrox-, 1-3 szénatomos alkoxi-, karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-amino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 1-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 3-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos 1,3-dialkil-3-(karboxi-alkil)-ureidocsoport

szubsztituálhat,
adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált
olyan 5-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelynek két szom-
szédos szénatomjára egy fenilgyűrű kondenzálódik,
morfolino-, piperazino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos N-
-alkil-piperazino-, pirrolino-, 3,4-dehidro-piperidino- vagy
1-pirrolilcsoport,
az 1-helyzetben az R^2 -CX- általános képletű csoporttal szubsztiti-
tuált 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal
szubsztituált fenil-, naftil- vagy monociklusos 5 vagy 6 tagú
heteroarilcsoport, ahol a 6 tagú heteroarilcsoport egy, két
vagy három nitrogénatomot és az 5 tagú heteroarilcsoport egy,
adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált
iminocsoportot, egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy, adott
esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált imi-
nocsoportot és egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy vagy két
nitrogénatomot tartalmaz, és a fentiekben említett alkil-
szubsztituenst egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos
karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-
-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-
-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkil-imino-, 1-3
szénatomos alkoxi-imino- vagy 1-3 szénatomos alkilidén-csoport,
amelyeket mindig az alkil- vagy az alkoxirészben egy karboxi-
csoport szubsztituálhat,
az 1-helyzetben egy imidazol- vagy imidazolongyűrűvel szubsztiti-



tuált 1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyekben

az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxicssoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituen-
sek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a
fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy kar-
boxicssoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4
szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az
alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-
-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos
dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

az imidazolongyűrűt egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport
szubsztituálhatja, amelyet egy karboxicssoport vagy a 2- vagy a
3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3
szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkil-
részben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkil-
részenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituál-
hat, és

a fentiekben említett imidazol- és imidazolongyűrű két szomszéd-
os szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat,
imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoport, amelyet egy vagy két 1-3
szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol ugyanakkor egy
alkilszubsztituenst egy karboxicssoport szubsztituálhat,

1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyet az 1-helyzetben

egy R^3NR^4 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos R^3NR^4 -alkil- ál-
talános képletű csoport és

egy pirrolino-karbonil-, 2,3-dehidro-piperidino-karbonil-, 1-



-imidazolil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil-, 1-izoxazolidinil-karbonil- vagy 4-7 tagú cikloalkilén-imino-karbonilcsoport szubsztituál, ahol a fentiekben említett csoportokban a cikloalkilén-iminorészt egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja, és ugyanakkor a fentiekben említett, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, az alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy a cikloalkilén-imino-karbonilcsoportoknak mindig egy alkilrészét vagy alkilszubsztituensét egy karboxicsoport szubsztituálhatja, és az 1-4 szénatomos alkilcsoport maradék hidrogénatomjait részben vagy teljesen fluoratomok helyettesíthetik, amely képletben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxicsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil- Y^2 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben az 1-helyzetben egy karboxi-, 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amelyekben

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés vagy karbonil-, imino- vagy olyan -NH-CO- képletű csoport, amelynek a karbonilcsoportja az R^3NR^4 általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, és az Y^2 csoport definíciójában szereplő iminocsoportot még



egy 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport is szubsztituálhatja, az 1-helyzetben egy R^5NR^6 - általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, benzoil-, fenil-szulfonil- vagy piridilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet 2-4 szénatomos alkanoil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkanoilcsoport és egy, egy klór-, bróm- vagy jódatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R^c jelentése adott esetben egy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetoxi-metoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport, amelyekben a benzoilrész fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomokkal, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoportokkal mono- vagy diszubsztituált, és a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek.

Egészen különösen előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, 1-3 szénatomos alkanolésztereik, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése metilénecsoport;



B jelentése oxigénatom vagy iminocsoport;

R^a jelentése az 1-helyzetben R^1 -CO- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R^1 jelentése adott esetben egy metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált pirrolidino- vagy piperidinocsoport, amelyekben mindig a metil- vagy az etilrészt egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, az 1-helyzetben az R^2 -CX- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, piridil-, pirazolilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkoxi-imino- vagy 1-3 szénatomos alkilidénecsoport, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkoxi-részben egy karboxicssoport szubsztituálhat,

az 1-helyzetben egy imidazolgyűrűvel szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxicssoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicssoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkil-részben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztiti-

tuálhatja, és a fentiekben említett imidazolgyűrűk két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridinggyűrű kondenzálódhat, az 1-helyzetben egy benzimidazon-1-il-csoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben az imidazolongyűrűt egy, adott esetben egy karboxicssoporttal szubsztituált metil- vagy etilcsoport szubsztituálhatja,

metil- vagy etilcsoport, amelyet az 1-helyzetben egy R^3NR^4 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoport és egy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil-, 1-izoxazolidinil-karbonil-, egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-karbonil- vagy piperidino-karbonilcsoport szubsztituál, ahol a fentiekben említett csoportokban mindig egy alkilrészt vagy alkilszubsztituenst egy karboxicssoport szubsztituálhat, amely képletekben R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxicssoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és R^4 jelentése hidrogénatom, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil- Y^2 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, vagy R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben egy karboxicssoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amely képletekben Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés vagy karbonilcsoport vagy adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport,

az 1-helyzetben egy R^5NR^6 - általános képletű csoporttal szubsztitu-

tuált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben

R^5 jelentése piridil-, benzoil- vagy fenil-szulfonilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport,

a 3-helyzetben egy klóratommal szubsztituált propilcsoport, amelyet az 1-helyzetben egy ciklopentil-karbonilcsoport szubsztituál, az 1-helyzetben egy olyan ciklopentil-aminocsoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amelyet a nitrogénatomján egy, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése metilcsoport; és

R^c jelentése adott esetben egy, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetoxi-metil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport;

de főleg azok az (Ia) általános képletű vegyületek, 1-3 szénatomos alkanolésztereik, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése metilén-csoport;

B jelentése iminocsoport;

R^a jelentése az 1-helyzetben R^1 -CO- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R^1 jelentése adott esetben egy metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált pirrolidino- vagy piperidinocsoport, amelyekben mindig a metil- vagy az etilrészt egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénato-

mos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, az 1-helyzetben az R^2 -CX- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, piridil-, pirazolilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkoxi-imino- vagy 1-3 szénatomos alkilidén-csoport, amelyek mindig az alkil- vagy az alkoxirészben egy karboxicssoporttal szubsztituáltak, az 1-helyzetben egy imidazolgyűrűvel szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben az imidazolgyűrűt egy-három metilcsoport szubsztituálhatja vagy két metilcsoport és egy etilcsoport szubsztituálja, és a fentiekben említett metil- vagy etil-szubsztitueneket ugyanakkor egy karboxicssoport szubsztituálhatja, metil- vagy etilcsoport, amelyet az 1-helyzetben

egy R^3NR^4 - vagy $R^3NR^4-CH_2$ - általános képletű csoport és egy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil-, egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-karbonil- vagy piperidino-karbonilcsoport szubsztituál, ahol a fentiekben említett csoportokban mindig egy alkilrészt vagy alkilszubsztituenst egy karboxicssoport szubsztituálhat, amely képletekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxicssoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil- Y^2 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, amely képletekben

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés vagy karbonilcsoport vagy

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport;

R^b jelentése metilcsoport; és

R^c jelentése adott esetben egy, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetoxi-metil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport;

és a fentiekben említett (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében az R^a szubsztituens az 5-helyzetben van, valamint 1-3 szénatomos alkanolésztereik, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik.

Különösen előnyös vegyületekként például a következőket nevezzük meg:

- (a) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol,
- (b) (E/Z)-2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(2-piridil)-(karboxi-metil-oxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol,
- (c) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol,
- (d) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(2-karboxi-etil)-pirrolidin-1-il-karbonil]-ciklopropil}-benzimidazol,
- (e) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karboxi-etil)-4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil]-benzimidazol,
- (f) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol és
- (g) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-(metil)-

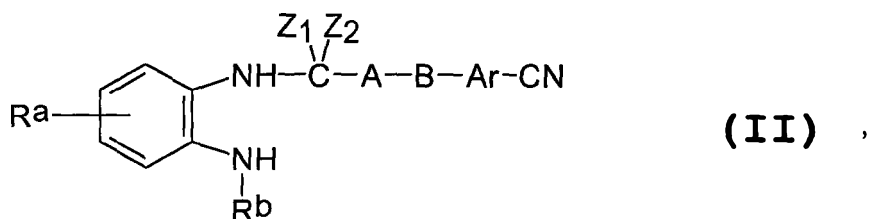
-karboxi-metil-karbonil-amino-metil]-1-metil-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol

valamint 1-3 szénatomos alkanolésztereiket, az alkoxirészben 1-8 szénatomos N-(alkoxi-karbonil)-N-benzil-oxi-karbonil- és N-benzoil-amidinjeiket, tautomerjeiket, sztereoizomerjeiket és sóikat.

A találmány szerinti módon az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert eljárásokkal, például az alábbi eljárásokkal nyerjük:

a) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^c cianocsoportot jelent:

egy, adott esetben a reakcióelegyben képződött



általános képletű vegyületben — amely képletben

R^a , R^b , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott,

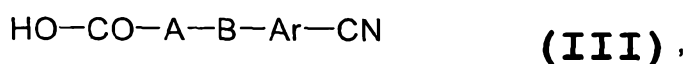
Z^1 és Z^2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoportokkal szubsztituált amino-, hidroxil- vagy merkaptocsoport vagy

Z^1 és Z^2 egy oxigén- vagy kénatommal együtt egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy 2-3 szénatomos alkilén-dioxi- vagy alkilén-ditiocsoportot képez — gyűrűzárási reakciót hajtunk végre.

A gyűrűzárási reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószer-elegyben, így etanolban, izopropil-alkoholban, vízmentes ecet-

savban, benzolban, klór-benzolban, toluolban, xilolban, glikolban, glikol-monometil-éterben, dietilén-glikol-dimetil-éterben, szulfolánban, dimetil-formamidban, tetralinban vagy a (II) általános képletű vegyület előállításához használt acilezőszer, például a megfelelő nitril, anhidrid, savhalogenid, észter vagy amid feleslegében hajtjuk végre, például 0 és 250 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban a reakcióelegy forráspontján, adott esetben egy kondenzálószer, így foszforil(V)-klorid, szulfinil(IV)-klorid, szulfonil(VI)-klorid, kénsav, p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, sósav, foszforsav, polifoszforsav, ecetsav, ecetsavanhidrid, N,N-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében vagy adott esetben egy bázis, így kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát jelenlétében is. A gyűrűzárási reakciót azonban oldószer és/vagy kondenzálószer nélkül is végrehajthatjuk.

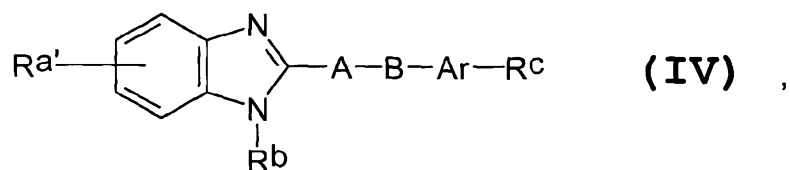
A reakciót azonban különösen előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületet a reakcióelegyben a megfelelő o-nitro-vegyület redukciójával majd adott esetben egy



általános képletű karbonsav — amely képletben Ar, A és B jelentése a definícióban megadott — jelenlétében az adott esetben a reakcióelegyben képződött megfelelő aminovegyület acilezésével állítjuk elő.

b) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^a olyan, a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos $R^2\text{-CX}'$ -cikloalkilén- általános képletű csoportot jelent, ahol R^2 jelentése a fentiekben definiált és X' az X csoportnál a fentiekben említett iminocsoportok egyikét jelenti:

egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R^{b} , R^{c} , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott és

R^{a} a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos $\text{R}^2\text{-CX}'$ -cikloalkilén- általános képletű csoportot jelent, amely képletben

R^2 jelentése a fentiekben megadott —

egy

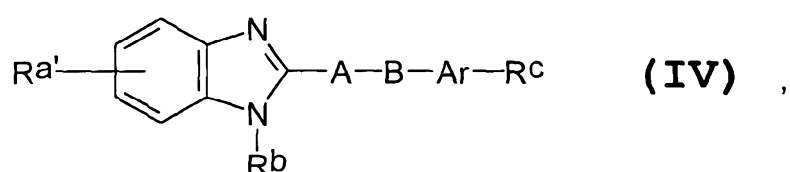


általános képletű aminnal — amely képletben X' az X csoportnál a fentiekben említett iminocsoportok egyikét jelenti — reagáltatunk.

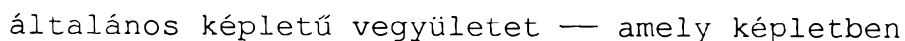
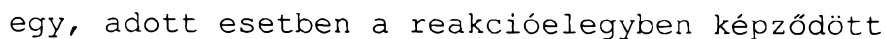
A reakciót előnyösen oldószerben, így metanol/toluol elegyben, etanolban, izopropil-alkoholban vagy xilolban és célszerűen egy vízelvonószer, így molekulaszita, nátrium-szulfát vagy kalcium-klorid jelenlétében, adott esetben egy bázis, így trietilamin jelenlétében, 50 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

c) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^{a} olyan, a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos $\text{R}^2\text{-CX}''$ -cikloalkilén- általános képletű csoportot jelent, ahol R^2 jelentése a fentiekben definiált és X'' az X csoportnál a fentiekben említett alkilidén-csoportok egyikét jelenti:

egy



egy



R^a , R^b , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott és Z^4 egy alkoxi- vagy aralkoxicsoportot, így metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy benzil-oxicsoportot vagy egy alkil-tio- vagy aralkil-tiocsoportot, így metil-tio-, etil-tio-, propil-tio- vagy benzil-tiocsoportot jelent —
egy



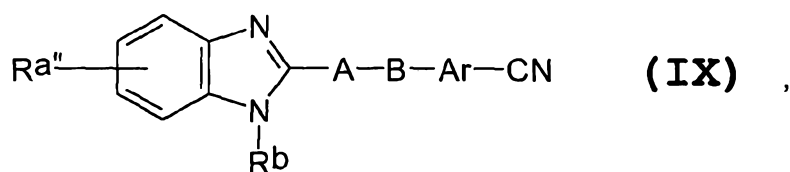
általános képletű aminnal — amely képletben R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport — vagy sóival reagáltatunk.

A reakciót célszerűen oldószerben, így metanolban, etanolban, propanolban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, 0 és 150 °C közötti, előnyösen 0 és 80 °C közötti hőmérsékleten egy (VIII) általános képletű aminnal vagy egy megfelelő savaddíciós sójával, így például karbonátjával vagy acetátjával hajtjuk végre.

Egy (VII) általános képletű vegyületet például úgy nyerünk, hogy egy megfelelő cianovegyületet egy megfelelő alkohollal, így metanollal, etanollal, propanollal, izopropil-alkohollal vagy benzil-alkohollal egy sav, így sósav jelenlétében reagáltatunk, vagy egy megfelelő amidot egy trialkil-oxóniumsóval, így a trietil-oxónium-[tetrafluoro-borát(III)]-tal oldószerben, így metilén-dikloridban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban 20 °C-on reagáltatunk, vagy egy megfelelő nitrilt hidrogén-szulfiddal célszerűen oldószerben, így piridinben vagy dimetil-formamidban, egy bázis, így trietil-amin jelenlétében reagáltatunk és végül a kapott tioamidot egy megfelelő alkil- vagy aralkil-halogeniddal alkilezzük.

e) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^a olyan imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoportot jelent, amelyet egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol ugyanakkor egy alkilszubsztituenst egy karboxi- vagy az alkoxirészben 1-3 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport szubsztituálhat:

egy, adott esetben a reakcióelegyben képződött



általános képletű vegyületben — amely képletben

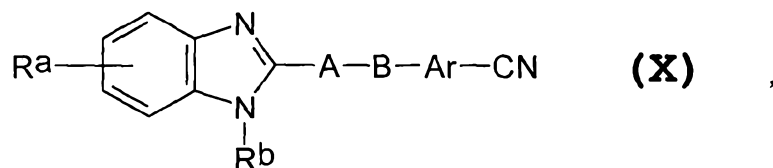
R^b , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott és

$R^{a''}$ jelentése olyan ureidocsoport, amelyet a 3-helyzetben egy, az alkoxi- és az alkilrészben 1-3 szénatomos alkoxi-karbonil-alkilcsoport szubsztituál — gyűrűzárási reakciót hajtunk végre.

A reakciót előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban, propanolban, izopropil-alkoholban vagy benzil-alkoholban, egy sav, így sósav jelenlétében, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban 20 °C-on hajtjuk végre.

f) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^c hidroxami-aminocsoportot jelent:

egy



általános képletű nitrilt — amely képletben

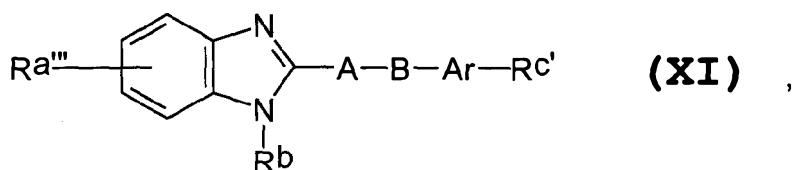
R^a , R^b , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott —

hidroxil-ammal vagy sóival reagáltatunk.

A reakciót célszerűen oldószerben, így metanolban, etanolban, propanolban, vízben, vizes metanolban, tetrahidrofuránban, vizes tetrahidrofuránban, dioxánban vagy vizes dioxánban, 0 és 150 °C közötti, előnyösen 0 és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

g) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^a egy karboxicsoportot tartalmaz és R^c jelentése a fenti definícióban megadott, vagy R^a jelentése a fenti definícióban megadott és R^c adott esetben egy hidroxicsoporttal vagy egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amidinocsoportot jelent:

egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R^b , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott és $R^{a'''}$ és $R^{c'}$ jelentése azonos R^a és R^c csoportoknak a fentiekben megadott jelentésével, azzal a megszorítással, hogy R^a hidrolízissel, savas vagy bázikus kezeléssel, termolízissel vagy hidrogenolízissel egy karboxicsoporttá átalakítható csoportot tartalmaz és R^c jelentése a fenti definícióban megadott, vagy R^c hidrolízissel, savas vagy bázikus kezeléssel, termolízissel vagy hidrogenolízissel egy, adott esetben egy hidroxicsoporttal vagy egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amidinocsoporttá átalakítható csoportot jelent és R^a jelentése a fenti

definícióban megadott —

hidrolízissel, savas vagy bázikus kezeléssel, termolízissel vagy hidrogenolízissel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelynek a képletében R^a egy karboxicsoportot tartalmaz és R^c jelentése a fenti definícióban megadott, vagy R^a jelentése a fenti definícióban megadott és R^c adott esetben egy hidroxicsoporttal vagy egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amidinocsoportot jelent.

Karboxicsoporttá átalakítható csoportként szerepelhet például egy védőcsoporttal megvédett karboxicsoport, így ennek funkciós származékai, például a szubsztituálatlan vagy szubsztituált amidjai, észterei, tioészterei, trimetil-szilil-észterei, orto-észterei vagy iminoészterei, amiket célszerűen hidrolízissel alakítunk át karboxicsoporttá, a tercier alkoholokkal képzett észterei, például a *terc*-butil-észter, amit célszerűen savas kezeléssel vagy termolízissel alakítunk át karboxicsoporttá, és az aralkanolokkal képzett észterei, például a benzil-észter, amit célszerűen hidrogenolízissel alakítunk át karboxicsoporttá.

A hidrolízist célszerűen vagy egy sav, így sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, triklór-ecetsav, trifluor-ecetsav vagy keverékeik, vagy pedig egy bázis, így lítium-, nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében, alkalmas oldószerben, így vízben, vizes metanolban, vizes etanolban, vizes izopropil-alkoholban, metanolban, etanolban, vizes tetrahidrofuranban vagy vizes dioxánban, -10 és 120 °C közötti hőmérsékleten, például a szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten

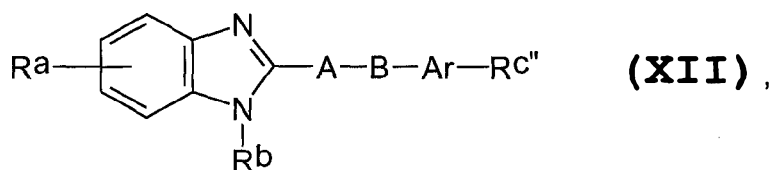
hajtjuk végre.

Ha a (XI) általános képletű vegyület például a *terc*-butil- vagy a *terc*-butil-oxi-karbonilcsoportot tartalmazza, úgy ezt egy savval, így trifluor-ecetsavval, hangyasavval, *p*-toluolszulfonsavval, kénsavval, sósavval, foszforsavval vagy polifoszforsavval adott esetben egy közömbös oldószerben, így metilén-dikloridban, kloroformban, benzolban, toluolban, dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, előnyösen -10 és 120 °C közötti, például 0 és 60 °C közötti hőmérsékleten végzett kezeléssel, vagy termikusan adott esetben egy közömbös oldószerben, így metilén-dikloridban, kloroformban, benzolban, toluolban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban és előnyösen egy katalitikus mennyiségű sav, így *p*-toluolszulfonsav, kénsav, foszforsav vagy polifoszforsav jelenlétében, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján, például 40 és 120 °C közötti hőmérsékleten hasíthatjuk le.

Ha a (XI) általános képletű vegyület például a benzil-oxi- vagy a benzil-oxi-karbonilcsoportot tartalmazza, úgy ezt egy hidrogénezőkatalizátor, így palládium/szén jelenlétében, egy alkalmas oldószerben, így metanolban, etanolban, vizes etanolban, vízmentes ecetsavban, etil-acetátban, dioxánban vagy dimetil-formamidban, előnyösen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, például szobahőmérsékleten és 1-5 bar hidrogénnyomáson végzett hidrogenolízissel is lehasíthatjuk.

h) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^c egy vagy két, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal vagy egy *in vivo* lehasítható csoporttal szubsztituált amidinocsoportot jelent:

egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R^a , R^b , Ar, A és B jelentése a fenti definícióban megadott és $\text{R}^{c''}$ amidinocsoportot jelent —

egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben

R^9 egy, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonilcsoportot vagy a fentiekben említett in vivo lehasítható csoportok egyikének az acilcsoportját jelenti, és

Z^5 jelentése nukleofil kilépőcsoport, így halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom vagy p-nitro-fenilcsoport — reagáltatunk.

A reakciót előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban, metilén-dikloridban, tetrahidrofuránban, toluolban, dioxánban, dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-formamidban, adott esetben egy szervetlen vagy egy tercier szerves bázis jelenlétében, előnyösen 20 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Olyan (XIII) általános képletű vegyülettel, amelynek a képletében Z^5 nukleofil kilépőcsoportot jelent a reakciót előnyösen oldószerben, így metilén-dikloridban, acetonitrilben, tetrahidrofuránban, toluolban, vizes acetonban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, adott esetben egy bázis, így nátrium-hid-

rid, kálium-karbonát, kálium-terc-butanolát vagy N-(etil)-diizopropil-amin jelenlétében, 0 és 60 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Ha találmány szerinti módon egy olyan (I) általános képletű vegyületet nyerünk, amely egy olyan, az alkilrészben 1-3 szénatomos R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoportot tartalmaz, amelyben az R^3 és az R^4 csoportok közül legalább az egyik hidrogénatomot jelent, úgy ezt végül egy megfelelő izocianáttal vagy karbamoil-halogeniddel a megfelelő (I) általános képletű karbamidvegyületté alakítjuk át és/vagy

egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amely egy 1-3 szénatomos amino-alkilcsoportot tartalmaz, úgy ezt végül egy megfelelő akrilsav-észterrel a megfelelő (I) általános képletű, az alkoxirészben 1-3 szénatomos 2-(alkoxi-karbonil)-etil-vegyületté alakítjuk át és/vagy

egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amely egy olyan, az alkilrészben 1-3 szénatomos R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoportot tartalmaz, amely képletben R^3 és R^4 egy-egy hidrogénatomot jelent, úgy ezt végül egy megfelelő dihalogén-alkánnal a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át, amelynek a képletében R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy megfelelő 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez és/vagy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^C amidinocsoportot jelent, úgy ezt végül egy halogénezett ecetsavszármazékkal való reakcióval majd az ezt követő hidrolízissel és dekarboxilezéssel a megfelelő olyan amidinovegyületté alakítjuk át, amelyet egy vagy két metilcsoport szubsztituál

és/vagy

egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^c hidroxí-amidinocsoportot jelent, úgy ezt végül katalitikus hidrogénezéssel a megfelelő amidinovegyületté alakítjuk át és/vagy

egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^a egy karboxicsoportot tartalmaz, úgy ezt végül észterestéssel a megfelelő észterré alakítjuk át.

A megfelelő (I) általános képletű karbamidvegyületnek az utólagos előállítását célszerűen egy megfelelő izocianáttal vagy karbamoil-kloriddal, előnyösen oldószerben, így dimetil-formamidban és adott esetben egy tercier szerves bázis, így trietil-amin jelenlétében, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A megfelelő, az alkoxirészben 1-3 szénatomos 2-(alkoxi-karbonil)-etil-vegyületnek az utólagos előállítását egy megfelelő akrilsav-észterrel, előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban vagy izopropil-alkoholban, 50 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

A megfelelő (I) általános képletű 4-7 tagú cikloalkilén-imino-vegyületnek az utólagos előállítását célszerűen egy megfelelő dihalogén-alkánnal, előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban vagy izopropil-alkoholban, egy bázis, így nátrium-karbonát jelenlétében, 50 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

Az utólagos alkilezést célszerűen oldószerben, így metilén-dikloridban, tetrahidrofuránban, dioxánban, dimetil-szulfoxid-

ban, dimetil-formamidban vagy acetonban, adott esetben egy reakciógyorsító, így nátrium- vagy kálium-jodid és előnyösen egy bázis, így nátrium- vagy kálium-karbonát jelenlétében, vagy olyan tercier szerves bázis, így az N-etil-diizopropil-amin vagy az N-metil-morfolin jelenlétében, amelyik ugyanakkor oldószerként is szolgálhat, vagy adott esetben ezüst(I)-karbonát vagy ezüst(I)-oxid jelenlétében hajtjuk végre, -30 és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen azonban -10 és $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Az utólagos hidrolízist célszerűen vagy egy sav, így sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, triklór-ecetsav, trifluor-ecetsav vagy keverékeik, vagy pedig egy bázis, így lítium-, nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében, egy alkalmas oldószerben, így vízben, vizes metanolban, vizes etanolban, vizes izopropil-alkoholban, metanolban, etanolban, vizes tetrahidrofuránban vagy vizes dioxánban hajtjuk végre; és az utólagos dekarboxilezést pedig egy sav, így a fentiekben megnevezett savak egyikének a jelenlétében, -10 és $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, például a szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az utólagos észterezést egy megfelelő alkohollal célszerűen oldószerben vagy oldószerkeverékben, így metilén-dikloridban, benzolban, toluolban, klór-benzolban, tetrahidrofuránban, benzol/tetrahidrofuránban vagy dioxánban, előnyösen azonban az alkalmazott alkohol feleslegében, adott esetben egy sav, így a sósav vagy egy vízelvonószer, például az izobutil-(klór-formiát), szulfinil-diklorid, trimetil-klór-szilán, sósav, kénsav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, foszfor-triklorid, foszfor(V)-oxid, N,N'-diciklohexil-karbodiimid, N,N'-diciklohexil-karbodi-

imid/N-hidroxi-szukcinimid, N,N'-karbonil-diimidazol, N,N'-szulfinil-diimidazol, trifenil-foszfin/szén-tetraklorid vagy trifenil-foszfin/azodikarbonsav-dietil-észter jelenlétében vagy adott esetben egy bázis, így kálium-karbonát, N-etil-diizopropil-amin vagy N,N-dimetil-amino-piridin jelenlétében hajtjuk végre, célszerűen 0 és 150 °C közötti, előnyösen azonban 0 és 80 °C közötti hőmérsékleten; vagy az utólagos észterezést egy megfelelő halogennel oldószerben, így metilén-dikloridban, tetrahidrofuránban, dioxánban, dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban vagy acetonban, adott esetben egy reakciógyorsító, így nátrium- vagy kálium-jodid és előnyösen egy bázis, így nátrium- vagy kálium-karbonát jelenlétében, vagy olyan tercier szerves bázis, így az N-etil-diizopropil-amin vagy az N-metil-morfolin jelenlétében, amelyik ugyanakkor oldószerként is szolgálhat, vagy adott esetben ezüst(I)-karbonát vagy ezüst(I)-oxid jelenlétében hajtjuk végre, -30 és 100 °C közötti, előnyösen azonban -10 és 80 °C közötti hőmérsékleten.

A fentiekben leírt reakcióknál az adott esetben jelenlévő reakcióképes csoportokat, így a hidrox-, karboxi-, amino-, alkil-amino- vagy az iminocsoportokat a reakció előtt a szokásos védőcsoportokkal megvédhetjük, amelyeket a reakció után újból lehasíthatunk.

Például a hidroxics csoport védőcsoportjaként a trimetil-szilil-, acetyl-, benzoil-, *terc*-butil-, tritil-, benzil- vagy a tetrahidropiranylcs csoport, a karboxics csoport védőcsoportjaként a trimetil-szilil-, metil-, etil-, *terc*-butil-, benzil- vagy a tetrahidropiranylcs csoport és

az amino-, alkil-amino- vagy az iminocsoport védőcsoportjaként pedig az acetil-, trifluor-acetil-, benzoil-, propionil-, terc-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, benzil-, metoxi-benzil- vagy a 2,4-dimetoxi-benzilcsoport, és ezenkívül az aminocsoport védőcsoportjaként még a ftalilcsoport is szerepelhet.

Az alkalmazott védőcsoport utólagos lehasítása például hidrolízissel történik, vizes oldószerben, például vízben, vizes izopropil-alkoholban, vizes tetrahidrofuranban vagy vizes dioxánban, egy sav, így trifluor-ecetsav, sósav vagy kénsav vagy egy alkalikus bázis, így lítium-, nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében, vagy pedig éterhasítással történik, például jódtimetil-szilán jelenlétében, 0 és 100 °C, előnyösen 10 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

A benzil-, metoxi-benzil- vagy a benzil-oxi-karbonilcsoport lehasítása azonban például hidrogenolízissel történik, például hidrogénnel, egy katalizátor, így palládium/szén katalizátor jelenlétében, oldószerben, így metanolban, etanolban, etil-acetátban, dimetil-formamidban, dimetil-formamid/aceton elegyben vagy vízmentes ecetsavban, a reakcióelegyhez adott esetben egy savat, így sósavat adva, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten és 1-7, előnyösen azonban 3-5 bar hidrogénnyomáson.

A metoxi-benzilcsoport lehasítása egy oxidálószer, így a cérium(IV)-ammónium-nitrát jelenlétében is történhet, oldószerben, így metilén-dikloridban, acetonitrilben vagy vizes acetonitrilben, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten.

A 2,4-dimetoxi-benzilcsoport lehasítása viszont előnyösen trifluor-ecetsavban, anizol jelenlétében történik.

A *terc*-butil- vagy a *terc*-butoxi-karbonilcsoport lehasítása előnyösen egy savval, így trifluor-ecetsavval vagy sósavval való kezeléssel történik, a reakcióhoz adott esetben egy oldószert, így metilén-dikloridot, dioxánt vagy dietil-étert használva.

A ftalilcsoport lehasítását előnyösen hidrazin vagy egy primer amin, így metil-amin, etil-amin vagy butil-amin jelenlétében, egy oldószerben, így metanolban, etanolban, izopropil-alkoholban, toluol/víz kétfázisú elegyében vagy dioxánban hajtjuk végre, 20 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Az allil-oxi-karbonilcsoport lehasítása katalitikus mennyiségű [tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)]-val való kezeléssel, előnyösen oldószerben, így tetrahidrofuránban és előnyösen egy bázis, így a morfolin feleslegének vagy az 5,5-dimetil-1,3-ciklohexándionnak a jelenlétében, 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten és védőgáz alatt történik; vagy pedig katalitikus mennyiségű [tris(trifenil-foszfin)-ródiium(I)]-kloriddal való kezeléssel, oldószerben, így vizes etanolban és adott esetben egy bázis, így az 1,4-diaza-biciklo [2.2.2] oktán jelenlétében, 20 és 70 °C közötti hőmérsékleten történik.

A kiindulási vegyületekként használt (II)-(XII) általános képletű vegyületeket, amelyek részben a szakirodalomból ismertek, a szakirodalomból ismert eljárásokkal nyerjük, továbbá előállításukat a példákban ismertetjük.

A (III) általános képletű vegyületek kémiáját például Jack

Robinson ismerteti, lásd: J. Chem. Soc. 1941, 744; a benzimidazoloké pedig az alábbi szakirodalmi forrásokban szerepel: Katritzky és Rees „Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, Oxford, Pergamon Press, 1984 könyvében, Schaumann-tól a Hetarene III fejezet, és Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4. kiadás, Verlag Thieme, Stuttgart 1993.

Így például egy (II) általános képletű vegyületet úgy nyerünk, hogy a megfelelő o-diamino-vegyületet egy (III) általános képletű vegyület megfelelő reakcióképes származékával megacilezzük, és

egy (IV), (VII), (IX), (X), (XI) és (XII) általános képletű vegyületet pedig az a) eljárás szerint, a megfelelő szubsztituált vegyületben való gyűrűzárással és szükség esetén a fenilrészben jelenlévő nitrocsoport redukciójával valamint az ezt követő acilezéssel, amidálással és/vagy halogénezéssel nyerünk.

Továbbá a kapott (I) általános képletű vegyületeket enantiomerjeikre és/vagy diasztereomerjeikre választhatjuk szét.

Így például a kapott (I) általános képletű racémátokat önmagában ismert módszerekkel (lásd Allinger N. L. és Eliel E. L., „Topics in Stereochemistry”, 6. kötet, Wiley Interscience, 1971) optikai antipódjaikra, és a több mint két aszimmetrikus szénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket pedig fizikai-kémiai különbözőségük alapján önmagában ismert módszerekkel, például kromatográfiával és/vagy frakcionált kristályosítással diasztereomerjeikre választhatjuk szét, amelyek végül, amennyiben ezek racém formában szerepelnek a fentiekben említettek szerint enantiomerjeikre választhatók szét.

Az enantiomerek szétválasztása előnyösen királis fázison végzett oszlopkromatográfiával vagy optikailag aktív oldószerekből való átkristályosítással vagy racém vegyületekkel sókat vagy származékokat, így például észtereket vagy amidokat képző optikailag aktív vegyületekkel, főleg savakkal vagy reakcióképes származékaikkal vagy alkoholokkal való reakcióval történik, és az ilyen módon nyert diasztereomer sókeverékeket vagy származékokat pedig például különböző oldhatóságuk alapján választhatjuk szét, ahol a tiszta diasztereomer sókból vagy származékokból a szabad antipódokat alkalmas vegyületek behatásával szabadíthatjuk fel. A szokásos optikailag aktív savak például a borkősav, dibenzoil-borkősav, di-o-toluoil-borkősav, almasav, mandulasav, kámforszulfonsav, glutaminsav, aszparaginsav vagy a kinasav D- és L-formái. Optikailag aktív alkoholként szerepelhet például a (+)- és (-)-mentol és az amidokban az optikailag aktív acilcsoport, például a (+)- vagy (-)-mentil-oxi-karbonilcsoport.

Továbbá az így kapott (I) általános képletű vegyületeket sóikká, főleg gyógyszerészeti alkalmazáuk céljából szervesetlen vagy szerves savakkal képzett fiziológiailag elfogadható sóikká alakíthatjuk át. Erre a célra savakként szerepelhetnek például a következők: sósav, hidrogén-bromid, kénsav, metánszulfonsav, foszforsav, fumársav, borostyánkősav, tejsav, citromsav, borkősav és a maleinsav.

Ezenkívül továbbá az így nyert, karboxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű új vegyületeket kívánt esetben szervesetlen vagy szerves bázisokkal képzett sóikká, főleg gyógyszerészeti alkalmazáuk céljából fiziológiailag elfogadható sóikká alakít-

hatjuk át. Erre a célra bázisokként szerepelhetnek például a következők: a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, ciklohexil-amin, etanol-amin, dietanol-amin és a trietanol-amin.

Mint azt a fentiekben már említettük, az (I) általános képletű új vegyületeknek és sóiknak értékes tulajdonságaik vannak. Így azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^c cianocsoportot jelent értékes köztitermékek a többi (I) általános képletű vegyület előállítására, és azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, tautomerjeiknek, sztereoizomerjeiknek és fiziológiailag elfogadható sóiknak pedig, amelyek képletében R^c a fentiekben említett amidinocsoportok egyikét jelenti értékes farmakológiai tulajdonságaik, főleg trombózis elleni hatásuk van, ami előnyösen a trombinra vagy az Xa faktorra gyakorolt hatásukon alapul. Ilyen hatás például a trombint vagy az Xa faktort gátló hatás, az aPTT-időt megnövelő hatás és a rokon szerinproteázokra, így például a tripszinre, a VIIa, IX, XI és a XII urokináz faktorokra kifejtett gátlóhatás.

Az aPTT-időt megnövelő hatásukra nézve például az alábbi vegyületeket:

A = 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid,

B = (E/Z)-2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-piridil-(karboxi-metil-oxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid,

C = 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid,

- D = 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[2-(2-karboxi-etil)-pirrolidin-1-il-karbonil] -ciklopropil} -benzimidazol-hidroklorid,
- E = 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karboxi-etil)-4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil] -benzimidazol-hidroklorid,
- F = 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid és
- G = 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-(metil)-karboxi-metil-karbonil-amino-metil] -1-metil-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil] -benzimidazol-dihidroklorid

az alábbi módon vizsgáltuk:

Anyagok: plazma, humán citrátvérből,

PTT-reagens, Boehringer Mannheim (524298),

kalciumsó-oldat (0,025 mol/l), Behring Werke, Marburg (ORH 056/57),

dietil-barbiturát/acetát puffer, Behring Werke, Marburg (ORWH 60/61),

Biomatic B10 koagulométer, Desaga, Wiesloch.

Eljárás:

Az aPTT-idő meghatározása a Desaga cég Biomatic B10-koagulométerével történt.

A gyártó által előírt mérőedényben a vizsgálni kívánt vegyületet 0,1 ml humán citrát-plazmához és 0,1 ml PTT-reagenshez adtuk. Az elegyet 37 °C-on három percig inkubáltuk. Az elegyhez 0,1 ml kalciumsó-oldatot adva elindítottuk az alvadási folyamatot. A ké-

szüléktől függően a kalciumsó-oldat beadásával kezdődik az elegy megalvadásáig terjedő idő mérése. Konrollként olyan elegyek szolgáltak, amelyekhez 0,1 ml DBA-puffert adtunk.

A definíció szerint a dózis-hatás görbéből állapítottuk meg azt az effektív hatóanyagkoncentrációt, amelynél az aPTT-idő a kontrollhoz képest megduplázódott.

A talált értékeket az alábbi táblázat tartalmazza:

Hatóanyag	aPTT-idő ED ₂₀₀ μ M-ban
A	0,12
B	0,42
C	0,31
D	0,29
E	0,29
F	0,20
G	0,17

A találmány szerint előállított vegyületeket az élő szervezet jól tűri, mivel a terápiás dózisoknál toxikus mellékhatásokat nem lehetett megfigyelni.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján az új vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik alkalmasak a vénás és az artériás trombózisos megbetegedések megelőzésére és kezelésére, így például a lábak mélyvénás trombózisának a kezelésére, a bypass-operációk vagy az angioplasztia [PT(C)A] utáni reokklúziók valamint a perifériális artériás megbetegedéseknél, így a tüdőembóliánál az okklúzió, a disszeminált intravaszkuláris alvadás megakadályozására, a koszorúerek trombózisának a megelőzésére, a gutaütés megelőzésére és a shunt-ök okklúziójának a megakadá-

lyozására. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek alkalmasak még a trombolízises kezelések, így például az rt-PA-val vagy a sztreptokinázzal végzett kezelések antitrombotikus megsegítésére, a PT(C)A utáni hosszúidejű resztenózis megakadályozására, az áttétek képződésének, a koagulációfüggő tumorok növekedésének és például a pulmonális fibrózis kezelésénél a fibrinfüggő gyulladásos folyamatok megakadályozására.

A megfelelő hatás eléréséhez szükséges dózis célszerűen az intravénás alkalmazásnál 0,1-30, előnyösen 0,3-10 mg hatóanyag/kg testsúly, orális alkalmazásnál pedig 0,1-50, előnyösen 0,3-30 mg hatóanyag/kg testsúly, naponta mindig egyszer-négyszer. Ebből a célból a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket, adott esetben más hatóanyagokkal való kombinációban egy vagy több szokásos közömbös hordozóanyaggal és/vagy hígítószerrel, például kukoricakeményítővel, tejcukorral, nádcukorral, mikrokristályos cellulózzal, magnézium-sztearáttal, poli(vinil-pirrolidon)-nal, citromsavval, borkősavval, vízzel, vizes etanollal, vizes glicerinnel, vizes szorbitoldattal, vizes polietilén-glikololdattal, propilén-glikollal, cetil-sztearil-alkohollal, karboxi-metil-cellulózzal vagy zsírtartalmú anyagokkal, így keményszírral vagy ezek alkalmas elegyeivel együtt a szokásos galenikus készítményekké, így tablettákká, drazsékká, kapszulákká, porokká, szuszpenziókká vagy kúpokká dolgozzuk fel.

Az alábbi példák a találmány tárgyát közelebbről ismertetik:

1. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

a. 1-(4-Klór-3-nitro-fenil)-1-ciklopropánkarbonsav

-25 °C-on 350 ml füstölő salétromsavba apránként beadunk 50,0 g (0,21 mol) 1-(4-klór-fenil)-1-ciklopropánkarbonsavat. Az oldatot -25 °C-on 15 percig keverjük majd jeges vízbe öntjük. A kivált terméket kiszűrve, vízzel mosva és megszárítva 58,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 95%).

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9,5:0,5)

b. 1-[4-(Metil-amino)-3-nitro-fenil]-1-ciklopropánkarbonsav

20,0 g (0,083 mol) 1-(4-klór-3-nitro-fenil)-1-ciklopropánkarbonsav és 100 ml 40%-os vizes metil-amin-oldat elegyének a hőmérsékletét autoklávban 5 órán át 80 °C-on tartjuk. Ezután az autokláv tartalmát szárazra pároljuk, a bepárlási maradékot vízben oldjuk és ecetsavval megsavanyítjuk. A kivált terméket kiszűrve, vízzel mosva és megszárítva 16,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 93%).

R_f -értéke: 0,58 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

c. 4-[1-(Pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilin

2,4 g (0,01 mol) 1-[4-(metil-amino)-3-nitro-fenil]-1-ciklopropánkarbonsavat 50 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 3,2 g (0,01 mol) O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát(III)]-ot, 0,7 g (0,01 mol) pirrolidint és 1,1 g (0,01 mol) N-metil-morfolint adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, és a bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografáljuk (eluálószer: metilén-diklorid). A kívánt frakciókat bepárolva, a bepárlási maradékot dietil-éterrel eldörzsölve, leszívatta és megszárítva 1,8 g cím szerinti vegyületet

nyerünk (kitermelés: 61%).

R_f-értéke: 0,51 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

d. 4-[1-(Pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-2-amino-N-metil-anilin

1,8 g (6,2 mmol) 4-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilint 40 ml metanol és 40 ml metilén-diklorid elegyében oldunk, majd 0,4 g 10%-os palládium/aktívszén katalizátor beadása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át hidrogénezzük. Végül a katalizátort kiszűrve és a szűrletet bepárolva 1,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 100%).

R_f-értéke: 0,26 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

e. 4-[1-(Pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilin

Az 1c. példával analóg módon dimetil-formamidban 4-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-2-amino-N-metil-anilínból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoroborát(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és trietil-aminből előállítva.

Kitermelés: 66%,

R_f-értéke: 0,51 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

f. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol

1,7 g (4 mmol) 4-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilint 7 ml vízmentes ecetsavban 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az oldószert ledesztilláljuk, a bepárlási maradékot vízben

oldjuk és metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist megszárítva, bepárolva és Kieselgel tölteten kromatografálva (eluálószer: metilén-diklorid + 2-3% metanol) 1,0 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 62%).

R_f -értéke: 0,49 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

g. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

1,0 g (2,5 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazolt 50 ml só-savgázzal telített etanolban oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Az oldószeret ledesztilláljuk, a bepárlási maradékot 50 ml vízmentes etanolban oldjuk, és az oldathoz 2,3 g (25 mmol) ammónium-karbonátot adunk. Szobahőmérsékleten 60 órás reakcióidő után a reakcióelegyet szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva (eluálószer: metilén-diklorid/metanol = 7:1) 700 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 62%).

R_f -értéke: 0,61 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1)

$C_{24}H_{28}N_6O \times HCl$ (416,54/453,0)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 417$

Az 1. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(3-metil-piperidino-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 45%

R_f -értéke: 0,25 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1)

$C_{26}H_{32}N_6O \times HCl$ (444,59/481,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 445$

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(piperidino-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 57%

R_f -értéke: 0,23 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1)

$C_{25}H_{30}N_6O \times HCl$ (430,56/467,93)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 431$

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(4-metil-piperazin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 32%

R_f -értéke: 0,26 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol/ammóniaoldat = 2:1:0,25)

$C_{25}H_{31}N_7O \times HCl$ (445,58/482,04)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 446$

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2,3-dihidroindolin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 60%

R_f -értéke: 0,34 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1)

$C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$ (464,58/501,04)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 465$

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-karbonil)-etil-piperidino-karbonil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 85%

R_f -értéke: 0,57 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1)

$C_{30}H_{38}N_6O_3 \times HCl$ (530,67/567,13)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 531$

(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-kar-

bonil)-etil-pirrolidin-1-il-karbonil]-ciklopropil)-benzimidazol-
-hidroklorid

Kitermelés: 60%

R_f -értéke: 0,57 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1)

$C_{29}H_{36}N_6O_3 \times HCl$ (516,64/553,10)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 517$

$(M+2H)^{++} = 259$

(7) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[N-(2-(etoxi-
-karbonil)-etil)-N-metil-amino-metil-pirrolidin-1-il-karbonil]-
-ciklopropil)-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 65%

$C_{31}H_{41}N_7O_3 \times HCl$ (559,72/596,18)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 560$

$(M+2H)^{++} = 280,6$

(8) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[2-(etoxi-kar-
bonil-metil-oxi-metil)-pirrolidin-1-il-karbonil]-ciklopropil)-
-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 61%

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 8:2 + 1%
vízmentes ecetsav)

$C_{29}H_{36}N_6O_4 \times HCl$ (532,66/569,11)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 533$

$(M+2H)^{++} = 267$

2. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(ciklopentil-karbo-
nil)-3-klór-propil]-benzimidazol-hidroklorid

a. 4-[1-(Ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-klór-benzol

2,4 g (0,1 gatom) magnéziumforgácsot 10 ml dietil-éterben szuszpendálunk. Késhegynyí jód hozzáadása után a szuszpenzióba lassan becsepegtetünk 14,9 g (0,1 mol) bróm-ciklopentánt 40 ml dietil-éterben. Kezdetben a reakcióelegy enyhe melegítésével a reakciót beindítjuk. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet még 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Végül a reakcióelegyhez 14,0 g (0,08 mol) 1-(4-klór-fenil)-1-ciklopropánkarbonitrilnek 75 ml dietil-éterrel készült oldatát adjuk, és a reakcióelegyet még 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, a pH-t sósavval 3-ra állítjuk be, majd ezt dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat megszárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és petroléter/etil-acetát (19:1 és 15:1) eleggyel eluálva 3,0 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 12%).

R_f -értéke: 0,58 (Kieselgel; petroléter/etil-acetát = 4:1)

b. 4-[1-(Ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-klór-benzol

Az 1a. példával analóg módon 4-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-klór-benzolból füstölő salétromsavval előállítva.

Kitermelés: 87%

R_f -értéke: 0,60 (Kieselgel; petroléter/etil-acetát = 9:1)

c. 4-[1-(Ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilin

Az 1b. példával analóg módon 4-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-klór-benzolból és vizes metil-amin-oldatból előállítva.

Kitermelés: 18%

R_f -értéke: 0,54 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

d. 4-[1-(Ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-amino-N-metil-anilin

2,3 g (7,9 mmol) 4-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilint 125 ml etil-acetát és 25 ml etanol elegyében oldunk, és az oldathoz 1,0 g Raney-nikkel-katalizátort adva a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át hidrogénezük. Végül a reakcióelegyből a katalizátort kiszűrve és a szűrletet bepárolva 2,0 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 98%).

R_f -értéke: 0,15 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

e. 4-[1-(Ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilin

Az 1c. példával analóg módon dimetil-formamidban 4-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-amino-N-metil-anilinból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát-(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és trietil-aminből előállítva.

Kitermelés: 96%

R_f -értéke: 0,54 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

f. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol

Az 1f. példával analóg módon vízmentes ecetsavban 4-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilinból előállítva.

Kitermelés: 53%

R_f -értéke: 0,46 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

g. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(ciklopentil-karbonil)-3-klór-propil]-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(ciklopentil-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 61%

$C_{25}H_{30}ClN_5O \times HCl$ (452,00/488,56)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 452/454$ (Cl)

3. példa

(E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(3-piridil)-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

a. 1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil-benzol

100 ml butil-lítium-oldatba (1,6 M hexánban) (-40)-(-50) °C-on 21,4 g (0,135 mol) 3-bróm-piridin 125 ml dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük be, majd a reakcióelegyet -40 °C-on még 20 percig keverjük. Végül a reakcióelegyet -60 °C-ra lehűtjük, és ebbe 20,1 g (0,14 mol) 1-fenil-ciklopropánkarbonitril 125 ml dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük be. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük és 5 órán át keverjük. A szuszpenzióhoz 20%-os sósavat adunk, és a hőmérsékletét 30 percig 100 °C-on tartjuk. Lehűlése után a pH értékét 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal 8-ra állítjuk be, és a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot megszáritjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot alumínium(III)-oxid tölteten kromatografálva és petroléter/etil-acetát (9:1) eleggyel eluálva 14,0 g cím szerinti



vegyületet nyerünk (kitermelés: 46%).

R_f -értéke: 0,27 (Alumíniumoxid; petroléter/etil-acetát = 9:1)

b. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-nitro-benzol

Az 1a. példával analóg módon 1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil-benzolból füstölgő salétromsavval előállítva.

Kitermelés: 53,7%

R_f -értéke: 0,29 (Alumíniumoxid; petroléter/etil-acetát = 4:1)

c. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-anilin

A 2d. példával analóg módon etil-acetát/etanol elegyben 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-nitro-benzolból Raney-nikkel katalizátor jelenlétében előállítva

Kitermelés: 94%

R_f -értéke: 0,51 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

d. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-N-(trifluor-acetil)-anilin

8,0 g (33,5 mmol) 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-anilint 100 ml klór-benzolban feloldunk, az oldathoz 15 ml trifluor-acetsavanhidridet adunk, majd a reakcióelegyet 110 °C-on 2 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, és a bepárlási maradékot petroléter/dietil-éter (9:1) eleggyel kikeverjük, szűrjük és megszárítjuk. Így 10,0 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 88%).

R_f -értéke: 0,54 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

e. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-(trifluor-acetil)-anilin

13 ml tömény kénsav és 16 ml 65%-os salétromsav elegyéhez -5 °C-on apránként 1,7 g (5 mmol) 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklo-

propil]-N-(trifluor-acetil)-anilint adunk. Végül a reakcióelegyet 30 percig hűtés nélkül keverjük, jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot megszárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografáljuk és metilén-diklorid/etanol (50:1 és 25:1) eleggyel eluáljuk. A kívánt frakciókat bepárolva, dietil-éter/petroléter eleggyel eldörzsölve, leszívatta és megszárítva 1,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 75%).

R_f -értéke: 0,70 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

f. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-(trifluor-acetil)-N-metil-anilin

1,15 g (3,0 mmol) 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-(trifluor-acetil)-anilint 50 ml acetonban oldunk, az oldathoz 2,0 g kálium-karbonátot és 0,8 ml metil-jodidot adunk, és a reakcióelegyet két órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldhatatlan részt kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és petroléter/etil-acetát (1:1 és 1:4) eleggyel eluálva 0,88 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 75%).

R_f -értéke: 0,38 (Kieselgel; petroléter/etil-acetát = 1:1)

g. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilin

7,4 g (18,8 mmol) 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-(trifluor-acetil)-N-metil-anilint 200 ml 20%-os kálium-hidroxid-oldatban 30 °C-on egy órán át keverünk. Végül a reakcióelegyet izopropil-alkohollal meghígítjuk, a szerves fázist leválasztjuk, majd ehhez 10,0 g alumínium(III)-oxidot adunk és

szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot alumínium(III)-oxidon kromatografálva és petroléter/etil-acetát (4:1 és 1:1) eleggyel eluálva 2,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 47%).

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; petroléter/etil-acetát = 1:1)

h. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-amino-N-metil-anilin

A 2d. példával analóg módon etil-acetát/etanol elegyben 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilinból Raney-nikkel katalizátor jelenlétében előállítva.

Kitermelés: 98%

R_f -értéke: 0,51 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

i. 4-[1-(3-Piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilin

Az 1c. példával analóg módon dimetil-formamidban 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-amino-N-metil-anilinból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát-(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és trietil-aminból előállítva.

Kitermelés: 97%

R_f -értéke: 0,48 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

k. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol

Az 1f. példával analóg módon vízmentes ecetsavban 4-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilinból előállítva.

Kitermelés: 76%

R_f -értéke: 0,52 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)



1. **(E/Z)-2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(3-piridil)-(karboxi-metil-oxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol**
 1,6 g (4,0 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazolt, 3,0 g (12 mmol) karboxi-metoxi-amin—víz (2/1)-t, 0,84 ml trietil-amint, 12 g 3Å molekulaszitát és 12 g 4Å molekulaszitát 80 ml metanol és 40 ml toluol elegyében 12 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Végül a molekulaszitákat kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékot vízzel kikeverjük, leszívátjuk és megszáritjuk. A nyers terméket Kieselgel tölteten kromatografálva és metilén-diklorid/etanol/vízmentes ecetsav (25:1:0 és 8:2:0,2) eleggyel eluálva 0,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 48%).

R_f-értéke: 0,34 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol/vízmentes ecetsav = 8:2:0,2)

m. **(E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(3-piridil)-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid**

Az 1g. példával analóg módon etanolban (E/Z)-2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(3-piridil)-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 60%

R_f-értéke: 0,28 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol/vízmentes ecetsav = 8:2:0,2)

C₂₉H₃₁N₇O₃ × HCl (526,62/562,09)

Tömegspektruma: (M+H)⁺ = 526

A 3. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[(2-piridil)-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 52%

R_f -értéke: 0,21 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol/vízmentes ecetsav = 8:2:0,2)

$C_{29}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (526,62/562,09)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 526$

(2) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[fenil-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 18%

$C_{30}H_{32}N_6O_3 \times HCl$ (524,63/561,09)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 525$

$(M-H+HCl)^- = 559/561$ (Cl)

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-(1-metil-5-pirazolil-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 10%

$C_{24}H_{25}N_7O \times HCl$ (427,51/463,97)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 428$

$(M-H+HCl)^- = 464/466$ (Cl)

(4) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[(1-metil-5-pirazolil)-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 80%

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 8:2 + 1%

vízmentes ecetsav)

$C_{28}H_{32}N_8O_3 \times HCl$ (528,63/565,08)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 529$

(5) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[fenil-(3-(etoxi-karbonil)-propoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 47%

R_f -értéke: 0,06 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

$C_{32}H_{36}N_6O_3 \times 2 HCl$ (552,69/625,60)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 553$

4. példa

(E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(2-piridil)-(karboxi-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

10 ml etanolban 150 mg (E/Z)-2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(2-piridil)-(etoxi-karbonil-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidrokloridot és 2,5 ml 2 M nátrium-hidroxid-oldatot szobahőmérsékleten 5 órán át keverünk. Az etanolt ledesztilláljuk, és a bepárlási maradék pH-ját sósavval 5-re állítjuk be. A kristályos terméket kiszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk.

Kitermelés: 46%

R_f -értéke: 0,10 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol/vízmentes ecetsav = 8:2:0,1)

$C_{27}H_{27}N_7O_3 \times HCl$ (497,58/534,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 498$

$(M+Na)^+ = 520$

A 4. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[2-(2-karboxi-etil)-piperidino-karbonil] -ciklopropil} -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 94%

R_f -értéke: 0,57 (fordított fázis RP 18; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 3:2)

$C_{28}H_{34}N_6O_3 \times HCl$ (502,62/539,08)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 503

$(M+Na)^+$ = 525

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 98%

R_f -értéke: 0,73 (fordított fázis RP 18; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:2)

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491,60/564,54)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 492

$(M+2H)^{++}$ = 247

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(3-karboxi-propionil-amino)-1-(etoxi-karbonil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 98%

R_f -értéke: 0,70 (RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:2)

$C_{25}H_{30}N_6O_5 \times HCl$ (494,55/531,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 495

$(2M+H)^+$ = 989

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[(karboxi-metil-amino)-(pirrolidin-1-il-karbonil)-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 87%

$C_{24}H_{29}N_7O_3 \times HCl$ (463,54/500,04)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 464$
 $(M+2H)^+ = 232,6$

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[2-(2-karboxi-etil)-pirrolidin-1-il-karbonil]-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 94%

$C_{27}H_{32}N_6O_3 \times HCl$ (488,59/525,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 489$
 $(M+Na)^+ = 511$

(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[(karboxi-metil-karbonil-amino)-(pirrolidin-1-il-karbonil)-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 49%

$C_{25}H_{29}N_7O_4 \times HCl$ (491,55/528,01)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 492$
 $(M+H+Na)^{++} = 257,7$

(7) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 92%

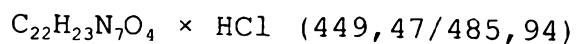
$C_{26}H_{31}N_7O_4 \times HCl$ (505,58/542,04)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 506$

$$(M+H+Na)^{++} = 264,7$$

(8) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[5-metil-3-(karboxi-metil)-imidazolin-2,4-dion-5-il]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 88%

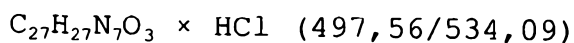


Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 450$

$$(M+2Na)^{++} = 247,7$$

(9) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[3-piridil)-(karboxi-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 54%

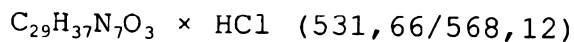


Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 498$

$$(M+Na)^+ = 520$$

(10) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(N-(2-karboxi-etil)-N-metil-amino-metil)-pirrolidin-1-il-karbonil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 100%

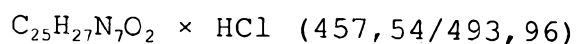


Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 532$

$$(M-H)^- = 530$$

(11) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(2-karboxi-etil)-N-(2-piridil)-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 91%



Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 458$



(12) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(fenil-szulfo-
nil)-N-(karboxi-metil)-amino-metil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 84%

$C_{25}H_{26}N_6O_4S \times HCl$ (506,59/543,06)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 507$

(13) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karboxi-
-etil)-benzimidazol-1-il-metil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 76%

$C_{27}H_{27}N_7O_2 \times HCl$ (481,56/518,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 482$

$(M+2H)^{2+} = 242$

$(M+Na)^+ = 504$

$(M+H+Na)^{2+} = 253$

$(M-H+2Na)^+ = 526$

$(M+2Na)^{2+} = 264$

(14) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-metil-4-
-karboxi-imidazol-1-il-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 61%

$C_{22}H_{23}N_7O_2 \times HCl$ (417,47/453,92)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 418$

(15) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[3-(3-karboxi-
-propil)-benzimidazol-2-on-1-il-metil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 86%

$C_{28}H_{29}N_7O_3 \times HCl$ (511,59/548,04)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 512$

$(M+Na)^+ = 534$

$(M+H+Na)^{2+} = 267,7$

$(M+2Na)^{2+} = 278,8$

(16) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[3-(2-karboxi-
-etil)-imidazo[4,5-b]piridin-2-on-1-il-metil]-benzimidazol-
-hidroklorid

Kitermelés: 83%

$C_{26}H_{26}N_8O_3 \times HCl$ (498,55/535)

Tömegspektruma:	$(M+H)^+$	= 499
	$(M+Na)^+$	= 521
	$(M-H)^-$	= 497
	$(2M-H)^-$	= 995

(17) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karboxi-
-etil)-4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 68%

R_f -értéke: 0,70 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 6:4)

$C_{25}H_{29}N_7O_2 \times HCl$ (459,56/496,01)

Tömegspektruma:	$(M+H)^+$	= 460
	$(M+Na)^+$	= 482
	$(M+H+Na)^{2+}$	= 241

(18) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[fenil-
-(karboxi-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 70%

$C_{28}H_{28}N_6O_3 \times 2 HCl$ (496,57/569,5)

Tömegspektruma:	$(M+H)^+$	= 497
	$(M-H)^-$	= 495

(19) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[3-piridinil]-
-(karboxi-metilén)-metil]-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 37%

R_f -értéke: 0,45 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 6:4)

$C_{27}H_{26}N_6O_2 \times HCl$ (466,55/503,0)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 467$

(20) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[(1-metil-5-pirazolil)-(karboxi-metoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 30%

R_f -értéke: 0,25 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 1:1)

$C_{26}H_{28}N_8O_3 \times HCl$ (500,58/537,03)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 501$

$(M-H)^- = 499$

$(M+Cl)^+ = 535/537$ (Cl)

(21) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[fenil-(3-karboxi-propoxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 37%

R_f -értéke: 0,35 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 2:3)

$C_{30}H_{32}N_6O_3 \times 2 HCl$ (524,64/597,55)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 525$

5. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il-karbonil-amino-metil)-benzimidazol-hidroklorid

a. 5-(4-Klór-fenil)-imidazolidin-2,4-dion

150 ml víz és 150 ml metanol elegyében 15,0 g (0,11 mol) 4-klór-benzaldehydet, 51,3 g (0,53 mol) ammónium-karbonátot és 7,6 g (0,12 mol) kálium-cianátot 55 °C-on 18 órán át keverünk. Az oldószerrel ledesztilláljuk, a bepárlási maradékot vízben oldjuk, és ezt etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot megszárítva és bepárolva 8,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 38%).

Olvadáspontja: 215 °C

b. 5-(4-Klór-3-nitro-fenil)-imidazolidin-2,4-dion

Az 1a. példával analóg módon 5-(4-klór-fenil)-imidazolidin-2,4-dionból füstölő salétromsavval előállítva.

Kitermelés: 52%

R_f-értéke: 0,63 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

c. 4-Klór-3-nitro-fenil-alanin-hidroklorid

20 ml 1:1 hígítású sósavban 560 mg (2,2 mmol) 5-(4-klór-3-nitro-fenil)-imidazolidin-2,4-diont 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az oldószerrel ledesztilláljuk, a bepárlási maradékot vízben oldjuk, az oldhatatlan részt kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékot etanolban három részletben feloldjuk, és az oldatot szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot dietil-éterrel eldörzsölve, leszívva és megszárítva 380 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 65%).

Olvadáspontja: 186 °C

d. 4-Klór-3-nitro-N-(terc-butoxi-karbonil)-fenil-alanin

5,7 g (17,8 mmol) 4-klór-3-nitro-fenil-alanin-hidrokloridot 50 ml dioxán és 25 ml víz elegyében oldunk, az oldathoz 5,5 ml (39,1 mmol) trietil-amint és 4,8 g (21,3 mmol) di-terc-butyl-

-dikarbonátot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Végül a reakcióelegyet 0,5 M kálium-hidrogén-szulfát-oldattal meghígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot megszáritva és bepárolva 6,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 100%).

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

e. 2-(4-Klór-3-nitro-fenil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanon

Az 1c. példával analóg módon tetrahidrofuranban, 4-klór-3-nitro-N-(terc-butoxi-karbonil)-fenil-alaninból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát(III)]-ból, pirrolidinből és N-(etil)-diizopropil-aminból előállítva.

Kitermelés: 68%

Olvadáspontja: 203 °C

f. 2-[4-(Metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanon

Az 1b. példával analóg módon 2-(4-klór-3-nitro-fenil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanonból és metil-amin-oldatból előállítva.

Kitermelés: 76%

R_f -értéke: 0,33 (Kieselgel; ciklohexán/etil-acetát = 1:1)

g. 2-[4-(Metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanon

Az 1d. példával analóg módon metilén-diklorid/etanol elegyben, 2-[4-(metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanonból, palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében előállítva.

Kitermelés: 100%

R_f -értéke: 0,12 (Kieselgel; ciklohexán/etil-acetát = 1:1)

h. 2-[4-(Metil-amino)-3-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanon

Az 1c. példával analóg módon tetrahidrofuránban, 2-[4-(metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanonból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és trietil-aminból előállítva.

Kitermelés: 100%

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

i. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il-karbonil-amino-metil)-benzimidazol

Az 1f. példával analóg módon vízmentes ecetsavban 2-[4-(metil-amino)-3-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-etanonból előállítva.

Kitermelés: 30%

R_f -értéke: 0,19 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9,5:0,5)

k. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il-karbonil-amino-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il-karbonil-amino-metil)-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 27%

$C_{22}H_{27}N_7O \times HCl$ (405,50/441,96)



Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 406$

Az 5. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(pirrolidin-1-il-karbonil-N-acetil-amino-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 29%

$C_{24}H_{29}N_7O_2 \times HCl$ (447,54/484,54)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 448$

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{pirrolidin-1-il-karbonil-N-[2-(etoxi-karbonil)-etil]-N-metil-amino-metil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 74%

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (519,65/556,11)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 520$

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[pirrolidin-1-il-karbonil-N-(etoxi-karbonil-metil)-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 76%

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491,59/528,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 492$

$(M+2H)^{++} = 246,7$

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[pirrolidin-1-il-karbonil-N,N-bisz(etoxi-karbonil-metil)-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 51%

$C_{30}H_{39}N_7O_5 \times HCl$ (577,68/614,14)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 578$

$(M+Na)^+ = 600$

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[pirrolidin-1-il-karbonil-N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 29%

$C_{27}H_{33}N_7O_4 \times HCl$ (519,60/556,06)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 520$

$(M+2H)^{++} = 260,7$

(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{pirrolidin-1-il-karbonil-N-[2-(etoxi-karbonil)-etil]-amino-metil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 84%

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \times HCl$ (505,62/542,62)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 506$

$(M+2H)^{++} = 253,7$

6. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid

a. 5-(4-Klór-3-nitro-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-dion

(-25)-(-35) °C-on 50 ml füstölő salétromsavba apránként beadunk 10,0 g (4,45 mmol) 5-(4-klór-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diont. (-25)-(-20) °C-on 45 perces reakcióidő után a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük. A kristályos terméket kiszűrve, vízzel mosva és megszárítva 10,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 100%).

Olvadáspontja: 173-178 °C

R_f -értéke: 0,30 (Kieselgel; ciklohexán/etil-acetát = 1:1)

b. 2-Amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav

10,5 g (44 mmol) 5-(4-klór-3-nitro-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diont 200 ml dioxán és 700 ml 6 M sósav elegyében 5 napig visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az oldatot bepároljuk, a bepárlási maradékot vízzel felvesszük, és ezt etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist bepároljuk, majd toluolt adunk hozzá, és szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot dietil-éterrel eldörzsölve, leszívátva és megszárítva 6,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 63%).

R_f -értéke: 0,24 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 1:1)

**c. 2-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-
-propionsav**

Az 5d. példával analóg módon dioxánban 2-amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsavból di-terc-butyl-dikarbonáttal és trietil-aminnal előállítva 9,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 100%).

R_f -értéke: 0,31 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 2:1)

**d. 2-(4-Klór-3-nitro-fenil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-
-(pirrolidin-1-il)-propanon**

Az 1c. példával analóg módon dimetil-formamidban, 2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsavból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium[tetrafluoro-borát(III)]-ból, pirrolidinből és N-metil-morfolinból előállítva.

Kitermelés: 94%

R_f -értéke: 0,11 (Kieselgel; ciklohexán/etil-acetát = 1:1)

e. 2-[4-(Metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

Az 1b. példával analóg módon dimetil-formamidban, 160 °C-on 2-(4-klór-3-nitro-fenil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanonból és metil-amin-oldatból előállítva.

R_f-értéke: 0,79 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

f. 2-[4-(Metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

Az 1d. példával analóg módon metanolban 2-[4-(metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(1-pirrolidinil)-propanonból hidrogéngázzal, palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében előállítva.

Kitermelés: 100%

R_f-értéke: 0,63 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

g. 2-[4-(Metil-amino)-3-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

Az 1c. példával analóg módon dimetil-formamidban, 2-[4-(metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanonból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és N-metil-morfolinból előállítva.

Kitermelés: 37%

R_f-értéke: 0,47 (Kieselgel; etil-acetát)

h. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol

Az 1f. példával analóg módon 2-[4-(metil-amino)-3-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanonból és vízmentes ecetsavból előállítva.

Kitermelés: 60%

R_f-értéke: 0,37 (Kieselgel; etil-acetát)

i. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol

1,3 g (2,3 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazolt 20 ml dioxánban feloldunk, az oldathoz 40 ml 1:1 hígítású sósavat adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán át keverjük. Végül a reakcióelegyhez jeget adunk, ezt ammóniaoldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot megszáritva és bepárolva 0,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 98%).

R_f-értéke: 0,14 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

k. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol

10 ml etanolban feloldunk 0,4 g (1,04 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazolt, az oldathoz 0,3 ml (2,7 mmol) etil-akrilátot adunk, és a reakcióelegyet 95 °C-on 24 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és metilén-diklorid/etanol (20:1 és 4:1) eleggyel eluálva 0,16 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 31%).

R_f -értéke: 0,26 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

1. **2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid**

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 96%

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (519,65/556,11)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 520

$(M+Na)^+$ = 542

A 6. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) **2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[3-(etoxi-karbonil)-propionil-amino]-1-(etoxi-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid**

Kitermelés: 69%

$C_{27}H_{34}N_6O_5 \times HCl$ (522,62/555,08)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 523

$(M+H+Na)^{++}$ = 273

(2) **2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-(etoxi-karbonil-metil-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid**

Kitermelés: 95%

$C_{28}H_{35}N_7O_4 \times HCl$ (533,64/570,10)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 534

$(M+Na)^+$ = 556

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[3-(etoxi-karbonil)-propionil-amino] -1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil} -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 20%

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \times HCl$ (547,66/584,12)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 548
 $(M+H+Na)^{++}$ = 285,7

(4) 2-{ 4-Amidino-fenil-N-[2-(etoxi-karbonil)-etil] -amino-metil} -1-metil-5-[1-(dimetil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 91%

$C_{30}H_{41}N_7O_3 \times HCl$ (547,71/584,17)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 548
 $(M-H)^-$ = 546

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[2-(etoxi-karbonil)-etil-amino] -1-(dimetil-karbamoil)-etil} -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 40%

R_f -értéke: 0,60 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{26}H_{35}N_7O_3 \times HCl$ (493,63/530,08)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 494
 $(M-H+2HCl)^-$ = 564/566/568 (Cl_2)

(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 77%

R_f -értéke: 0,40 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1 + 1%
vízmentes ecetsav)

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \times HCl$ (505,63/542,08)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 506$

(7) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[2-(etoxi-karbo-
nil)-etil-amino] -1-(N-etil-N-metil-karbamoil)-etil} -benzimid-
azol-hidroklorid

Kitermelés: 85%

R_f -értéke: 0,44 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{27}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (507,64/544,14)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 508$

$(M+Cl)^- = 542/544$ (Cl)

(8) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(metoxi-karbo-
nil-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil] -benzimid-
azol-hidroklorid

Kitermelés: 99%

R_f -értéke: 0,21 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1 + 1%
vízmentes ecetsav)

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491,60/528,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 492$

$(M-H+HCl)^- = 526/528$ (Cl)

$(M-H+2HCl)^- = 562/564/568$ (Cl₂)

(9) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[N,N-bisz-
(etoxi-karbonil-metil)-amino] -1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-
-etil} -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 65%

R_f -értéke: 0,35 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1 + 1%
vízmentes ecetsav)

$C_{31}H_{41}N_7O_5 \times HCl$ (591,72/628,17)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 592$

$(M-H+HCl)^- = 626/628$ (Cl)

$(M-H+2HCl)^- = 662/664/666$ (Cl₂)

(10) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(izoxazolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 9%

R_f-értéke: 0,50 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 3:2)

$C_{26}H_{33}N_7O_4 \times HCl$ (507,60/544,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 508$

(11) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-karbonil)-etil-amino]-1-(izoxazolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid

(12) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(N-metil-N-etil-karbamoil)-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 58%

R_f-értéke: 0,70 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 3:2)

$C_{26}H_{35}N_7O_3 \times 2 HCl$ (493,62/566,52)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 494$

$(M+HCl-H)^- = 528/530$ (Cl)

(13) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N,N-bisz-(etoxi-karbonil-metil)-amino]-1-(N-metil-N-etil-karbamoil)-etil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 30%

R_f -értéke: 0,40 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 3:2)

$C_{30}H_{41}N_7O_5 \times 2 HCl$ (579,71/652,62)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 580

$(M-H)^-$ = 578

(14) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbo-
nil-metil-amino)-1-(piperidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-
-dihidroklorid

Kitermelés: 82%

R_f -értéke: 0,60 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 3:2)

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times 2 HCl$ (519,65/592,75)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 520

$(M-H+HCl)^- = 534/536$ (Cl_1)

$(M-H+2HCl)^- = 590/592/594$ (Cl_2)

(15) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbo-
nil-metil-amino)-1-(diethyl-karbamoil)-etil]-benzimidazol-
-dihidroklorid

Kitermelés: 88%

R_f -értéke: 0,60 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 3:2)

$C_{27}H_{37}N_7O_3 \times 2 HCl$ (507,64/580,56)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 508

$(M-H+2HCl)^- = 578/580/582$ (Cl_2)

(16) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbo-
nil-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimid-

azol-dihidroklorid

Kitermelés: 46%

R_f -értéke: 0,43 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1 + 1% vízmentes ecetsav)

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times 2 HCl$ (519,65/592,56)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 520

$(M+Cl)^-$ = 554/556 (Cl)

(17) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(tetrazol-5-il-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

(18) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[3-(etoxi-karbonil)-propil-amino]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 95%

R_f -értéke: 0,50 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{29}H_{39}N_7O_3 \times 2 HCl$ (533,68/606,58)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 534

7. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-ciklopentil-N-(3-(etoxi-karbonil)-propionil)-amino]-ciklopropil]-benzimidazol-hidroklorid

a. 4-[1-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilin

15,0 g (63,5 mmol) 4-(1-karboxi-ciklopropil)-2-nitro-N-metil-anilint és 17,6 ml (127 mmol) trietil-amint 250 ml metilén-dikloridban oldunk, és az oldathoz 0 °C-on 8,3 g (76 mmol) etil-

-(klór-formiát)-ot adunk. Szobahőmérsékleten egy órás reakcióidő után a reakcióelegyhez 0,75 g tetrabutil-ammónium-bromidot adunk. Végül a reakcióelegybe 6,3 g (96 mmol) nátrium-azid 20 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük be. 0 °C-on egy órás reakcióidő után a reakcióelegyet vízzel meghígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot megszáritjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot 200 ml *terc*-butil-alkoholban oldjuk, és az oldatot két órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószer ledesztilláljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és metilén-dikloriddal eluálva 15,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 77%).

R_f -értéke: 0,83 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9,5:0,5)

b. 4-(1-Amino-ciklopropil)-2-nitro-N-metil-anilin-hidroklorid

15,5 g (0,05 mol) 4-[1-(*terc*-butoxi-karbonil-amino)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilint 50 ml etanol és 50 ml sósavas etanol elegyében oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük. Az oldószer ledesztilláljuk, és a bepárlási maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, leszívátjuk és megszáritjuk.

Kitermelés: 98%

R_f -értéke: 0,44 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9,5:0,5)

c. 4-[1-(N-Ciklopentil-amino)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilin

12,0 g (0,05 mol) 4-(1-amino-ciklopropil)-2-nitro-N-metil-anilin-hidrokloridot 500 ml tetrahidrofuránban oldunk, az oldathoz 4,1 g (0,05 mol) ciklopentanont és 3,2 ml vízmentes ecetsavat adunk, majd a reakcióelegybe nitrogénvédőgáz alatt apránként 13,6 g (0,064 mol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-ot

adunk be. Szobahőmérsékleten 16 órás reakcióidő után a reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meghígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot megszáritjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és etil-acetát/ciklohexán (1:1) eleggyel eluálva 10,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 80%).

R_f -értéke: 0,56 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9,5:0,5)

d. 4-{1-[N-(3-(Etoxi-karbonil)-propionil)-N-ciklopentil-amino]-ciklopropil}-2-nitro-N-metil-anilin

1,0 g (3,6 mmol) 4-[1-(N-ciklopentil-amino)-ciklopropil]-2-nitro-N-metil-anilint 30 ml tetrahidrofuranban oldunk, az oldathoz 0,45 g (4,4 mmol) trietil-amint és 0,65 g (4,4 mmol) borostyánkősav-etil-észter-kloridot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten négy órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet etil-acetáttal és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meghígítjuk, és a szerves extraktumot megszáritjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és etil-acetát/ciklohexán (1:1) eleggyel eluálva 1,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 90%).

R_f -értéke: 0,46 (Kieselgel; etil-acetát/ciklohexán = 1:1)

e. 4-{1-[N-(3-(Etoxi-karbonil)-propionil)-N-ciklopentil-amino]-ciklopropil}-2-amino-N-metil-anilin

Az 1d. példával analóg módon metilén-diklorid/etanol elegyben, palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében a 4-{1-[N-(3-(eto-xi-karbonil)-propionil)-N-ciklopentil-amino]-ciklopropil}-2-nitro-N-metil-anilin hidrogénezésével előállítva.

Kitermelés: 100%

R_f-értéke: 0,18 (Kieselgel; etil-acetát/ciklohexán = 1:1)

f. 4-{1-[N-(3-(Etoxi-karbonil)-propionil)-N-ciklopentil-amino]-ciklopropil}-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilin

Az 1c. példával analóg módon dimetil-formamidban 4-{1-[N-(3-(etoxi-karbonil)-propionil)-N-ciklopentil-amino]-ciklopropil}-2-amino-N-metil-anilinből, O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és trietil-aminból előállítva.

Kitermelés: 96%

R_f-értéke: 0,54 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9,5:0,5)

g. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-ciklopentil-N-(3-(etoxi-karbonil)-propionil)-amino]-ciklopropil}-benzimidazol

Az 1f. példával analóg módon vízmentes ecetsavban 4-{1-[N-(3-(etoxi-karbonil)-propionil)-N-ciklopentil-amino]-ciklopropil}-2-(4-ciano-fenil-amino-metil-karbonil-amino)-N-metil-anilinből előállítva.

Kitermelés: 52%

R_f-értéke: 0,81 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

h. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-ciklopentil-N-(3-(etoxi-karbonil)-propionil)-amino]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[N-ciklopentil-N-(3-(etoxi-karbonil)-propionil)-amino]-ciklopropil}-benzimidazolból, sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 36%

$C_{30}H_{38}N_6O_3 \times HCl$ (530,68/567,14)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 531$

8. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[5-metil-3-(etoxi-karbonil-metil)-imidazolin-2,4-dion-5-il]-benzimidazol-hidroklorid

a. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-ureido)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol

1,0 g (2,5 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazolt 10 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 0,9 ml (7,9 mmol) izo-cianáto-ecetsav-etil-észtert adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percig keverjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, a kristályos terméket kiszűrjük és megszáritjuk. A maradékot Kieselgel tölteten kromatografáljuk és metilén-diklorid/etanol/ammóniaoldat (20:1:0,01 és 10:1:0,01) eleggyel eluáljuk.

R_f -értéke: 0,77 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol/ammóniaoldat = 9:1:0,01)

b. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[5-metil-3-(etoxi-karbonil-metil)-imidazolin-2,4-dion-5-il]-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-ureido)-1-(1-pirrolidinil-karbonil)-etil]-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 68%

$C_{24}H_{27}N_7O_4 \times HCl$ (477,52/513,99)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 478$

9. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(2-piridil)-N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

a. 4-[2-(terc-Butoxi-karbonil)-etil]-2-(piridil-amino-metil)-2-nitro-klór-benzol

13,4 g (0,053 mol) 4-klór-3-nitro-benzil-bromidot és 11,8 g (0,053 mol) 2-(terc-butoxi-karbonil-etil-amino)-piridint 80 ml N-etil-diizopropil-aminban 90 °C-on három órán át keverünk. A reakcióelegyet bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografálva és petroléter/etil-acetát (8:2 és 7:3) eleggyel eluálva 8,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 40%).

R_f-értéke: 0,64 (Kieselgel; petroléter/etil-acetát = 8:2)

b. 4-[2-(terc-Butoxi-karbonil)-etil]-2-(piridil-amino-metil)-2-nitro-N-metil-anilin

Az 1b. példával analóg módon 4-[2-(terc-butoxi-karbonil)-etil]-2-(piridil-amino-metil)-2-nitro-klór-benzolból és metil-amin-oldatból előállítva.

Kitermelés: 20%

R_f-értéke: 0,65 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

c. 4-[2-(terc-Butoxi-karbonil)-etil]-2-(piridil-amino-metil)-2-amino-N-metil-anilin

1,6 g (4 mmol) 4-[2-(terc-butoxi-karbonil)-etil]-2-(piridil-amino-metil)-2-nitro-N-metil-anilint 200 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 2 g Raney-nikkel katalizátort és 1 ml hidrazin—víz (1/1)-t adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük majd bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel tölteten

kromatografálva és metilén-diklorid/etanol (95:5) eleggyel eluálva 1,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 82%).

R_f -értéke: 0,33 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

d. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(2-piridil)-N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino-metil]-benzimidazol

Az 1c. példával analóg módon tetrahidrofuránban és vízmentes ecetsavban 4-[2-(terc-butoxi-karbonil)-etil]-2-(piridil-amino-metil)-2-amino-N-metil-anilinből, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát(III)]-ból és 4-ciano-fenil-glicinből előállítva.

Kitermelés: 72%

R_f -értéke: 0,36 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 9:1)

e. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(2-piridil)-N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(2-piridil)-N-(2-(etoxi-karbonil)-etil)-amino-metil]-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 59%

$C_{27}H_{31}N_7O_2 \times HCl$ (485,59/522,1)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 486$

A 9. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(etoxi-karbonil-metil)-benzolszulfonil-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 53%

$C_{27}H_{30}N_6O_4S \times HCl$ (534,64/571,1)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 535$

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(metil)-fenil-karbonil-amino-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 42%

$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$ (426,53/462,96)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 427$

10. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-metil-benzimidazol-1-il-metil)-benzimidazol-hidroklorid

a. 1-(4-Klór-3-nitro-benzil)-2-metil-benzimidazol

A 9a. példával analóg módon dimetil-szulfoxidban 2-metil-benzimidazolból és 4-klór-3-nitro-benzil-kloridból előállítva.

Kitermelés: 78%

$C_{15}H_{12}ClN_3O_2$ (301,7)

Tömegspektruma: $M^+ = 301/303$

b. 1-[4-(Metil-amino)-3-nitro-benzil]-2-metil-benzimidazol

Az 1b. példával analóg módon 1-(4-klór-3-nitro-benzil)-2-metil-benzimidazolból és metil-aminból előállítva.

Kitermelés: 96%

R_f -értéke: 0,56 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

c. 1-[4-(Metil-amino)-3-amino-benzil]-2-metil-benzimidazol

Az 1c. példával analóg módon 1-[4-(metil-amino)-3-nitro-benzil]-2-metil-benzimidazolnak Raney-nikkel katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésével előállítva.

Kitermelés: 100%

R_f -értéke: 0,34 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

d. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-metil-benzimidazol-1-il-metil)-benzimidazol

80 ml vízmentes tetrahydrofuranban 1,94 g (11,0 mmol) N-(4-ciano-fenil)-glicint és 1,78 g (11,0 mmol) karbonil-diimidazolt 15 percig visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyhez 2,7 g (10,46 mmol) 1-[4-(metil-amino)-3-amino-benzil]-2-metil-benzimidazolt adunk, és a reakcióelegyet még 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Végül a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a bepárlási maradékhoz 80 ml vízmentes ecetsavat adunk, és ezt egy órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet újból szárazra pároljuk, az így kapott bepárlási maradékhoz 50 ml vizet adunk, és ezt tömény ammóniaoldattal meglúgosítjuk (pH = kb.10). A közben kikristályosodott terméket kiszűrve, kevés vízzel mosva és megszáritva 4,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 96%).

R_f -értéke: 0,30 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

$C_{25}H_{22}N_6$ (406,5)

Tömegspektruma: $M^+ = 406$

e. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-metil-benzimidazol-1-il-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-metil-benzimidazol-1-il-metil)-benzimidazolból só-savgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 59%

$C_{25}H_{25}N_7 \times HCl$ (423,5/459,9)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 424$

$(M+2H)^{2+} = 217,7$

A 10. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-oxi-metil)-1-metil-5-(1-imidazolil-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 30%

$C_{20}H_{20}N_6O \times HCl$ (360,4/396,9)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 361

$(M+2H)^{2+}$ = 181

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(1-imidazolil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 70%

$C_{21}H_{23}N_7 \times HCl$ (373,46/410)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 374

$(M+2H)^{2+}$ = 187,6

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-etil-4-metil-1-imidazolil)-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 18%

$C_{24}H_{29}N_7 \times 2 HCl$ (415,55/488,46)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 416

$(M+2H)^{2+}$ = 208,7

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-etil-4-metil-1-imidazolil-metil)-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 36%

$C_{23}H_{27}N_7 \times 2 HCl$ (401,52/437,97)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 402

$(M+2H)^{2+}$ = 201,7

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[N-(2-piridil)-N-metil-amino-metil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 78%

$C_{23}H_{25}N_7 \times 2 HCl$ (399,5/435,95)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 400

$(M+2H)^{2+}$ = 200,6



(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[2-(etoxi-karbonil)-etil] -benzimidazol-1-il-metil} -benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 61%

$C_{29}H_{31}N_7O_2 \times HCl$ (509,62/546,07)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 510
 $(M+2H)^{2+}$ = 255,7
 $(M+H+Na)^{2+}$ = 266,7

(7) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(imidazol-1-il-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 35%

$C_{20}H_{21}N_7 \times HCl$ (359,44/395,89)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 360
 $(M+2H)^{2+}$ = 180,6

(8) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[2-(acetyl-amino)-etil] -4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil} -benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 42%

$C_{26}H_{32}N_8O \times 2 HCl$ (472,6/545,51)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 473
 $(M+2H)^{2+}$ = 237
 $(M+H+Na)^{2+}$ = 248

(9) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karbamoil-etil)-4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil] -benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 68%

$C_{25}H_{30}N_8O \times 2 HCl$ (458,6/531,51)



Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 459

$(M+2H)^{2+}$ = 230

(10) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-metil-4-(etoxi-karbonil)-imidazol-1-il-metil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 34%

$C_{24}H_{27}N_7O_2 \times HCl$ (445,53/481,98)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 446

$(M+2H)^{2+}$ = 223,5

$(M+H+Na)^{2+}$ = 234,5

(11) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{3-[3-(etoxi-karbonil)-propil]-benzimidazol-2-on-1-il-metil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 58%

$C_{30}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (539,64/576,09)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 540

$(M+H+Na)^{2+}$ = 281,7

(12) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{3-[2-(etoxi-karbonil)-etil]-imidazo[4,5-b]piridin-2-on-1-il-metil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 29%

$C_{28}H_{30}N_8O_3 \times HCl$ (526,6/563,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 527

$(M+2H)^{2+}$ = 264

$(M+H+Na)^{2+}$ = 275

(13) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-(2-fenil-imidazol-1-il-metil)-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 58%

$C_{26}H_{25}N_7 \times HCl$ (435,54/472)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 436

$(M+Na)^+$ = 218,6

(14) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 4,5-dimetil-2-[2-(etoxi-karbonil)-etil]-imidazol-1-il-metil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 52%

$C_{27}H_{33}N_7O_2 \times 2 HCl$ (487,61/560,52)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 488

$(M+2H)^{++}$ = 244,6

11. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-karbonil)-azetidin-1-il]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid

a. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(terc-butoxi-karbonil)-azetidin-1-il]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol

0,8 g (1,86 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-amino-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazolt és 1,65 g (5,5 mmol) 2,4-dibróm-vajsav-terc-butyl-észtert 5 ml etanolban oldunk, az oldathoz 0,2 g (1,86 mmol) nátrium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet nitrogénvédőgáz alatt, 55 °C-on 30 órán át keverjük. Lehűlése után a reakcióelegyből a kivált fehér csapadékot kiszűrjük és etanollal mossuk. A szűrletet bepároljuk, a bepárlási maradékot Kieselgel tölteten kromatografáljuk, ahol eluálószerként etil-acetátot és etil-acetát/etanol/ammónia-oldat (20:1:0,1) elegyet használunk. A kívánt frakciókat egye-

sítve és bepárolva diasztereomerelegyként 0,44 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 44%).

$C_{31}H_{38}N_6O_3$ (542,69)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 543$

b. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-karbonil)-azetidin-1-il]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol-hidroklorid (diasztereomerelegy)

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(terc-butoxi-karbonil)-azetidin-1-il]-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 12%

$C_{29}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (531,66/568,12)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 532$
 $(M+H+HCl)^{2+} = 568/570 (Cl)$

12. példa

(E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[3-piridil-(etoxi-karbonil-metilén)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

a. (E/Z)-2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[3-piridil-(etoxi-karbonil-metilén)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol

897 mg (4,0 mmol) foszfonoecetsav-trietil-észtert argonvédőgáz alatt 30 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldathoz -15 °C-on 449 mg (4,0 mmol) kálium-terc-butanolátot adunk. 30 perc múlva a reakcióelegyhez apránként 815 mg (2,0 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-(3-piridil-karbonil)-ciklopropil}-benzimidazolt adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éj-

jelen át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 6 órán át visszafo-
lyató hűtő alatt forraljuk majd bepároljuk. A bepárlási maradék-
hoz nátrium-klorid-oldatot adunk, és ezt etil-acetáttal három-
szor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfát-
tal megszárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot metilén-
-dikloridban oldjuk és Kieselgel tölteten kromatografáljuk, ami-
hez eluálószerként metilén-diklorid + 5% etanol elegyet haszná-
lunk. A kívánt frakciókat bepárolva, a bepárlási maradékot die-
til-éterrel eldörzsölve, leszívatta és megszárítva 365 mg cím-
szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 38%).

**b. (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[3-piri-
dil-(etoxi-karbonil-metilén)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-
-hidroklorid**

Az 1g. példával analóg módon etanolban (E/Z)-2-(4-ciano-fenil-
-amino-metil)-1-metil-5-{1-[3-piridil-(etoxi-karbonil-metilén)-
-metil]-ciklopropil}-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-
-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 58%

$C_{29}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (494,60/531,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 495$

A 12. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületet:

**(1) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-piri-
dil-(etoxi-karbonil-metilén)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-
-hidroklorid**

Kitermelés: 72%

$C_{29}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (494,60/531,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 495$

13. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-azetidin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid (diasztereomerelegy)

200 mg (0,35 mmol) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-(etoxi-karbonil)-azetidin-1-il)-1-(1-pirrolidinil-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidrokloridot 30 ml 6 M sósavban oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 13 órán át keverjük. A reakcióelegyet toluol hozzáadása közben bepároljuk. A bepárlási maradékot aceton/dietil-éter eleggyel eldörzsölve, szűrve, dietil-éterrel mosva és megszárítva 200 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: >100%, a termék ammónium-kloridot tartalmaz).

$C_{27}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (503,62/540,07)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 504$

A 13. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(dimetil-karbamoil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 91%

R_f -értéke: 0,75 (fordított fázis; 5%-os nátrium-klorid-oldat/metanol 1:1)

$C_{24}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (465,56/502,01)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 466$

$(M-H+2HCl)^- = 537/539$ (Cl_2)

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 70%

R_f -értéke: 0,51 (fordított fázis; 5%-os nátrium-klorid-oldat/metanol 3:2)

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \times 2 HCl$ (477,57/550,48)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 478$

(3) (E/Z)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-piridil-(karboxi-metilén)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 65%

$C_{27}H_{26}N_6O_2 \times HCl$ (466,55/503,0)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 467$

$(M+Cl)^+ = 501/503$ (Cl)

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{2-[N-(metil)-karboxi-metil-karbonil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 99%

R_f -értéke: 0,55 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{28}H_{35}N_7O_4 \times 2 HCl$ (533,64/606,64)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 534$

$(M-H)^- = 532$

$(M-H+HCl)^- = 568/570$ (Cl)

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(N-etil-N-metil-karbamoil)-etil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 75%

R_f -értéke: 0,54 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{25}H_{33}N_7O_3 \times 2 HCl$ (479,59/552,59)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 480$

14. példa

2-{4-[N-(Hexil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-karbonil)-etil-amino]-1-(dimetil-karbamoil)-etil}-benzimidazol

1,5 g (2,8 mmol) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{1-[2-(etoxi-karbonil)-etil-amino]-1-(dimetil-karbamoil)-etil}-benzimidazol-hidrokloridot 14 ml víz és 55 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk. Az oldathoz 2,0 g kálium-karbonátot és 1,0 ml (6 mmol) hexil-(klór-formiát)-ot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten négy órán át keverjük. Az oldószert vákuumban lehajtjuk, a bepárlási maradékhoz nátrium-klorid-oldatot adunk, és ezt metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist kevés vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal megszáritjuk és bepároljuk. A kapott nyersteget Kieselgel tölteten kromatográfiásan megtisztítjuk, ahol eluálószerként metilén-diklorid + 2-7,5% etanol elegyet használunk. Az egységes frakciókat egyesítjük, bepároljuk, a bepárlási maradékot kevés etil-acetátban oldjuk, és az oldathoz petrolétert adunk. A képződött szilárd anyagot kiszűrve, petroléterrel mosva és megszáritva 0,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 43%).

$C_{33}H_{47}N_7O_5$ (621,79)

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 622$

$(M+Na)^+ = 644$

15. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil}-benzimidazol-hidroklorid

a. 2-(4-Klór-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionsav-metil-észter

8,1 ml (85 mmol) diizopropil-amin 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatába -78 °C-on butil-lítium 1,6 mólos hexános oldatából 35 ml-t (61 mmol) csepegtetünk be. Végül a reakcióelegybe -78 °C-on 10,0 g (50 mmol) 2-(4-klór-fenil)-propionsav-metil-észter 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük be. A reakcióelegybe -20 °C-on 30 percig formaldehidgázt vezetünk be. 5%-os citromsavoldat és vízmentes ecetsav hozzáadása után a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat 1 M kénssavval, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal megszáritjuk. A kapott nyersterméket Kieselgel tölteten kromatográfiásan megtisztítjuk, ahol ciklohexán/etil-acetát (19:1, 9:1, 4:1, 1:1 és 0:1) elegyekkel eluálunk. Az egységes frakciókat egyesítve és bepárolva sárga olajként 9,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 84%).

R_f -értéke: 0,25 (Kieselgel; petroléter/etil-acetát = 4:1)

b. 2-(4-Klór-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionsav

A 4. példával analóg módon etanolban 2-(4-klór-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionsav-metil-észterből nátrium-hidroxiddal előállítva.

Kitermelés: 83%

R_f -értéke: 0,55 (Kieselgel; etil-acetát/ciklohexán = 2:1 + vízmentes ecetsav)

c. 2-(4-Klór-3-nitro-fenil)-2-metil-3-(nitro-oxi)-propionsav

Az 1a. példával analóg módon 2-(4-klór-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionsavból salétromsavval előállítva.

Kitermelés: 90%

Olvadáspontja: 129-132 °C

$C_{10}H_9ClN_2O_7$ (304,64)

d. 2-(4-Klór-3-nitro-fenil)-2-metil-3-hidroxi-propionsav

A 6. példával analóg módon dioxánban 2-(4-klór-3-nitro-fenil)-2-metil-3-(nitro-oxi)-propionsavból 6 M sósavval előállítva.

Kitermelés: 98%

$C_{10}H_{10}ClNO_5$ (259,65)

Tömegspektruma: $(M-H)^- = 258/260$ (Cl)

$(2M-H)^- = 517/519$ (Cl₂)

e. 2-[4-(N-Benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-hidroxi-propionsav

Az 1b. példával analóg módon 2-(4-klór-3-nitro-fenil)-2-metil-3-hidroxi-propionsavból és N-metil-benzil-aminból előállítva.

Kitermelés: 81%

$C_{18}H_{20}ClN_2O_5$ (344,37)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 344$

f. 2-[4-(N-Benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

Az 1c. példával analóg módon 2-[4-(N-benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-hidroxi-propionsavból és N-metil-benzil-aminból előállítva.

Kitermelés: 96%

$C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397,48)

Tömegspektruma: M^+ = 398
 $(M+Na)^+$ = 420

g. 2-[4-(N-Benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-(metánszulfonil-oxi)-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

1,2 g (3,0 mmol) 2-[4-(N-benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-propanon 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten 1,3 ml (9,3 mmol) trietil-amint adunk. Végül az oldatba 2-5 °C-on 0,27 ml (3,5 mmol) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk be. Szobahőmérsékleten két órás reakcióidő után a képződött csapadékot kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott 1,4 g súlyú nyers terméket a következő reakcióhoz minden további tisztítás nélkül használjuk fel (kitermelés: 98%).

h. 2-[4-(N-Benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-(metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

1,4 g (2,9 mmol) 2-[4-(N-benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-(metánszulfonil-oxi)-1-(pirrolidin-1-il)-propanon 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 20 ml 40%-os vizes metilamin-oldatot adunk, és a reakcióelegy hőmérsékletét 70 percre 100 °C-on tartjuk. Lehűlése után a reakcióelegyhez jeges vizet adunk, és ezt etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal megszáritjuk és bepároljuk. A nyers terméket Kieselgel tölteten kromatográfiásan tisztítjuk, amihez eluálószerként etil-acetát/etanol = 10:1, 9:1, 4:1 + 1% tömény ammóniaoldat elegyet használunk. Az egységes frakciókat egyesítve és bepárolva 740 mg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 61%).

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1 + 1%)

tömény ammóniaoldat)

i. 2-[4-(N-Benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

A 7d. példával analóg módon 2-[4-(N-benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-(metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanonból és malonsav-metil-észter-kloridból előállítva.

Kitermelés: 84%

R_F-értéke: 0,65 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1 + ammóniaoldat)

C₂₇H₃₄N₄O₆ (510,60)

Tömegspektruma: (M-H)⁻ = 509

(M+Na)⁺ = 533

j. 2-[4-(Metil-amino)-3-amino-fenil]-2-metil-3-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidin-1-il)-propanon

Az 1d. példával analóg módon 2-[4-(N-benzil-metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-metil-3-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidin-1-il)-propanon palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésével állítjuk elő.

Kitermelés: 100%

R_F-értéke: 0,40 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1 + 1% tömény ammóniaoldat)

C₂₀H₃₀N₄O₄ (390,49)

Tömegspektruma: M⁺ = 390

k. 4-{2-[3-(N-(Metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino)]-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)-propán-1-on-2-il}-2-(4-ciano-fenil)-amino-metil-karbonil-amino-N-metil-anilin

Az 1e. példával analóg módon dimetil-formamidban 2-[4-(metil-amino)-3-amino-fenil]-2-metil-3-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidin-1-il)-propanonból, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[tetrafluoro-borát-(III)]-ból, 4-ciano-fenil-glicinből és trietil-aminből előállítva.

Kitermelés: 95%

R_f-értéke: 0,35 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1 + 1% tömény ammóniaoldat)

1. 2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil}-benzimidazol

Az 1f. példával analóg módon vízmentes ecetsavban, 4-{2-[3-(N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino)-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)-propán-1-on-2-il]-2-(4-ciano-fenil)-amino-metil-karbonil-amino-N-metil-anilinből előállítva.

Kitermelés: 47%

R_f-értéke: 0,20 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

C₂₉H₃₄N₆O₄ (530,63)

Tömegspektruma: (M+H)⁺ = 531

(M+Na)⁺ = 553

m. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil}-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil}-benzimidazolból,

sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 65%

R_f -értéke: 0,30 (Kieselgel; metilén-diklorid/metanol = 4:1 + víz-mentes ecetsav)

$C_{30}H_{39}N_7O_4 \times HCl$ (561,69/598,19)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 562

$(M+Cl)^-$ = 596/598 (Cl)

A 15. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil)-metil-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 89%

R_f -értéke: 0,35 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 3:2)

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (519,66/556,11)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 520

$(M-H+HCl)^- = 554/556$ (Cl)

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil} -benzimidazol-acetát

Kitermelés: 45%

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 8:2 + 1% etil-acetát)

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \times CH_3COOH$ (547,66/607,71)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 548

$(M-H)^-$ = 546

$(M-H+CH_3COOH)^- = 606$

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-[N-(metil)-etil-karbamoil] -1-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil)-metil-amino] -1-[N-(metil)-etil-karbamoil] -1-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-(piperidino-karbonil)-1-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-szulfonil)-metil-amino] -1-(piperidino-karbonil)-1-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(7) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil} -benzimidazol-acetát

Kitermelés: 72%

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 8:2 + 1% vízmentes ecetsav)

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \times CH_3COOH$ (547,66/607,71)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 548$

$(M-H)^- = 546$

(8) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[2-(etoxi-karbonil)-etil-karbonil-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(9) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(etoxi-karbonil-metil-szulfonil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 14%

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 8:2)

$C_{28}H_{37}N_7O_5S \times HCl$ (583,65/620,17)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 584

$(M+Na)^+$ = 606

(10) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(1H-tetrazol-5-il-metil-karbonil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol-hidroklorid

(11) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 40%

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times 2 HCl$ (519,65/592,56)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 520

$(M+Na)^+$ = 542

$(M+HCOO)^-$ = 564

$(M+Cl)^-$ = 554

16. példa

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(izoxazolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(izoxazolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidrokloridnak etanolban nátrium-hidroxiddal végzett hidrolízisével állítjuk elő.

Kitermelés: 90%

R_f -értéke: 0,65 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 3:2)



$C_{24}H_{29}N_7O_4 \times HCl$ (479,54/515,99)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 480$

A 16. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(izoxazolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

(2) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(N-metil-N-etil-karbamoil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 93%

R_f -értéke: 0,40 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{24}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (465,57/502,02)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 466$

$(M+Cl-H)^- = 500/502$ (Cl)

(3) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{2-[N-(karboxi-metil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil}-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 89%

R_f -értéke: 0,57 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 4:3)

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \times 2 HCl$ (505,63/578,54)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 506$

$(M+2H)^{++} = 253$

$(M+H+Na)^{++} = 264,5$

(4) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(karboxi-metil-karbonil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 90%

R_f -értéke: 0,55 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 4:6)

$C_{27}H_{33}N_7O_4 \times HCl$ (519,61/556,06)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 520
 $(M-H)^-$ = 518

(5) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(karboxi-
-metil)-metil-amino] -1-[N-(etil)-metil-karbamoil] -1-metil-etil} -
-benzimidazol-hidroklorid

(6) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(karboxi-
-metil-karbonil)-metil-amino] -1-[N-(etil)-metil-karbamoil] -1-
-metil-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(7) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(karboxi-
-metil-karbonil)-metil-amino] -1-(piperidino-karbonil)-1-metil-
-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(8) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 2-[N-(karboxi-
-metil-szulfonil)-metil-amino] -1-(piperidino-karbonil)-1-metil-
-etil} -benzimidazol-hidroklorid

(9) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-
-amino)-1-(piperidino-karbonil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 81%

R_f -értéke: 0,40 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-
-klorid-oldat = 1:1)

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491,60/528,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 492
 $(M-H)^-$ = 490

(10) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karboxi-
-etil-karbonil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil] -
-benzimidazol-hidroklorid

(11) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(karboxi-metil-szulfonil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil] -benzimidazol-hidroklorid

(12) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(diethyl-karbamoil)-etil] -benzimidazol-hidroklorid

Kitermelés: 70%

R_f -értéke: 0,50 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{25}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (479,59/516,05)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 480$
 $(M-H)^- = 478$
 $(M-H+HCl)^- = 514/516$ (Cl)

(13) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil] -benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 22%

R_f -értéke: 0,50 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 1:1)

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times 2 HCl$ (491,60/564,51)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 492$
 $(M-H)^- = 490$

(14) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-(karboxi-metil)-metil-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-etil] -benzimidazol-dihidroklorid

R_f -értéke: 0,48 (fordított fázis RP 8; 5%-os nátrium-klorid-oldat/metanol = 3:2)

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times 2 HCl$ (491,60/564,51)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 492

$(M-H)^-$ = 490

(15) 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(3-karboxi-propil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-dihidroklorid

Kitermelés: 82%

R_f -értéke: 0,73 (fordított fázis; 5%-os nátrium-klorid-oldat/metanol = 1:1)

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \times 2 HCl$ (505,63/578,54)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 506

17. példa

2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

1,4 g (2,4 mmol) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-dihidrokloridnak 5 ml N-etil-diizopropil-amin és 2 ml dimetil-formamid elegyével készült szuszpenziójához 1,5 g (6 mmol) (4-nitro-fenil)-benzoátot adunk, és a reakcióelegyből melegítésre tiszta oldat keletkezik. 120 °C-on 2 órás reakcióidő után az oldatot vákuumban bepároljuk. Lehűlése után a bepárlási maradékot metilén-dikloridban oldjuk és Kieselgel tölteten kromatográfiásan megtisztítjuk, aminél előbb metilén-dikloriddal majd metilén-diklorid/etanol (50:1, 25:1 és 18:1) eleggyel eluálunk. Az egységes frakciókat egyesítve, bepárolva, vízzel eldörzsölve, leszívatta és megszárítva 0,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 49%).

R_f -értéke: 0,40 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 19:1)

$C_{34}H_{39}N_7O_4$ (609,73)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 610

$(M+Na)^+$ = 632

$(M-H)^-$ = 608

A 14. és 17. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-{ 4-[N-(Hexil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 53%

R_f -értéke: 0,35 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{34}H_{47}N_7O_5$ (633,79)

Tömegspektruma: $(M+Na)^+$ = 656

$(M-H)^-$ = 632

(2) 2-{ 4-[N-(Oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 46%

R_f -értéke: 0,43 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{51}N_7O_5$ (661,84)

Tömegspektruma: $(M+Na)^+$ = 684

$(M-H)^-$ = 660

(3) 2-{ 4-[N-(Hexil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(metoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

(4) 2-{ 4-[N-(Oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-

-metil-5-[1-(metoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 32%

R_f -értéke: 0,27 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{49}N_7O_5$ (647,82)

Tömegspektruma: $(M+Na)^+$ = 670

$(M-H)^-$ = 646

(5) 2-{ 4-[N-(Hexil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 52%

R_f -értéke: 0,60 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{51}N_7O_6$ (689,85)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 690

$(M-H)^-$ = 688

$(M+Na)^+$ = 712

$(M+HCl-H)^- = 724/726$ (Cl)

(6) 2-{ 4-[N-(Oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

(7) 2-{ 4-[N-(Hexil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 21%

R_f -értéke: 0,55 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{49}N_7O_6$ (675,83)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 676

$$(M+Na)^+ = 698$$

$$(M+HCl-H)^- = 724/726 \text{ (Cl)}$$

(8) 2-{ 4-[N-(Oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

(9) 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(metoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 34%

R_f -értéke: 0,55 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1 + 1% ammóniaoldat)

$C_{33}H_{37}N_7O_4$ (595,70)

Tömegspektruma: $(M-H)^- = 594$

$$(M+Na)^+ = 618$$

(10) 2-{ 4-[N-(Izopropoxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 66%

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{34}H_{45}N_7O_6$ (647,77)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 648$

$$(M-H)^- = 646$$

$$(M+Na)^+ = 670$$

(11) 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 23%

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{43}N_7O_5$ (665,79)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 666
 $(M-H)^-$ = 664
 $(M+Na)^+$ = 688
 $(M+H+Cl)^+$ = 700/702 (Cl)

(12) 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil] -1-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 67%

R_f -értéke: 0,60 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{41}N_7O_5$ (651,76)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 652
 $(M-H)^-$ = 650
 $(M+Na)^+$ = 674

(13) 2-{ 4-[N-(Butoxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 45%

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{34}H_{45}N_7O_6$ (647,77)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 648
 $(M-H)^-$ = 646
 $(M+Na)^+$ = 670
 $(M-H+HCl)^- = 682/684$ (Cl)

(14) 2-{ 4-[N-(Etoxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-

-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 54%

R_f -értéke: 0,40 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{33}H_{43}N_7O_6$ (633,75)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 634

$(M-H)^-$ = 632

$(M+Na)^+$ = 656

(15) 2-{ 4-[N-(Etoxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-
-metil-5-{ 2-[N-(metoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-
-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 53%

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{32}H_{41}N_7O_6$ (619,72)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 620

$(M-H)^-$ = 618

$(M+Na)^+$ = 642

(16) 2-{ 4-[N-(3-Piridil-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-
-metil-5-{ 2-[N-(etoxi-karbonil-metil-karbonil)-metil-amino] -1-
-(pirrolidino-karbonil)-1-metil-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 16%

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{42}N_8O_5$ (666,78)

Tömegspektruma: $(M-H)^-$ = 665

$(M+Na)^+$ = 689

(17) 2-{ 4-[N-(Butoxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-
-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-
-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 52%

R_f -értéke: 0,42 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{32}H_{43}N_7O_5$ (605,74)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 606

$(M+Na)^+$ = 628

$(M-H)^-$ = 604

(18) 2-{ 4-[N-(Etoxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 30%

R_f -értéke: 0,44 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{30}H_{39}N_7O_5$ (577,68)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 578

$(M+Na)^+$ = 600

$(M-H)^-$ = 576

(19) 2-{ 4-[N-(Benzil-oxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 51%

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{41}N_7O_5$ (639,75)

Tömegspektruma: $(M+Na)^+$ = 662

$(M-H)^-$ = 638

(20) 2-{ 4-[N-(3-Piridil-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 84%

R_f -értéke: 0,20 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 4:1)

$C_{33}H_{38}N_8O_4$ (610,72)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 611

$(M-H)^-$ = 609

$(M-HCOO)^-$ = 611

(21) 2-{ 4-[N-(Acetoxi-metoxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 42%

R_f -értéke: 0,44 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{31}H_{39}N_7O_5$ (621,09)

Tömegspektruma: $(M+Na)^+$ = 644

$(M-H)^-$ = 620

(22) 2-{ 4-[N-(2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 73%

R_f -értéke: 0,54 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{30}H_{36}Cl_3N_7O_5$ (681)

Tömegspektruma: M^+ = 679/681/683 (Cl_3)

$(M+Na)^+$ = 702/704/706 (Cl_3)

$(M-H)^-$ = 678/680/682 (Cl_3)

18. példa

2-{4-[N-(Oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

0,2 g (0,3 mmol) 2-{ 4-[N-(oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-

-amino-metil}-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol 3 ml tetrahidrofurán és 2,5 ml etanol elegyével készült oldatához 1,1 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, és a bepárlási maradékhoz 1 ml 1 M sósavat majd szobahőmérsékleten 12 órányi állás után (pH = 4) 2 csepp 33%-os ammóniaoldatot adunk, mire világossárga csapadék válik ki. A képződött csapadékot kiszűrjük, a szűrlethez 1 ml 1 M sósavat adunk, és ezt toluol hozzáadása közben bepároljuk. A bepárlási maradékot acetonnal eldörzsöljük és leszívátjuk. A szüredéket dietil-éterrel mosva és megszárítva 0,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 50%).

R_f -értéke: 0,35 (fordított fázis RP 8; metanol/5%-os nátrium-klorid-oldat = 2:1)

$C_{34}H_{47}N_7O_5$ (633,79)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 634
 $(M+H+Na)^{++}$ = 328,5

19. példa

2-[4-(N-Hidroxi-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

0,6 g (1,2 mmol) 2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol 50 ml etanollal készült szuszpenziójához 0,47 g (7,8 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 0,35 g (3,5 mmol) nátrium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet 17 órán át visszafo-

lyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlése után a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a bepárlási maradékot vízzel felvesszük. Metilén-dikloriddal végzett kétszeres extrakció után az egyesített szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. A kapott nyers terméket Kieselgel tölteten kromatografáljuk és metilén-diklorid/etanol (19:1 és 7:1) elegyekkel eluáljuk. Az egységes frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsölve és megszáritva 0,025 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 4%).

R_f -értéke: 0,68 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 4:1)

$C_{27}H_{35}N_7O_4$ (521,62)

Tömegspektruma: $(M-H)^- = 520$

$(M+Na)^+ = 544$

20. példa

2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

a. 4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-ecetsav-etil-észter

A 9a. példával analóg módon N-etil-diizopropil-aminban 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-anilinból és etil-(bróm-acetát)-ból előállítva.

Kitermelés: 78%

R_f -értéke: 0,60 (Kieselgel; etil-acetát/petroléter = 1:1)

b. 4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-ecetsav

A 4. példával analóg módon etanolban 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-ecetsav-etil-észterből nátrium-hidroxid-oldattal előállítva.

Kitermelés: 75%

R_f-értéke: 0,15 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

c. 2-[4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Az 1e/f. példával analóg módon tetrahidrofuránban 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-ecetsavból, 2-[4-(metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-(pirrolidin-1-il)-propanonból karbonil-diimidazollal majd ezt követően vízmentes ecetsavas kezeléssel előállítva.

Kitermelés: 34%

R_f-értéke: 0,10 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

d. 2-[4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

A 11. példával analóg módon izopropil-alkohol/metilén-diklorid elegyben 2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazolból izopropil-(bróm-acetát)-tal és kálium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 42%

R_f-értéke: 0,60 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

e. 2-(4-(Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-acetát

Az 1d. példával analóg módon etanol/vízmentes ecetsav elegyben, 10%-os palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében 2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-

-benzimidazolból hidrogéngázzal előállítva.

Kitermelés: 69%

R_f -értéke: 0,30 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 7:3)

f. 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

A 17. példával analóg módon N-etil-diizopropil-amin/dimetil-formamid elegyben 2-(4-(amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-acetátból és 4-nitro-fenil-benzoátból előállítva.

Kitermelés: 26%

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{41}N_7O_4$ (623,75)

Tömegspektruma: $(M+Na)^+ = 646$

$(M-H)^- = 622$

A 20. példával analóg módon nyerjük az alábbi vegyületeket:

(1) 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(butoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

(2) 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(fenetil-oxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

(3) 2-[4-[N-(Hexil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil]-1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 40%

R_f -értéke: 0,45 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{49}N_7O_5$ (647,82)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 648

$(M-H)^-$ = 646

$(M+Na)^+$ = 670

(4) 2-{ 4-[N- (Oktil-oxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-metil} -1-
-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-
-karbonil)-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 31%

R_f -értéke: 0,48 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{53}N_7O_5$ (675,88)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 674

$(M+Na)^+$ = 698

(5) 2-{ 4-[N- (2,2,2-Triklór-etoxi-karbonil)-amidino] -fenil-amino-
-metil} -1-metil-5-[1-(izopropoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirro-
lidino-karbonil)-etil] -benzimidazol

Kitermelés: 43%

R_f -értéke: 0,50 (Kieselgel; metilén-diklorid/etanol = 9:1)

$C_{31}H_{38}Cl_3N_7O_5$ (695,05)

Tömegspektruma: $(M-H)^-$ = 692/694/696/698 (Cl_3)

(6) 2-[4-(N-Benzoil-amidino)-fenil-amino-metil] -1-metil-5-[1-
-(propoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil] -
-benzimidazol

Kitermelés: 79%

R_f -értéke: 0,35 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{41}N_7O_4$ (623,76)

Tömegspektruma: $(M+H)^+$ = 624

$$(M-H)^{-} = 622$$

$$(M+HCOO)^{-} = 668$$

(7) 2-{ 4-[N-(Oktil-oxi-karbonil)-amidino]-fenil-amino-metil}-1-metil-5-[1-(propoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Kitermelés: 53%

R_f -értéke: 0,39 (Kieselgel; etil-acetát/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{53}N_7O_5$ (675,88)

Tömegspektruma: $(M+H)^{+} = 676$

$$(M+Na)^{+} = 698$$

$$(M-H)^{-} = 674$$

21. példa

(R)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

a. 2-Amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-etil-észter

28 g (0,11 mol) 2-amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsavat 200 ml 5,6 M sósavas etanolban 36 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az oldószer ledesztillálása után a bepárlási maradékot 300 ml etil-acetátban feliszapoljuk, majd ehhez 300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer majd vízzel egyszer mosva, nátrium-szulfáttal megszárítva és bepárolva világosbarna olajként 21,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 68%).

b. (R)-(+)-2-Amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-etil-észter

17,33 g (63,6 mmol) 2-amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-

-etil-észtert 247 ml izopropil-alkohol és 207 ml metanol elegyében oldunk. Az oldathoz 9,54 g (63,6 mmol) L-(+)-borkősavat adunk. A reakcióelegyet 100 °C-ra felmelegítjük, mire tiszta oldat keletkezik. Az oldatot 3 órán belül 27 °C-ra lehűtjük, a képződött csapadékot kiszűrjük, etanollal mossuk és megszárítjuk. Végül az így kapott 21,5 g szilárd anyagot 400 ml etil-acetátban feliszapoljuk, és ehhez 400 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. Extrakció és fázisszétválasztás után a szerves fázist vízzel mosva, megszárítva és bepárolva világossárga olajként 7,68 g cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 44%).

$[\alpha]^{20} = + 4,38^{\circ}$ (etil-acetát)

HPLC-analízise: ee-érték >98,6%

c. (R)-(-)-2-Amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav

A 4. példával analóg módon tetrahidrofuránban (R)-(+)-2-amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav-etil-észterből nátrium-hidroxid-oldattal előállítva.

Kitermelés: 63%

$[\alpha]^{20} = - 59,6^{\circ}$ (metanol/víz = 1:1)

d. (R)-2-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsav

Az 5d. példával analóg módon dioxánban (R)-(-)-2-amino-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsavból és di-terc-butil-dikarbonátból trietil-aminnal előállítva.

Kitermelés: 100%

e. (R)-2-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-2-[4-(metil-amino)-3-nitro-fenil]-propionsav

Az 1b. példával analóg módon (R)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(4-klór-3-nitro-fenil)-propionsavból és metil-aminból előállítva.

Kitermelés: 69%

f. (R)-2-[4-(Metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-pirrolidino-propanon

Az 1c. példával analóg módon tetrahidrofuránban (R)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-[4-(metil-amino)-3-nitro-fenil]-propionsavból, pirrolidinből és karbonil-diimidazolból előállítva.

Kitermelés: 96%

g. (R)-2-[4-(Metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-pirrolidino-propanon

Az 1c. példával analóg módon metanolban az (R)-2-[4-(metil-amino)-3-nitro-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-pirrolidino-propanonnak palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésével előállítva.

Kitermelés: 99%

h. (R)-2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

Az 1c/f. példával analóg módon tetrahidrofuránban (R)-2-[4-(metil-amino)-3-amino-fenil]-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-1-pirrolidino-propanonból, 4-ciano-fenil-glicinből és karbonil-diimidazolból majd ezt követően vízmentes ecetsavban végzett gyűrűzárási reakcióval előállítva.

Kitermelés: 100%

i. (R)-2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

A 6i. példával analóg módon dioxánban (R)-2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-[N-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazolból 6 M sósavval előállítva.

Kitermelés: 76%

k. (R)-2-(4-Ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol

A 6k. példával analóg módon acetonban (R)-2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazolból és etil-(jód-acetát)-ból kálium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 75%

l. (R)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

Az 1g. példával analóg módon etanolban (R)-2-(4-ciano-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazolból sósavgázzal és ammónium-karbonáttal előállítva.

Kitermelés: 95%

m. (R)-2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazol-hidroklorid

A 4. példával analóg módon etanolban (R)-2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(etoxi-karbonil-metil-amino)-1-(pirrolidino-karbonil)-etil]-benzimidazolból nátrium-hidroxid-oldattal előállítva.

Kitermelés: 100%

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \times 2 HCl$ (477,57/550,5)

Tömegspektruma: $(M+H)^+ = 478$
 $(M-H+HCl)^- = 512/514 (Cl)$
 $(M-H+2HCl)^- = 448/550/552 (Cl_2)$

22. példa

10 ml oldathoz 75 mg hatóanyagot tartalmazó szárazampulla

Összetétel:

Hatóanyag	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Víz, injekciós célra	ad 10,0 ml

Előállítás:

A hatóanyagot és a mannitolt vízben oldjuk. A betöltés után az ampulla tartalmát liofilizáljuk. Az ampulla tartalmát az injekciós célra szolgáló vízzel oldjuk fel a közvetlen felhasználásra alkalmas oldat előállítására.

23. példa

2 ml oldathoz 35 mg hatóanyagot tartalmazó szárazampulla

Összetétel:

Hatóanyag	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Víz, injekciós célra	ad 2,0 ml

Előállítás:

A hatóanyagot és a mannitolt vízben oldjuk. A betöltés után az ampulla tartalmát liofilizáljuk. Az ampulla tartalmát az injekciós célra szolgáló vízzel oldjuk fel a közvetlen felhasználásra alkalmas oldat előállítására.

24. példa**50 mg hatóanyagot tartalmazó tabletta**

Összetétel:

(1)	Hatóanyag	50,0 mg
(2)	Tejcukor	98,0 mg
(3)	Kukoricakeményítő	50,0 mg
(4)	Poli(vinil-pirrolidon)	15,0 mg
(5)	Magnézium-sztearát	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

Előállítás:

Az (1), (2) és a (3) komponenst egymással összekeverjük, és ezt a keveréket a (4) komponens vizes oldatával granuláljuk. A megszárított granulátumhoz az (5) komponenst hozzákeverjük. Ebből a keverékből biplán, mindkét oldalukon fazettával és az egyik oldalukon osztórovátkával ellátott tablettákat préselünk.

Tabletták átmérője: 9 mm.

25. példa**350 mg hatóanyagot tartalmazó tabletta**

Összetétel:

(1)	Hatóanyag	350,0 mg
(2)	Tejcukor	136,0 mg
(3)	Kukoricakeményítő	80,0 mg
(4)	Poli(vinil-pirrolidon)	30,0 mg
(5)	Magnézium-sztearát	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

Előállítás:

Az (1), (2) és a (3) komponenst egymással összekeverjük, és ezt

a keveréket a (4) komponens vizes oldatával granuláljuk. A megszárított granulátumhoz az (5) komponenst hozzákeverjük. Ebből a keverékből biplán, mindkét oldalukon fazettával és az egyik oldalukon osztórovátkával ellátott tablettákat préselünk.

Tabletták átmérője: 12 mm.

26. példa

50 mg hatóanyagot tartalmazó kapszula

Összetétel:

(1) Hatóanyag	50,0 mg
(2) Szárított kukoricakeményítő	58,0 mg
(3) Porított tejcukor	50,0 mg
(4) Magnézium-sztearát	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Előállítás:

Az (1) és a (3) komponenst egymással eldörzsöljük. Ezt intenzív keverés közben a (2) és a (4) komponens keverékéhez adjuk. Az így nyert porkeveréket kapszulatöltőgépen 3-as méretű keményszelatin kapszulákba töltjük.

27. példa

350 mg hatóanyagot tartalmazó kapszula

Összetétel:

(1) Hatóanyag	350,0 mg
(2) Szárított kukoricakeményítő	46,0 mg
(3) Porított tejcukor	30,0 mg
(4) Magnézium-sztearát	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Előállítás:

Az (1) és a (3) komponenst egymással eldörzsöljük. Ezt intenzív keverés közben a (2) és a (4) komponens keverékéhez adjuk. Az így nyert porkeveréket kapszulatöltőgépen 0-ás méretű keményszselatin kapszulákba töltjük.

28. példa

100 mg hatóanyagot tartalmazó kúp

1 kúp tartalmaz:

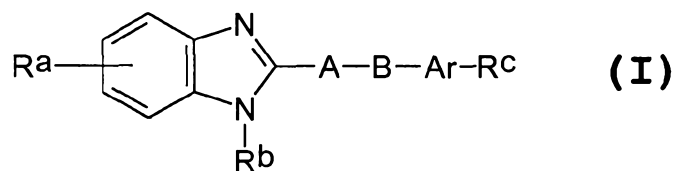
Hatóanyag	100,0 mg
Polietylénglikol (közepes móltömeg: 1500)	600,0 mg
Polietylénglikol (közepes móltömeg: 6000)	460,0 mg
Polietylénszorbitán-monosztearát	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Előállítás:

A polietylénglikolt a polietylénszorbitán-monosztearáttal együtt megolvasztjuk. 40 °C-on az olvadékban a megőrölt hatóanyagot homogénre diszpergáljuk. Ezt 38 °C-ra lehűtjük és gyengén előhűtött formákba öntjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű benzimidazolak — a képletben

Ar jelentése adott esetben egy fluor-, klór- vagy brómatommal, egy trifluor-metil-, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilén- vagy naftilénecsoport, a szénvázban adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tioféndiil-, tiazoldiil-, piridindiil-, pirimidindiil-, pirazindiil- vagy piridazindiil-csoport;

A jelentése 1-3 szénatomos alkilénecsoport;

B jelentése oxigén- vagy kénatom, metilén-, karbonil-, szulfinil- vagy szulfonilcsoport, adott esetben egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport, amelyben az alkilrészt egy vagy két karboxicsoport szubsztituálhatja;

R^a jelentése a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R¹-CO-cikloalkil-általános képletű csoport, amely képletben

R¹ jelentése 1-3 szénatomos alkoxi-, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-4 szénatomos dialkil-aminocsoport, amelyekben az alkilrészt egy karboxicsoport szubsztituálhatja,

olyan 4-7 tagú cikloalkilén-imino- vagy cikloalkenilén-iminocsoport, amelyeket egy vagy két olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol egy alkilszubsztituenst ugyanak-

kor egy hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxil-, karboxil-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxil-alkoxil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxil-alkil-amino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxil-alkil)-amino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxil-alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxil-alkil)-karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxil-alkil-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 1-alkil-3-(karboxil-alkil)-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 3-alkil-3-(karboxil-alkil)-ureido- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos 1,3-dialkil-3-(karboxil-alkil)-ureidocsoport szubsztituálhat,

egy hidroxicsoporthal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport,

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált olyan 5-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelynek két szomszédos szénatomjára egy fenilgyűrű kondenzálódik,

morfolino-, piperazino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos N-alkil-piperazino-, pirrolino-, 3,4-dehidro-piperidino- vagy 1-pirrolilcsoport,

a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R^2 -CX-cikloalkil- általános képletű csoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, naftil- vagy monociklusos 5 vagy 6 tagú heteroarilcsoport, ahol a 6 tagú heteroarilcsoport egy, két vagy három nitrogénatomot és az 5 tagú heteroarilcsoport egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy, adott

esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot és egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, és a fentiekben említett alkilszubsztituenst egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkil-imino-, 1-3 szénatomos alkoxi-imino-, 1-3 szénatomos alkil-hidrazino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-hidrazino-, 2-4 szénatomos alkanoil-hidrazino-, az alkilrészben 1-3 és az alkanoilrészben 2-4 szénatomos N-(alkil)-alkanoil-hidrazino- vagy 1-3 szénatomos alkilidércsoport, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkanoilrészben vagy az alkil- és az alkanoilrészben egy karboxicssoport szubsztituálhat,

egy imidazol- vagy imidazolongyűrűvel szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxicssoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicssoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

az imidazolongyűrűt egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, amelyet egy karboxicsoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

a fentiekben említett imidazol- és imidazolongyűrű két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat,

imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoport, amelyet egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, és ugyanakkor egy alkilszubsztituenst egy karboxicsoport szubsztituálhat,

1-4 szénatomos alkilcsoport, amely

egy alkil- Y^1 -alkil-, $HOOC$ -alkil- Y^1 -alkil-, R^3NR^4 -, tetrazolil-alkil- Y^2 - vagy R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoporttal, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent és

egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált izoxazolidinil-karbonilcsoporttal, egy pirrolinokarbonil-, 3,4-dehidro-piperidino-karbonil-, 1-pirrolil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy 4-7 tagú cikloalkilén-imino-karbonilcsoporttal szubsztituált, és a fentiekben említett csoportokban a cikloalkilén-iminorészt egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja, és ugyanakkor a fentiekben említett, az alkil-

részben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, az alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy a cikloalkilén-imino-karbonilcsoportoknak mindig egy alkilrészét vagy alkilszubsztituensét egy karboxicsoport szubsztituálhatja, és az 1-4 szénatomos alkilcsoport maradék hidrogénatomjait részben vagy teljesen fluoratomok helyettesíthetik, amely képletekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxi-csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- Y^1 -alkil- Y^2 -, alkil- Y^2 -, karboxi-alkil- Y^1 -alkil- Y^2 - vagy karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben egy karboxi-, 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amely képletekben

Y^1 jelentése szén-szén-kötés, oxigénatom, szulfenil-, szulfinil-, szulfonilcsoport, -NH-, -NH-CO- vagy -NH-CO-NH- képletű csoport, és

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés, karbonil-, szulfonil-, imino- vagy olyan -NH-CO- képletű csoport, amelynek a karbonilcsoportja az R^3NR^4 általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, és az Y^1 és Y^2 csoportok definíciójában szereplő iminocsoportokat még egy 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport is szubsztituálhatja,

egy R^5NR^6 általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, benzoil-, fenil-szulfonil- vagy piridilcsoport és

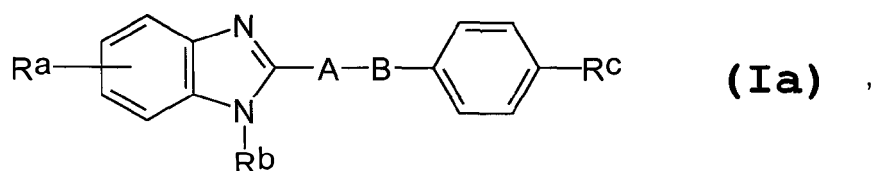
R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport,

1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet 2-4 szénatomos alkanoil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkanoilcsoport és egy, egy klór-, bróm- vagy jódatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R^c jelentése cianocsoport vagy adott esetben egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport — tautomerjeik, sztereoizomerjeik, keverékeik, elővegyületeik, származékaik, amelyek egy karboxicssoport helyén egy, fiziológiai körülmények között negatívan töltött csoportot tartalmaznak, és sóik.

2. Az



általános képletű benzimidazolok — a képletben

A jelentése 1-3 szénatomos alkilén-csoport;

B jelentése oxigén- vagy kénatom, metilén-, karbonil-, szulfinil- vagy szulfonilcsoport, adott esetben egy olyan 1-3 szén-

atomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport, amelyben az alkilrészt egy vagy két karboxicsoport szubsztituálhatja;

R^a jelentése a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R^1 -CO-cikloalkil-általános képletű csoport, amely képletben

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxi-, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-4 szénatomos dialkil-aminocsoport, amelyekben az alkilrészt egy karboxicsoport szubsztituálhatja,

olyan 4-7 tagú cikloalkilén-imino- vagy cikloalkenilén-iminocsoport, amelyeket egy vagy két olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol egy alkilszubsztituenst ugyanakkor egy hidrox-, 1-3 szénatomos alkoxi-, karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-amino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 1-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 3-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos 1,3-dialkil-3-(karboxi-alkil)-ureidocsoport szubsztituálhat,

egy hidroxicsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport,

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált olyan 5-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelynek két szomszédos szénatomjára egy fenilgyűrű kondenzálódik,

morfolino-, piperazino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos N-alkil-piperazino-, pirrolino-, 3,4-dehidro-piperidino- vagy 1-pirrolilcsoport,

a cikloalkilrészben 3-5 szénatomos R^2 -CX-cikloalkil- általános képletű csoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, naftil- vagy monociklusos 5 vagy 6 tagú heteroarilcsoport, ahol a 6 tagú heteroarilcsoport egy, két vagy három nitrogénatomot és az 5 tagú heteroarilcsoport egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot és egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, és a fentiekben említett alkil-szubsztituenst egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkil-imino-, 1-3 szénatomos alkoxi-imino-, 1-3 szénatomos alkil-hidrazino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-hidrazino-, 2-4 szénatomos alkanoil-hidrazino-, az alkilrészben 1-3 és az alkanoilrészben 2-4 szénatomos N-(alkil)-alkanoil-hidrazino- vagy 1-3 szénatomos alkilidércsoport, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkanoilrészben vagy az alkil- és az alkanoilrészben egy karboxics csoport szubsztituálhat,

egy imidazol- vagy imidazolongyűrűvel szubsztituált 1-3 szénato-

mos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyekben

az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxicsoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituen-
sek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicsoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és

az imidazolongyűrűt egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, amelyet egy karboxicsoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhat, és

a fentiekben említett imidazol- és imidazolongyűrű két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat,

imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoport, amelyet egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, és ugyanakkor egy alkilszubsztituenst egy karboxicsoport szubsztituálhat,

1-4 szénatomos alkilcsoport, amely

egy alkil- Y^1 -alkil-, $HOOC$ -alkil- Y^1 -alkil-, R^3NR^4 -, tetrazolil-alkil- Y^2 - vagy R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoporttal,

amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent és

egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált izoxazolidin-1-il-karbonilcsoporttal, egy pirrolino-karbonil-, 2,3-dehidro-piperidino-karbonil-, 1-pirrolil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy 4-7 tagú cikloalkilén-imino-karbonilcsoporttal szubsztituált, és a fentiekben említett csoportokban a cikloalkilén-iminorészt egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja, és ugyanakkor a fentiekben említett, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, az alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy a cikloalkilén-imino-karbonilcsoportoknak mindig egy alkilrészét vagy alkilszubsztituensét egy karboxicsoport szubsztituálhatja, és az 1-4 szénatomos alkilcsoport maradék hidrogénatomjait részben vagy teljesen fluoratomok helyettesíthetik, amely képletekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxicsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, alkil- Y^1 -alkil- Y^2 -, alkil- Y^2 -, karboxi-alkil- Y^1 -alkil- Y^2 - vagy karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, amely képletekben az „alkil” 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben egy karboxi-, 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amely kép-

letekben

Y^1 jelentése szén-szén-kötés, oxigénatom, szulfenil-, szulfinil-, szulfonilcsoport, -NH-, -NH-CO- vagy -NH-CO-NH- képletű csoport, és

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés, karbonil-, szulfonil-, imino- vagy olyan -NH-CO- képletű csoport, amelynek a karbonilcsoportja az R^3NR^4 általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, és az Y^1 és Y^2 csoportok definíciójában szereplő iminocsoportokat még egy 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport is szubsztituálhatja,

egy R^5NR^6 általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amely képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, benzoil-, fenil-szulfonil- vagy piridilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport,

1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet 2-4 szénatomos alkanoil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkanoilcsoport és egy, egy klór-, bróm- vagy jódatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R^c jelentése cianocsoport vagy adott esetben egy hidroxicsoporthal, egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, egy vagy két,

az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport;

és a fentiekben említett csoportok definíciójában szereplő karboxi-, amino- és iminocsoportokat ezenkívül még egy in vivo lehasítható csoport is szubsztituálhatja —
tautomerjeik, sztereoisomerjeik és sóik.

3. A 2. igénypont szerinti olyan (Ia) általános képletű benzimidazolok, 1-3 szénatomos alkanol-észterek, tautomerjeik, sztereoisomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése 1-3 szénatomos alkilénecsoport;

B jelentése oxigénatom, metilén-, imino- vagy olyan 1-3 szénatomos N-alkil-iminocsoport, amelyben az alkilcsoportot egy karboxicsoport szubsztituálhatja;

R^a jelentése az 1-helyzetben az R¹-CO- általános képletű csoporttal szubsztituált 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amely képletben

R¹ jelentése 1-3 szénatomos alkoxi-, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-4 szénatomos dialkil-amincsoport, amelyekben az alkilrészt egy karboxicsoport szubsztituálhatja,

olyan 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelyet egy hidroxicsoport vagy egy vagy két olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol egy alkilszubsztituenst ugyanakkor egy hidrox-, 1-3 szénatomos alkoxi-, karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-amino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos

karboxi-alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos N-alkil-N-(karboxi-alkil)-karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 1-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido-, alkilrészenként 1-3 szénatomos 3-alkil-3-(karboxi-alkil)-ureido- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos 1,3-dialkil-3-(karboxi-alkil)-ureidocsoport szubsztituálhat,

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált olyan 5-7 tagú cikloalkilén-iminocsoport, amelynek két szomszédos szénatomjára egy fenilgyűrű kondenzálódik,

morfolino-, piperazino-, az alkilrészben 1-3 szénatomos N-alkil-piperazino-, pirrolino-, 3,4-dehidro-piperidino- vagy 1-pirrolilcsoport,

az 1-helyzetben az R^2 -CX- általános képletű csoporttal szubsztituált 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, naftil- vagy monociklusos 5 vagy 6 tagú heteroarilcsoport, ahol a 6 tagú heteroarilcsoport egy, két vagy három nitrogénatomot és az 5 tagú heteroarilcsoport egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot és egy oxigén- vagy kénatomot, vagy egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, és a fentiekben említett alkil-szubsztituenst egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-

-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és
X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkil-imino-, 1-3 szénatomos alkoxi-imino- vagy 1-3 szénatomos alkilidén-csoport, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkoxirészben egy karboxi-csoport szubsztituálhat,
az 1-helyzetben egy imidazol- vagy imidazolongyűrűvel szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyekben
az imidazolgyűrűt egy fenil- vagy karboxicssoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituen-
sek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicssoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és
az imidazolongyűrűt egy olyan 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, amelyet egy karboxicssoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és
a fentiekben említett imidazol- és imidazolongyűrű két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat,

imidazolidin-2,4-dion-5-il-csoport, amelyet egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhat, ahol ugyanakkor egy alkilszubsztituens egy karboxics csoport szubsztituálhat,

1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyet az 1-helyzetben

egy R^3NR^4 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoport és

egy pirrolino-karbonil-, 2,3-dehidro-piperidino-karbonil-, 1-imidazolil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil-, 1-izoxazolidinil-karbonil- vagy 4-7 tagú cikloalkilén-imino-karbonilcsoport szubsztituál, ahol a fentiekben említett csoportokban a cikloalkilén-iminorészt egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja, és ugyanakkor a fentiekben említett, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil-karbamoil-, az alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil- vagy a cikloalkilén-imino-karbonilcsoportoknak mindig egy alkilrészét vagy alkilszubsztituensét egy karboxi-csoport szubsztituálhatja, és az 1-4 szénatomos alkilcsoport maradék hidrogénatomjait részben vagy teljesen fluoratomok helyettesíthetik, amely képletekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxi-csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil- Y^2 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben az 1-helyzetben egy karboxi-, 1-3 szénatomos alkil-

vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoporttal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amely képletekben

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés vagy karbonil-, imino- vagy olyan $-NH-CO-$ képletű csoport, amelynek a karbonilcsoportja az R^3NR^4 általános képletű csoport nitrogénatomjához kapcsolódik, és az Y^2 csoport definíciójában szereplő iminocsoportot még egy 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport is szubsztituálhatja, az 1-helyzetben egy R^5NR^6 - általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport, amely képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, benzoil-, fenil-szulfonil- vagy piridilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, amelyet 2-4 szénatomos alkanoil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkanoilcsoport és egy, egy klór-, bróm- vagy jódatommal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R^c jelentése adott esetben egy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetoxi-metil-oxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport, amelyekben a benzoilrész fluor-,

klór-, bróm- vagy jódatomokkal, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoportokkal mono- vagy diszubsztituált, és a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek.

4. A 2. igénypont szerinti olyan (Ia) általános képletű benzimidazolok, 1-3 szénatomos alkanol-észterek, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése metilénecsoporthoz;

B jelentése oxigénatom vagy iminocsoport;

R^a jelentése az 1-helyzetben R¹-CO- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R¹ jelentése adott esetben egy metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált pirrolidino- vagy piperidinocsoport, amelyekben mindig a metil- vagy az etilrészt egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, az 1-helyzetben az R²-CX- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R² jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, piridil-, pirazolilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkoxi-imino- vagy 1-3 szénatomos alkilidénecsoporthoz, amelyeket mindig az alkil- vagy az alkoxirészben egy karboxicsoporthoz szubsztituálhatja,

az 1-helyzetben egy imidazolgyűrűvel szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben az imidazolgyűrűt egy fenil-

vagy karboxicsoport és egy vagy két 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy egy, két vagy három 1-3 szénatomos alkilcsoport szubsztituálhatja, és a szubsztituensek egymással azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek, és a fentiekben említett alkilszubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicsoport vagy a 2- vagy a 3-helyzetben egy amino-, 2-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-3 szénatomos alkil-amino-, az alkanoilrészben 2-4 és az alkilrészben 1-3 szénatomos N-(alkanoil)-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoport szubsztituálhatja, és a fentiekben említett imidazolgyűrűk két szomszédos szénatomjára egy fenil- vagy piridingyűrű kondenzálódhat,

az 1-helyzetben egy benzimidazon-1-il-csoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben az imidazolongyűrűt adott esetben egy, egy karboxicsoporttal szubsztituált metil- vagy etilcsoport szubsztituálhatja,

metil- vagy etilcsoport, amelyet az 1-helyzetben

egy R^3NR^4 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos R^3NR^4 -alkil- általános képletű csoport és

egy, alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil-, 1-izoxazolidinil-karbonil-, egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-karbonil- vagy piperidino-karbonilcsoport szubsztituál, ahol a fentiekben említett csoportokban mindig egy alkilrészt vagy alkilszubsztituenst egy karboxicsoport szubsztituálhat, amely képletekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxicsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése hidrogénatom, az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil- Y^2 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, vagy

R^3 és R^4 a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy, adott esetben egy karboxicsoporthal szubsztituált 4-7 tagú cikloalkilén-iminocsoportot képez, amely képletekben

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés vagy karbonilcsoport vagy adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport,

az 1-helyzetben egy R^5NR^6 - általános képletű csoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben

R^5 jelentése piridil-, benzoil- vagy fenil-szulfonilcsoport és

R^6 jelentése 1-3 szénatomos alkil- vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkilcsoport,

3-helyzetben egy klóratommal szubsztituált propilcsoport, amelyet az 1-helyzetben egy ciklopentil-karbonilcsoport szubsztituál,

1-helyzetben egy olyan ciklopentil-aminocsoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amelyet a nitrogénatomján egy, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-karbonilcsoport szubsztituál;

R^b jelentése metilcsoport; és

R^c jelentése adott esetben egy, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetoxi-metil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport.

5. A 2. igénypont szerinti olyan (Ia) általános képletű benzimidazolok, 1-3 szénatomos alkanol-észterek, tautomerjeik,

sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében

A jelentése metilénecsoporthoz;

B jelentése iminocsoport;

R^a jelentése az 1-helyzetben az R^1 -CO- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R^1 jelentése adott esetben egy metil- vagy etilcsoporttal szubsztituált pirrolidino- vagy piperidinocsoport, amelyekben mindig a metil- vagy az etilrészt egy karboxi-, az alkoxirészben 1-3 szénatomos karboxi-alkoxi-, az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil-amino- vagy alkilrészenként 1-3 szénatomos N-(alkil)-karboxi-alkil-aminocsoport szubsztituálhatja, 1-helyzetben az R^2 -CX- általános képletű csoporttal szubsztituált ciklopropilcsoport, amely képletben

R^2 jelentése adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, piridil-, pirazolilcsoport, és

X jelentése oxigénatom, olyan 1-3 szénatomos alkoxi-imino- vagy 1-3 szénatomos alkilidénecsoporthoz, amelyek mindig az alkil- vagy az alkoxirészben egy karboxicsoporthoz szubsztituáltak, az 1-helyzetben egy imidazolgyűrűvel szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, amelyben az imidazolgyűrűt egy-három metilcsoport szubsztituálhatja vagy két metilcsoport és egy etilcsoport szubsztituálja, és a fentiekben említett metil- vagy etil-szubsztituenseket ugyanakkor egy karboxicsoporthoz szubsztituálhatja,

metil- vagy etilcsoport, amelyet az 1-helyzetben

egy R^3NR^4 - vagy R^3NR^4 -CH₂- általános képletű csoport és

egy alkilrészenként 1-3 szénatomos dialkil-karbamoil-, egy,

adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-karbonil- vagy piperidino-karbonilcsoport szubsztituál, ahol a fentiekben említett csoportokban mindig egy alkilrészt vagy alkilszubsztituenst egy karboxicsoport szubsztituálhat, amely képletekben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy karboxicsoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R^4 jelentése az alkilrészben 1-3 szénatomos alkil- Y^2 - vagy az alkilrészben 1-3 szénatomos karboxi-alkil- Y^2 - általános képletű csoport, amely képletekben

Y^2 jelentése szén-nitrogén-kötés vagy karbonilcsoport vagy adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoport;

R^b jelentése metilcsoport; és

R^c jelentése adott esetben egy, az alkoxirészben 1-8 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetoxi-metil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált amidinocsoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű benzimidazolok, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik, amelyek képletében az R^a csoport 5-helyzetű.

7. Az alábbi (Ia) általános képletű vegyületek, 1-3 szénatomos alkanol-észtereik, az alkoxirészben 1-8 szénatomos N-(alkoxi-karbonil)-, N-(benzil-oxi-karbonil)- és N-benzoil-amidinjeik, tautomerjeik, sztereoizomerjeik és sóik:

(a) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-ciklopropil]-benzimidazol,



- (b) (E/Z)-2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[(2-piridil)-(karboxi-metil-oxi-imino)-metil]-ciklopropil}-benzimidazol,
- (c) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(2-karboxi-etil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol,
- (d) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[2-(2-karboxi-etil)-pirrolidin-1-il-karbonil]-ciklopropil}-benzimidazol,
- (e) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[2-(2-karboxi-etil)-4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil]-benzimidazol,
- (f) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol és
- (g) 2-(4-amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-{ 1-[N-(metil)-karboxi-metil-karbonil-amino-metil]-1-metil-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil}-benzimidazol.

8. 2-(4-Amidino-fenil-amino-metil)-1-metil-5-[1-(karboxi-metil-amino)-1-(pirrolidin-1-il-karbonil)-etil]-benzimidazol, 1-3 szénatomos alkanol-észterei, az alkoxirészben 1-8 szénatomos N-(alkoxi-karbonil)-, N-(benzil-oxi-karbonil)- és N-benzoil-amidinjei, tautomerjei, sztereoizomerjei és sói.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sói, amelyek képletében R^c az 1-8. igénypontok bármelyikében említett amidinocsoportok egyikét jelenti.

10. Gyógyszerkészítmény, amely egy, az 1-8. igénypont bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^c az 1-8. igénypontok bármelyikében említett amidinocsoportok egyikét jelenti, vagy ennek egy, a 9. igénypont

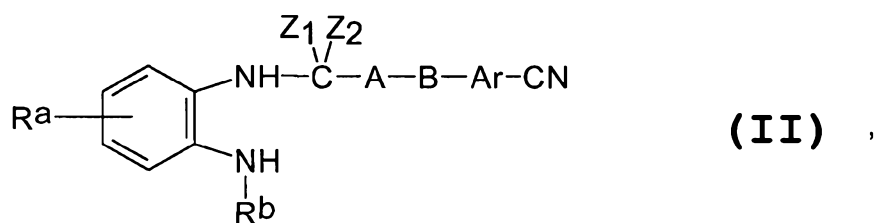
szerinti sóját és adott esetben egy vagy több közömbös hordozóanyagot és/vagy hígítószeret tartalmaz.

11. Az 1-8. igénypont bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^c az 1-8. igénypontok bármelyikében említett amidinocsoportok egyikét jelenti, vagy a 9. igénypont szerinti sóik alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek a trombinidőt növelő, a trombint és a rokon szerinproteázokat gátló hatásúak.

12. Eljárás a 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^c az 1-8. igénypontok bármelyikében említett amidinocsoportok egyikét jelenti, vagy a 9. igénypont szerinti sóját egy vagy több közömbös hordozóanyaggal és/vagy hígítószerrel nem kémiai úton kikészítjük.

13. Eljárás az 1-9. igénypont bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy
a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^c cianocsoportot jelent:

egy, adott esetben a reakcióelegyben képződött



általános képletű vegyületben — amely képletben

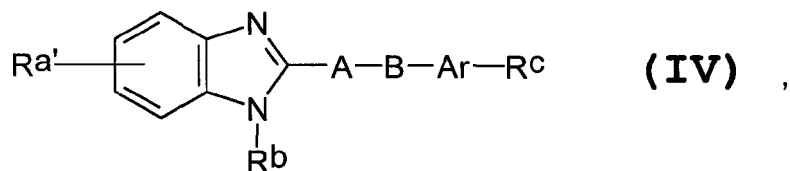
R^a , R^b , Ar, A és B jelentése az 1-8. igénypontok szerinti definícióban megadott,

Z^1 és Z^2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoportokkal szubsztituált amino-, hidrox- vagy merkaptocsoport vagy

Z^1 és Z^2 egy oxigén- vagy kénatommal együtt egy, adott esetben egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált iminocsoportot, egy 2-3 szénatomos alkilén-dioxi- vagy alkilén-ditiocsoportot képez — gyűrűzárási reakciót hajtunk végre, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^a olyan, a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos R^2 -CX'-cikloalkilén- általános képletű csoportot jelent, ahol R^2 jelentése az 1-8. igénypontok szerint definiált és X' az X csoportnál az 1-8. igénypontokban említett iminocsoportok egyikét jelenti:

egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R^a , R^c , Ar, A és B jelentése az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban megadott és

R^a a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos R^2 -CO-cikloalkilén- általános képletű csoportot jelent, amely képletben

R^2 jelentése az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban megadott —

egy

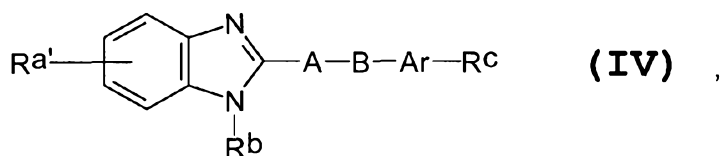


általános képletű aminnal — amely képletben X' az X csoportnál

az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban említett iminocsoportok egyikét jelenti — reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^a olyan, a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos R^2 -CX''-cikloalkilén- általános képletű csoportot jelent, ahol R^2 jelentése az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban megadott és X'' az X csoportnál az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban említett alkilidén-csoportok egyikét jelenti:

egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R^b , R^c , Ar, A és B jelentése az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban megadott és

$R^{a'}$ a cikloalkilénrészben 3-5 szénatomos R^2 -CO-cikloalkilén- általános képletű csoportot jelenti, amely képletben

R^2 jelentése az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban megadott — egy



általános képletű foszfonnal — amely képletben

X'' az X csoportnál az 1-8. igénypontok szerinti definíciókban említett alkilidén-csoportok egyikét és

Z^3 egy trifenil-foszfono- vagy alkoxirészenként 1-3 szénatomos dialkoxi-foszfonocsoportot jelent — reagáltatunk, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^c olyan amidinocsoportot jelent, amelyet egy