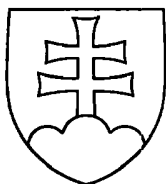


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: **1. 7. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 29 964.8**
198 57 202.6
199 12 690.9
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 7. 1998**
11. 12. 1998
20. 3. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE, DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/04531**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/01704**

(11), (21) Číslo dokumentu:

8-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D 521/00

(71) Prihlasovateľ: **Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

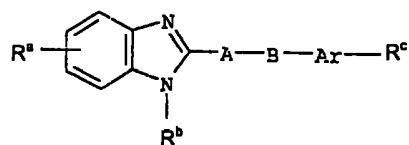
(72) Pôvodca: **Ries Uwe, Biberach, DE;**
Kauffmann Iris, Biberach, DE;
Hauel Norbert, Schemmerhofen, DE;
Priepke Henning, Warthausen, DE;
Nar Herbert, Mittlbiberach, DE;
Stassen Jean Marie, Warthausen, DE;
Wienen Wolfgang, Biberach, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Benzimidazoly, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané benzimidazoly všeobecného vzorca (I), ich tautoméry, stereoizoméry, zmesi, prekurzory, deriváty, ktoré na mieste karboxyskupiny obsahujú skupinu, ktorá je pri fyziologických podmienkach nabitá záporne, a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo zásadami, ktoré majú cenné vlastnosti. Benzimidazoly všeobecného vzorca (I), v ktorom R^c znamená kyanoskupinu, sú cenné medziprodukty na prípravu ostatných zlúčenín všeobecného vzorca (I), a zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^c znamená jednu z amidinoskupín, majú cenné farmakologické vlastnosti, najmä antitrombotický účinok.



(I)

26.03.01

- 1 -

Benzimidazoly, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka benzimidazolov, spôsobu ich prípravy, farmaceutického prostriedku s ich obsahom a ich použitia.

Doterajší stav techniky

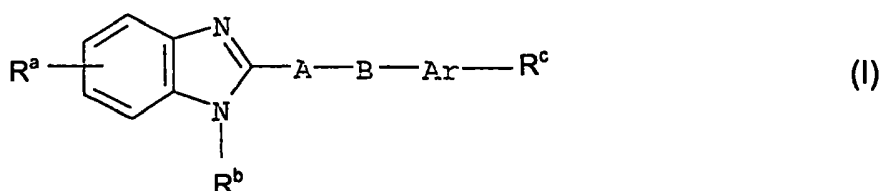
WO 98 37075 opisuje disubstituované heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca Ra-A-Het-B-Ar-E, kde E znamená RbNH-C(=NH)- skupinu, ktoré majú cenné farmakologické vlastnosti, najmä inhibičný účinok na trombín a predlžujú trombinový čas a tie zlúčeniny, kde E znamená kyanoskupinu sú cenné medziprodukty na výrobu iných zlúčenín.

WO 94 08962 opisuje antagonisty receptora fibrinogénu na použitie na inhibíciu väzby fibrinogénu na krvné doštičky a na inhibíciu agregácie krvných doštičiek.

WO 98 01428 opisuje amidinoindoly, amidinoazoly a analogické zlúčeniny, ktoré sú použiteľné ako inhibítory faktora Xa alebo trombínu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú benzimidazoly všeobecného vzorca I



ich tautoméry, ich stereoizoméry, ich zmesi, ich prekurzory, ich deriváty, ktoré na mieste karboxyskupiny obsahujú pri fyziologických podmienkach záporne nabitú

skupinu, a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo zásadami, ktoré vykazujú cenné vlastnosti.

Zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, v ktorých R^c znamená kyanoskupinu, predstavujú cenné medziprodukty na prípravu ostatných zlúčenín všeobecného vzorca I a zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, v ktorých R^c znamená jednu z nasledujúcich amidinoskupín, ako aj ich tautoméry, ich stereoizoméry, ich zmesi, ich prekurzory, ich deriváty, ktoré na mieste karboxyskupiny obsahujú pri fyziologických podmienkach záporne nabitú skupinu, a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, a ich stereoizoméry vykazujú cenné farmakologické vlastnosti, najmä antitrombotický účinok.

Vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci I znamenajú:

Ar fenylénovú alebo naftylénovú skupinu, prípadne substituovanú atómom fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovou, C_{1-3} -alkylovou alebo C_{1-3} -alkoxyskupinou,

prípadne v uhlíkovej kostre C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú tienylénovú, tiazolylénovú, pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylénovú skupinu,

A C_{1-3} -alkylénovú skupinu,

B atóm kyslíka alebo síry, metylénovú, karbonylovú, sulfinylovú alebo sulfonylovú skupinu, iminoskupinu, prípadne substituovanú C_{1-3} -alkylskupinou, v ktorej môže byť alkylová časť mono- alebo disubstituovaná karboxyskupinou,

R^a R^1 -CO- C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorej

R^1 znamená

C_{1-3} -alkoxy-, amino-, C_{1-4} -alkylamino- alebo di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminoskupinu, v ktorej vždy alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

4- až 7-člennú cykloalkylénimino- alebo cykloalkenyléniminoskupinu, ktoré môžu byť substituované jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom alkyl-substituent môže byť súčasne substituovaný hydroxy-, C_{1-3} -alkoxy-, karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{1-3} -alkyl)- N -(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-amino-, karboxy- C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, N -(C_{1-3} -alkyl)- N -(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl-, karboxy- C_{1-3} -alkylaminokarbonylamino-, 1-(C_{1-3} -alkyl)-3-(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonylamino-, 3-(C_{1-3} -alkyl)-3-(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl-

amino- alebo 1,3-di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-skupinou,

hydroxyskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu,

prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú 5- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, na ktorú je cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový kruh,

morfolino-, piperazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino-, pyrolino-, 3,4-dehydropiperidino- alebo pyrol-1-yl-skupinu,

R²-CX-C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R² znamená

prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú fenylovú, naftylovú alebo monocyklickú 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, pričom 6-členná heteroarylová skupina obsahuje jeden, dva alebo tri atómy dusíka a 5-členná heteroarylová skupina obsahuje prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo síry alebo prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu a atóm kyslíka alebo síry alebo jeden alebo dva atómy dusíka a predtým uvedený alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-karboxy-C₁₋₃-alkylaminoskupinou, a

X znamená atóm kyslíka, C₁₋₃-alkylimino-, C₁₋₃-alkoxyimino-, C₁₋₃-alkylhydrazino-, di-(C₁₋₃-alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- alebo C₁₋₃-alkylidénovú skupinu, ktorá vždy v alkylovej alebo alkanoylovej časti alebo v alkylovej a alkanoylovej časti môže byť substituovaná karboxyskupinou,

imidazolovou alebo imidazolónovou skupinou substituovanú C₁₋₃-alkyl- alebo C₃₋₅-cykloalkylovú skupinu, v ktorých

imidazolový kruh môže byť substituovaný feny- alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C₁₋₃-alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo odlišné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₂₋₄-alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, a

imidazolónový kruh môže byť substituovaný C_{1-3} -alkylskupinou, pričom alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminoskupinou, a

- naviac na predtým uvedené imidazolový a imidazolónový kruh môžu byť cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzované fenylový alebo pyridínový kruh,
- imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne jeden alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou,

C_{1-4} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná

C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, $HOOC$ - C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylskupinou a

prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanou izoxazolidinylkarbonylovou skupinou, pyrolinokarbonyl-, 3,4-dehydro-piperidinokarbonyl-, pyrol-1-yl-karbonyl-karboxy-, aminokarbonyl-, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo 4- až 7-člennou cykloalkyléniminokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách môže byť cykloalkyléniminová časť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami a súčasne môže byť alkylová časť alebo alkylový substituent predtým uvedených C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo cykloalkyléniminokarbonylových skupín substituovaný karboxyskupinou a zvyšné atómy vodíka C_{1-4} -alkylskupiny môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru, v ktorých

- R^3 znamená atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylskupinu a

- R^4 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú prípadne karboxy-, C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^1 znamená väzbu uhlík-uhlík, atóm kyslíka, sulfenylovú, sulfinylovú, sulfonylovú, -NH-, -NH-CO- alebo -NH-CO-NH-skupinu a

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík alebo karbonylovú, sulfonylovú, imino- alebo -NH-CO-skupinu, pričom karbonylová skupina -NH-CO-skupiny je viazaná s atómom dusíka R^3NR^4 -skupiny a iminoskupiny, ktoré sa vyskytujú v definícii zvyškov Y^1 a Y^2 , môžu byť vždy navyše substituované C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou,

R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorých

R^5 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl-, C_{5-7} -cykloalkyl-, fenyلكarbonyl-, fenylsulfonyl- alebo pyridinylovú skupinu a

R^6 znamená C_{1-3} -alkyl-, karboxy- C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl-karbonyl-skupinu,

C_{1-3} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná C_{2-4} -alkanoyl- alebo C_{5-7} -cykloalkanoylskupinou a C_{1-3} -alkylskupinou, substituovanou atómom chlóru, brómu alebo jódu,

R^b znamená atóm vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupinu a

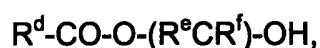
R^c znamená kyanoskupinu alebo prípadne jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu.

Okrem toho môžu byť karboxyskupiny, spomenuté pri definovaní predtým uvedených zvyškov, nahradené skupinou, ktorá sa dá *in vivo* previesť na karboxyskupinu, alebo pri fyziologických podmienkach záporne nabitou skupinou, alebo

pri definovaní predtým uvedených zvyškov spomenuté amino- a iminoskupiny môžu byť okrem toho substituované *in vivo* odštiepiteľným zvyškom. Takéto skupiny napríklad opisuje WO 98/46576 a N. M. Nielson a kol. v International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85, 1987.

Skupinou, ktorá sa dá *in vivo* premeniť na karboxyskupinu, treba rozumieť napríklad hydroxymetylskupinu, s alkoholom esterifikovanú karboxyskupinu, v ktorej alkoholovou časťou je výhodne C_{1-6} -alkanol, fenyلك- C_{1-3} -alkanol, C_{3-9} -cykloalkanol, pričom C_{5-8} -cykloalkanol môže byť navyše substituovaný jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, C_{5-8} -cykloalkanol, v ktorom je metylénová skupina v polohe 3 alebo 4 nahradená atómom kyslíka alebo prípadne C_{1-3} -alkyl-, fenyلك- C_{1-3} -alkyl-, fenyلك- C_{1-3} -alkoxykarbonyl- alebo C_{2-6} -alkanoylskupinou substituovanou iminoskupinou a cykloalkanolová časť môže byť navyše substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -

alkylskupinami, C₄₋₇-cykloalkenol, C₃₋₅-alkenol, fenyl-C₃₋₅-alkenol, C₃₋₅-alkinol alebo fenyl-C₃₋₅-alkinol s podmienkou, že k atómu kyslíka nevychádza žiadna väzba z uhlíkového atómu, ktorý má dvojitú alebo trojitú väzbu, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₃-alkanol, bicykloalkanol s celkove 8 až 10 atómami uhlíka, ktorý môže navyše byť v bicykloalkylovej časti substituovaný jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, 1,3-dihydro-3-oxo-1-izobenzofuranol alebo alkohol vzorca



v ktorom

R^d znamená C₁₋₈-alkyl-, C₅₋₇-cykloalkyl-, fenyl- alebo fenyl-C₁₋₃-alkylskupinu,

R^e znamená atóm vodíka, C₁₋₃-alkyl-, C₅₋₇-cykloalkyl- alebo fenylovú skupinu a

R^f znamená atóm vodíka alebo C₁₋₃-alkylskupinu,

pri fyziologických podmienkach záporne nabitú skupinu, ako tetrazol-5-yl-, fenylkarbonylaminokarbonyl-, trifluórmetylkarbonylaminokarbonyl-, C₁₋₆-alkylsulfonylamino-, fenylsulfonylamino-, benzylsulfonylamino-, trifluórmetylsulfonylamino-, C₁₋₆-alkylsulfonylaminokarbonyl-, fenylsulfonylaminokarbonyl-, benzylsulfonylaminokarbonyl- alebo perfluór-C₁₋₆-alkylsulfonylaminokarbonylskupinu,

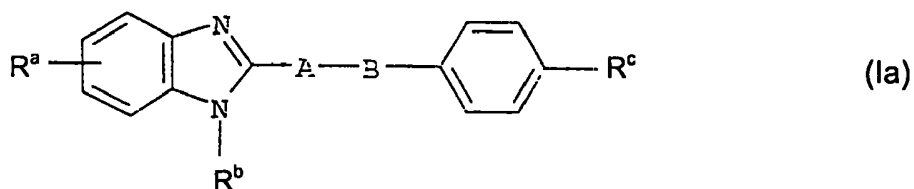
a pod zvyškom, ktorý je *in vivo* odštiepiteľný od imino- alebo aminoskupiny, sa rozumie napríklad hydroxyskupina, acylskupina, ako je prípadne atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C₁₋₃-alkyl- alebo C₁₋₃-alkoxyskupinami mono- alebo disubstituovaná benzoylskupina, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rozličné, pyridinoylskupina alebo C₁₋₁₆-alkanoylskupina, ako je formyl-, acetyl-, propionyl-, butanoyl-, pentanoyl- alebo hexanoylskupina, 3,3,3-trichlórpropionyl- alebo alyloxykarbonylskupina, C₁₋₁₆-alkoxykarbonyl- alebo C₁₋₁₆-alkylkarbonyl-oxyskupina, v ktorých atómy vodíka môžu byť úplne alebo čiastočne nahradené atómami fluóru alebo chlóru, ako metoxykarbonyl-, etoxykarbonyl-, propoxykarbonyl-, izopropoxykarbonyl-, butoxykarbonyl-, *tert*-butoxykarbonyl-, pentoxykarbonyl-, hexoxykarbonyl-, oktyloxykarbonyl-, nonyloxykarbonyl-, decyloxykarbonyl-, undecyloxykarbonyl-, dodecyloxykarbonyl-, hexadecyloxykarbonyl-, metylkarbonyloxy-, etylkarbonyloxy-, 2,2,2-trichlóretylkarbonyloxy-, propylkarbonyloxy-, izopropylkarbonyloxy-, butylkarbonyloxy-, *tert*-butylkarbonyloxy-, pentykarbonyloxy-, hexylkarbonyloxy-, oktylkarbonyloxy-, nonylkarbonyloxy-, decylkarbonyl-

oxy-, undecylkarbonyloxy-, dodecylkarbonyloxy- alebo hexadecylkarbonyloxy-skupina, fenyl- C_{1-6} -alkoxykarbonylskupina, ako benzyloxykarbonyl-, fenyletoxykarbonyl- alebo fenylpropoxykarbonylskupina, 3-amino-propionylskupina, v ktorej môže byť aminoskupina mono- alebo disubstituovaná C_{1-6} -alkyl- alebo C_{3-7} -cykloalkyl-skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rozličné, C_{1-3} -alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxykarbonyl-, C_{1-3} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxykarbonyl-, R^d -CO-O-(R^dCR^f)-O-CO-, C_{1-6} -alkyl-CO-NH-(R^gCR^h)-O-CO- alebo C_{1-6} -alkyl-CO-O-(R^gCR^h)-(R^gCR^h)-O-CO-skupina, v ktorých R^d a R^f sú definované, ako je uvedené predtým,

R^g a R^h , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozličné, predstavujú atómy vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupiny.

Okrem toho pri definícii predtým uvedené nasýtené alkyl- a alkoxy-časti, ktoré obsahujú viac než 2 atómy uhlíka, zahrnujú aj ich rozvetvené izoméry, ako napríklad izopropyl-, *terc*-butyl-, izobutylskupinu atď..

Výhodnými zlúčeninami sú tie, ktoré majú všeobecný vzorec Ia



v ktorom

A znamená C_{1-3} -alkylénovú skupinu,

B atóm kyslíka alebo síry, metylénovú, karbonylovú, sulfinylovú alebo sulfonylovú skupinu, prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, v ktorej alkylová časť môže byť mono- alebo disubstituovaná karboxyskupinou,

R^a znamená

R^1 -CO- C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorej

R^1 znamená

C_{1-3} -alkoxy-, amino-, C_{1-4} -alkylamino- alebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminoskupinu, v ktorej vždy alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

4- až 7-člennú cykloalkylénimino- alebo cykloalkenyléniminoskupinu, ktoré môžu byť substituované jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom alkyl-substituent môže byť súčasne substituovaný hydroxy-, C_{1-3} -alkoxy-, karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{1-3} -alkyl)- N -(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-amino-, karboxy- C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, N -(C_{1-3} -alkyl)- N -(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl-, karboxy- C_{1-3} -alkylaminokarbonylamino-, 1-(C_{1-3} -alkyl)-3-(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonylamino-, 3-(C_{1-3} -alkyl)-3-(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-amino-karbonylamino- alebo 1,3-di-(C_{1-3} -alkyl)-3-(karboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonylamino-skupinou,

hydroxyskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkylénimino-skupinu, prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 5- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, na ktorú je cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový kruh,

morfolino-, piperazino-, N -(C_{1-3} -alkyl)-piperazino-, pyrolino-, 3,4-dehydro-piperidino- alebo pyrol-1-yl-skupinu,

R^2 -CX- C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorej

R^2 znamená prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú fenylovú, naftylovú alebo monocyklickú 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, pričom 6-členná heteroarylová skupina obsahuje jeden, dva alebo tri atómy dusíka a 5-členná heteroarylová skupina obsahuje prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo síry alebo prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu a atóm kyslíka alebo síry alebo jeden alebo dva atómy dusíka a predtým uvedený alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino- alebo N -(C_{1-3} -alkyl)-karboxy- C_{1-3} -alkylaminoskupinou, a

X znamená atóm kyslíka, C_{1-3} -alkylimino-, C_{1-3} -alkoxyimino-, C_{1-3} -alkylhydrazino-, di-(C_{1-3} -alkyl)-hydrazino-, C_{2-4} -alkanoylhydrazino-, N -(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylhydrazino- alebo C_{1-3} -alkylidénovú skupinu, ktorá vždy v alkylovej alebo alkanoylovej časti alebo v alkylovej a alkanoylovej časti môže byť substituovaná karboxyskupinou,

imidazolovou alebo imidazolónovou skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylovú skupinu, v ktorých

imidazolový kruh môže byť substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C_{1-3} -alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo odlišné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou, a

imidazolónový kruh môže byť substituovaný C_{1-3} -alkylskupinou, pričom alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou, a

naviac na predtým uvedené imidazolový a imidazolónový kruh môžu byť cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzované fenylový alebo pyridínový kruh, imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne jeden alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou,

C_{1-4} -alkylskupinu, ktorá

je substituovaná C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, $HOOC$ - C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylskupinou a

prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanou izoxazolidín-1-ylkarbonyl-skupinou, pyrolinokarbonyl-, 2,3-dehydro-piperidinokarbonyl-, pyrrol-1-yl-karbonyl-, karboxy-, aminokarbonyl-, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo 4- až 7-člennou cykloalkyléniminokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách môže byť cykloalkyléniminová časť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami a súčasne môže byť alkylová časť alebo alkylový substituent predtým uvedených C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo cykloalkyléniminokarbonylových skupín substituovaný karboxyskupinou a zvyšné atómy vodíka C_{1-4} -alkylskupiny môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru, v ktorých

R^3 znamená atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovaný C_{1-3} -alkylskupinu a

R^4 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú prípadne karboxy-, C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^1 znamená väzbu uhlík-uhlík, atóm kyslíka, sulfenyl-, sulfinyl-, sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- alebo -NH-CO-NH-skupinu a

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík alebo karbonyl-, sulfonyl-, imino- alebo -NH-CO-skupinu, pričom karbonylová skupina -NH-CO-skupiny je viazaná s atómom dusíka R^3NR^4 -skupiny a v definícii zvyškov Y^1 a Y^2 sa vyskytujúce iminoskupiny môžu byť vždy navyše substituované C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou, R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorých

R^5 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl-, C_{5-7} -cykloalkyl-, fenyلكarbonyl-, fenylsulfonyl- alebo pyridinylovú skupinu a

R^6 znamená C_{1-3} -alkyl-, karboxy- C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl-karbonyl-skupinu,

C_{1-3} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná C_{2-4} -alkanoyl- alebo C_{5-7} -cykloalkanoylskupinou a C_{1-3} -alkylskupinou, substituovanou atómom chlóru, brómu alebo jódu,

R^b znamená atóm vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupinu a

R^c znamená kyanoskupinu alebo amidinoskupinu, ktorá môže byť substituovaná hydroxyskupinou, jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, jednou alebo dvoma C_{1-8} -alkoxykarbonylskupinami,

pričom pri definícii predtým uvedených zvyškov spomenuté karboxy-, amino- a iminoskupiny môžu okrem toho byť substituované *in vivo* odštiepiteľným zvyškom, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Zvlášť výhodné zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca Ia sú tie, v ktorých

A znamená C_{1-3} -alkylénovú skupinu,

B atóm kyslíka, metylénovú, imino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-iminoskupinu, v ktorej alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

R^a znamená v polohe 1 R^1 -CO- zvyškom substituovanú C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorej

R^1 znamená

C₁₋₃-alkoxy-, amino-, C₁₋₄-alkylamino- alebo di-(C₁₋₄-alkyl)-aminoskupinu, v ktorej vždy alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, ktorá môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, pričom alkylsubstituent môže byť súčasne substituovaný hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonyl-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-karbonylamino- alebo 1,3-di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-skupinou,

prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú 5- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, na ktorú je cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový kruh,

morfolino-, piperazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino-, pyrolino-, 3,4-dehydro-piperidino- alebo pyrol-1-yl-skupinu,

v polohe 1 R²-CX- zvyškom substituovanú C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R² znamená prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú fenylovú, naftyllovú alebo monocyklickú 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, pričom 6-členná heteroarylová skupina obsahuje jeden, dva alebo tri atómy dusíka a 5-členná heteroarylová skupina obsahuje prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo síry alebo prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu a atóm kyslíka alebo síry alebo jeden alebo dva atómy dusíka a predtým uvedený alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-karboxy-C₁₋₃-alkylamino-skupinou, a

X znamená atóm kyslíka, C₁₋₃-alkylimino-, C₁₋₃-alkoxyimino- alebo C₁₋₃-alkylidénovú skupinu, ktorá vždy v alkylovej alebo alkoxy-časti môže byť substituovaná karboxyskupinou,

v polohe 1 imidazolovou alebo imidazolónovou skupinou substituovanú C₁₋₃-alkylskupinu, v ktorých

imidazolový kruh môže byť substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C_{1-3} -alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo odlišné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminoskupinou, a

imidazolónový kruh môže byť substituovaný C_{1-3} -alkylskupinou, pričom alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou, a

naviac na predtým uvedené imidazolový a imidazolónový kruh môžu byť cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzované fenylový alebo pyridínový kruh, imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne jeden alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou,

C_{1-4} -alkylskupinu, ktorá je v polohe 1 substituovaná

R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylskupinou a

pyrolinokarbonyl-, 2,3-dehydro-piperidinokarbonyl-, imidazol-1-yl-karbonyl-, karboxy-, aminokarbonyl-, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl-, izoxazolidín-1-yl-karbonyl- alebo 4- až 7-člennou cykloalkyléniminokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách môže byť cykloalkylénimino-časť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami a súčasne môže byť vždy jedna alkylová časť alebo alkylový substituent predtým uvedených C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-karbonyl- alebo cykloalkyléniminokarbonylových skupín substituovaný karboxyskupinou a zvyšné atómy vodíka C_{1-4} -alkylskupiny môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru, v ktorých

R^3 znamená atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovaný C_{1-3} -alkylskupinu a

R^4 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú prípadne v polohe 1 karboxy-, C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík alebo karbonyl-, imino- alebo -NH-CO-skupinu, pričom karbonylová skupina -NH-CO-skupiny je viazaná s atómom dusíka R^3NR^4 -skupiny a v definícii zvyšku Y^2 sa vyskytujúca iminoskupina môže byť navyše substituovaná C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou, v polohe 1 R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cyklo-alkylskupinou, v ktorých

R^5 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl-, C_{5-7} -cykloalkyl-, fenyلكarbonyl-, fenylsulfonyl- alebo pyridinylskupinu a

R^6 znamená C_{1-3} -alkyl-, karboxy- C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl-karbonylskupinu,

C_{1-3} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná C_{2-4} -alkanoyl- alebo C_{5-7} -cykloalkanoylskupinou a C_{1-3} -alkylskupinou, substituovanou atómom chlóru, brómu alebo jódu,

R^b znamená C_{1-3} -alkylskupinu a

R^c znamená prípadne 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl-, C_{1-8} -alkoxykarbonyl-, acetoxy-metyloxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl- alebo benzoylskupinou substituovanú amidinoskupinu, pričom benzoylová časť môže byť mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1-3} -alkyl- alebo C_{1-3} -alkoxyskupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rozličné,

ich C_{1-3} -alkanolestery, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Zvlášť výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú tie, v ktorých znamenajú

A metylénovú skupinu,

B atóm kyslíka alebo iminoskupinu,

R^a v polohe 1 R^1 -CO- zvyškom substituovanú cyklopropylovú skupinu, v ktorej

R^1 znamená prípadne metylovou alebo etylovou skupinou substituovanú pyrrolidino- alebo piperidinoskupinu, v ktorých vždy metylová alebo etylová časť môžu byť substituované karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-karboxy- C_{1-3} -alkylaminoskupinou,

v polohe 1 R^2 -CX- zvyškom substituovanú cyklopropylskupinu, v ktorej

R^2 znamená prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú fenylovú, pyridylovú alebo pyrazolylovú skupinu a

X atóm kyslíka, C_{1-3} -alkoxyimino- alebo C_{1-3} -alkylidénovú skupinu, ktorá je vždy v alkylovej alebo alkoxy-časti substituovaná karboxyskupinou,

v polohe 1 imidazolovou skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylskupinu, v ktorej môže byť imidazolový kruh substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C_{1-3} -alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rozličné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou, pričom navyše môže byť na predtým uvedené imidazolové kruhy cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový alebo pyridínový kruh,

v polohe 1 benzimidazolón-1-yl-skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylskupinu, pričom imidazolónový kruh môže byť substituovaný prípadne karboxyskupinou substituovanou metylovou alebo etylovou skupinou,

metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná v polohe 1

R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylovou skupinou a

di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, izoxazolidín-1-yl-karbonylovou skupinou, prípadne C_{1-3} -alkylovou skupinou substituovanou pyrrolidinokarbonylovou alebo piperidinokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách vždy alkylová časť alebo alkylový substituent môžu byť substituované karboxyskupinou, v ktorých predstavujú

R^3 atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylovú skupinu a

R^4 atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka prípadne karboxyskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík, karbonylovú skupinu alebo prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu,

v polohe 1 R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylovú skupinu, v ktorej znamenajú

R^5 pyridinylovú, fenyلكarboxylovú alebo fenyلسulfonylovú skupinu a

R^6 C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinu,

v polohe 3 atómom chlóru substituovanú *n*-propylskupinu, ktorá je v polohe 1 substituovaná cyklopentylkarboxylovou skupinou,

v polohe 1 cyklopentylaminoskupinou substituovanú cyklopropylskupinu, ktorá je na atóme dusíka substituovaná karboxy- C_{1-3} -alkylkarboxylovou skupinou,

R^b znamená metylovú skupinu a

R^c prípadne C_{1-8} -alkoxykarboxyl-, acetoxymetyloxykarboxyl-, 2,2,2-trichlóretoxykarboxyl-, benzyloxykarboxyl- alebo benzoylskupinou substituovanú amidinskupinu,

najmä tie zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, v ktorých predstavujú

A metylénovú skupinu,

B iminoskupinu,

R^a v polohe 1 R^1 -CO- zvyškom substituovanú cyklopropylovú skupinu, v ktorej

R^1 znamená prípadne metylovou alebo etylovou skupinou substituovanú pyrrolidino- alebo piperidinoskupinu, v ktorých vždy metylová alebo etylová časť môžu byť substituované karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-karboxy- C_{1-3} -alkylaminoskupinou,

v polohe 1 R^2 -CX- zvyškom substituovanú cyklopropylskupinu, v ktorej

R^2 znamená prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú fenylovú, pyridylovú alebo pyrazolylovú skupinu a

X atóm kyslíka, C_{1-3} -alkoxyimino- alebo C_{1-3} -alkylidénovú skupinu, ktorá je vždy v alkylovej alebo alkoxy-časti substituovaná karboxyskupinou,

v polohe 1 imidazolovou skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylskupinu, v ktorej môže byť imidazolový kruh substituovaný 1 až 3 metylskupinami, alebo je substituovaný dvoma metylovými skupinami a jednou etylovou skupinou, pričom navyše môže byť jeden z predtým uvedených metylového alebo etylového substituenta súčasne substituovaný karboxyskupinou,

metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná v polohe 1

R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 -CH₂- skupinou a

di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarboxylovou skupinou, prípadne C_{1-3} -alkylovou skupinou substituovanou pyrrolidinokarboxylovou alebo piperidinokarboxylovou skupinou,

pričom pri predtým uvedených skupinách vždy alkylová časť alebo alkylový substituent môžu byť substituované karboxyskupinou, v ktorých predstavujú

R^3 atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylovú skupinu a

R^4 C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu, v ktorých

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík, karbonylovú skupinu alebo prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu,

R^b znamená metylovú skupinu a

R^c prípadne C_{1-8} -alkoxykarbonyl-, acetoxymetyloxykarbonyl-, 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl- alebo benzoylskupinou substituovanú amidinskupinu,

pričom sú výhodné najmä tie predtým uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých zvyšok R^a je v polohe 5,

ich C_{1-3} -alkanolestery, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Ako zvlášť výhodné zlúčeniny uvedme napríklad nasledujúce:

- (a) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazol,
- (b) (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-(karboxymetyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazol,
- (c) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetylamo)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol,
- (d) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[2-(2-karboxyetyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]-cyklopropyl]-benzimidazol,
- (e) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[2-(2-karboxyetyl)-4,5-dimetyl-imidazol-1-yl-metyl]-benzimidazol,
- (f) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamo)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol a
- (g) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-metylkarboxymetylkarbonylaminometyl)-1-metyl-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol,

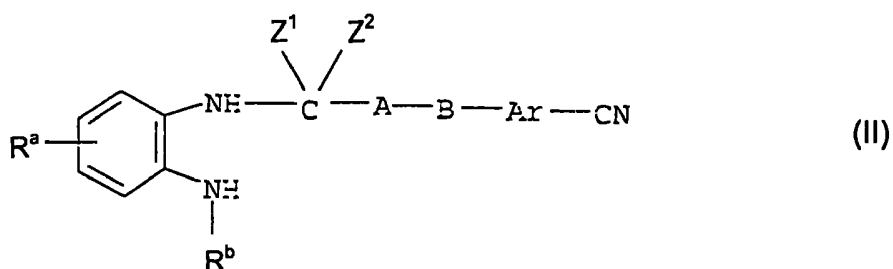
ako aj ich C_{1-3} -alkanolestery, ich *N*-(C_{1-8} -alkoxykarbonyl)-, *N*-benzyloxykarbonyl- a *N*-benzoylamidíny, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Podľa tohto vynálezu sa tieto zlúčeniny všeobecného vzorca I získajú spôsobmi, ktoré sú ako také známe, napríklad nasledujúcimi spôsobmi:

a) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená kyano-skupinu sa:

cyklizuje prípadne v reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca

II



v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú definované v úvode,

Z^1 a Z^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozličné, znamenajú prípadne alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka substituované amino-, hydroxy- alebo merkaptoskupiny, alebo Z^1 a Z^2 znamenajú spoločne atóm kyslíka alebo síry, prípadne alkylskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka substituovanú iminoskupinu, alkyléndioxy- alebo alkylénditioskupinu s 2 alebo 3 atómami uhlíka.

Cyklizácia sa účelne uskutoční v rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel, ako sú etanol, izopropanol, ľadová kyselina octová, benzén, chlórbenzén, toluén, xylén, glykol, glykolmonometyléter, dietylénglykoldimetyléter, sulfolán, dimetylformamid, tetralín, alebo v nadbytku acylačného prostriedku, použitého na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca II, napríklad v zodpovedajúcom nitrile, anhydride, kyslom halogenide, estere alebo amide, napríklad pri teplotách medzi 0 a 250 °C, výhodne však pri teplote varu reakčnej zmesi, prípadne v prítomnosti kondenzačného prostriedku, ako je fosforoxychlorid, tionylchlorid, sulfurylchlorid, kyselina sírová, kyselina *p*-toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina soľná, kyselina fosforečná, kyselina polyfosforečná, kyselina octová, anhydrid kyseliny octovej, *N,N*-dicyklohexyl-karbodiimid, alebo prípadne aj v prítomnosti zásady, ako je etylan

draselný alebo *terc*-butylan draselný. Cyklizácia sa však môže uskutočniť aj bez rozpúšťadiel a/alebo kondenzačných prostriedkov.

Zvlášť výhodne sa však reakcia uskutoční takým spôsobom, že zlúčenina všeobecného vzorca II sa v reakčnej zmesi pripraví redukciou zodpovedajúcej *o*-nitro-zlúčeniny, prípadne v prítomnosti karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca

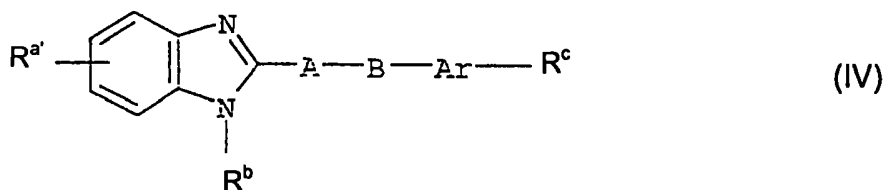


v ktorom

Ar, A a B sú definované ako v úvode, acyláciou prípadne v reakčnej zmesi vytvorenej zodpovedajúcej aminozlúčeniny.

b) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^a znamená $R^2\text{-CX}'\text{-C}_{3-5}$ -cykloalkylénovú skupinu, v ktorej je R^2 definovaný v úvode a X' znamená jeden z iminozvyškov, uvedených v úvode pre X:

reaguje zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom

R^b , R^c , Ar, A a B sú definované v úvode a R^a znamená $R^2\text{-CO-C}_{3-5}$ -cykloalkylénovú skupinu, pričom

R^2 je definovaný v úvode,

s amínom všeobecného vzorca



v ktorom

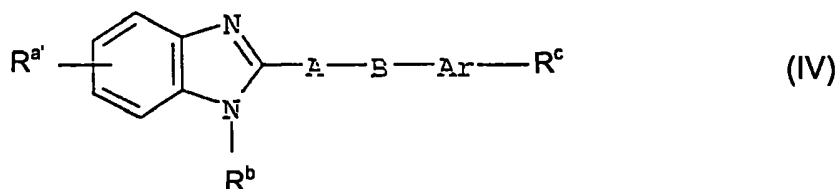
X' znamená jeden z iminozvyškov, uvedených v úvode pre X.

Reakcia sa výhodne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metanol/toluén, etanol, izopropanol alebo xylén, a účelne v prítomnosti dehydratačného prostriedku, ako je

molekulové sito, síran sodný alebo chlorid vápenatý, prípadne v prítomnosti zásady, ako je trietylamin, pri teplotách medzi 50 a 100 °C, výhodne pri teplote varu reakčnej zmesi.

c) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^a znamená R^2 -CX"-C₃₋₅-cykloalkylénovú skupinu, v ktorej R^2 je definovaný ako v úvode a X" znamená jeden z alkylidénových zvyškov, spomenutých v úvode pre X:

reaguje zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom

R^b , R^c , Ar, A a B sú definované ako v úvode a R^a znamená R^2 -CO-C₃₋₅-cykloalkylénovú skupinu, pričom

R^2 je definovaný ako v úvode,

s fosfónom všeobecného vzorca



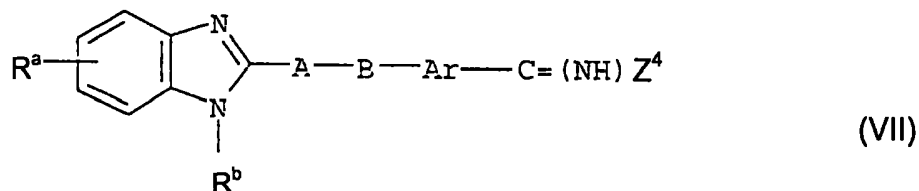
v ktorom

X" znamená jeden z alkylidénových zvyškov, spomenutých v úvode pre X, a

Z_3 znamená trifenyľfosfono- alebo di-(C₁₋₃-alkoxy)fosfonoskupinu, ako je trietoxyfosfonoskupina.

Reakcia sa výhodne uskutoční pod ochrannou atmosférou v rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, dimetylformamid, dioxán, dietyléter alebo dimetylsulfoxid, v prítomnosti zásady, ako je *tert*-butylan draselný, etylan sodný alebo hydrid sodíka, pri teplotách medzi -25 °C a 50 °C, výhodne pri teplotách medzi -15 °C a teplotou miestnosti.

d) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená amidinogrupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami: reaguje prípadne v reakčnej zmesi vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca VII



v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú definované v úvode a Z^4 znamená alkoxy- alebo arylalkoxy-skupinu, ako je metoxy-, etoxy-, *n*-propoxy-, izopropoxy- alebo benzyloxyskupina, alebo alkyltio- alebo arylalkyltioskupinu, ako je metyltio-, etyltio-, *n*-propyltio- alebo benzyltioskupina, s amínom všeobecného vzorca



v ktorom

R^7 a R^8 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozličné, znamenajú vždy atóm vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupinu, alebo s jeho soľami.

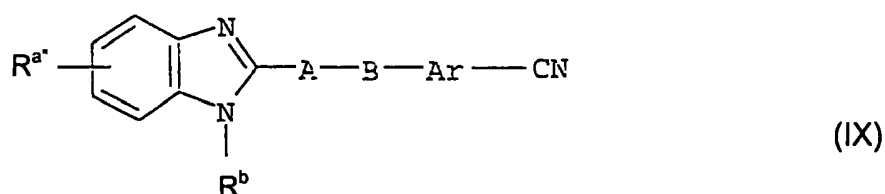
Reakcia sa účelne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, *n*-propanol, tetrahydrofurán alebo dioxán, pri teplotách medzi 0 a 150 °C, výhodne pri teplotách medzi 0 a 80 °C, s amínom všeobecného vzorca VIII alebo so zodpovedajúcou adičnou soľou kyseliny, ako napríklad uhličitanom amónnym alebo octanom amónnym.

Zlúčenina všeobecného vzorca VII sa získa napríklad reakciou zodpovedajúcej kyanozlúčeniny so zodpovedajúcim alkoholom, ako je metanol, etanol, *n*-propanol, izopropanol alebo banzylalkohol, v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina soľná, alebo reakciou zodpovedajúceho amidu so soľou trialkyloxónia, ako je trietyloxóniumtetrafluoroboritan, v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, tetrahydrofurán alebo dioxán, pri teplotách medzi 0 a 50 °C, výhodne však pri 20 °C, alebo zodpovedajúceho nitrilu so sírovodíkom, účelne v rozpúšťadle, ako je pyridín alebo

dimetylformamid, a v prítomnosti zásady, ako je trietylamin, a následnou alkyláciou vytvoreného tioamidu so zodpovedajúcim alkyl- alebo arylalkylhalogenidom.

e) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^a znamená imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne môže byť alkylsubstituent substituovaný karboxy- alebo C_{1-3} -alkoxykarbonylskupinou:

cyklizuje prípadne v reakčnej zmesi vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca IX



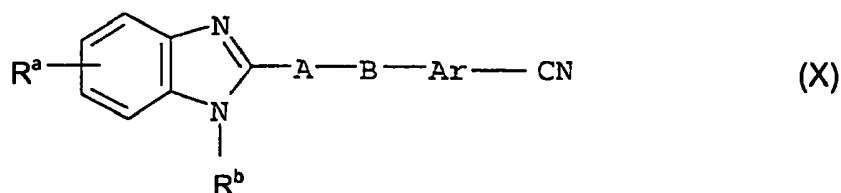
v ktorom

R^b , Ar, A a B sú definované ako v úvode a $R^{a''}$ znamená aminokarbonylaminoskupinu, ktorá je v polohe 3 substituovaná C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-3} -alkylskupinou.

Reakcia sa výhodne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, *n*-propanol, izopropanol alebo benzylalkohol, v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina soľná, pri teplotách medzi 0 a 50 °C, výhodne však pri 20 °C.

f) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená hydroxyamidinoskupinu:

reaguje nitril všeobecného vzorca X



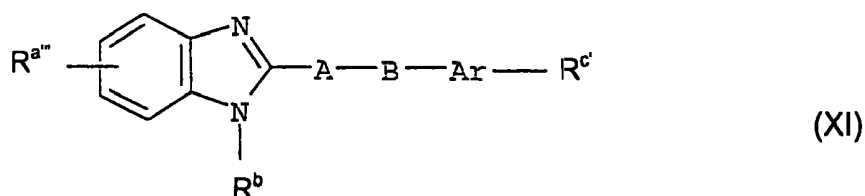
v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú definované v úvode, s hydroxylamínom alebo jeho soľami.

Reakcia sa účelne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, *n*-propanol, voda, metanol/voda, tetrahydrofurán, tetrahydrofurán/voda, dioxán alebo dioxán/voda, pri teplotách medzi 0 a 150 °C, výhodne pri teplotách medzi 0 a 80 °C.

g) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^a obsahuje karboxyskupinu a R^c je definovaný ako v úvode, alebo R^a je definovaný ako v úvode a R^c znamená prípadne hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu:

premení sa zlúčenina všeobecného vzorca XI



v ktorom

R^b , Ar, A a B sú definované v úvode a $R^{a''}$ a R^c majú významy, uvedené pre R^a a R^c v úvode s tou podmienkou, že R^a obsahuje skupinu, ktorá sa dá hydrolýzou, pôsobením kyseliny alebo zásady, termolýzou alebo hydrogenolýzou previesť na karboxyskupinu, a R^c je definované ako v úvode, alebo R^c znamená skupinu, ktorá sa dá hydrolýzou, pôsobením kyseliny alebo zásady, termolýzou alebo hydrogenolýzou previesť na prípadne hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu, a R^a je definovaný ako v úvode, pomocou hydrolýzy, pôsobenia kyseliny alebo zásady, termolýzy alebo hydrogenolýzy na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R^a obsahuje karboxyskupinu a R^c je definované ako v úvode alebo R^a je definované ako v úvode a R^c znamená prípadne hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu.

Ako skupina, ktorá sa dá premeniť na karboxyskupinu, prichádza do úvahy napríklad chrániacim zvyškom chránená karboxylová skupina, ako aj jej funkčné deriváty, napríklad jej nesubstituované alebo substituované amidy, estery, tioestery,

trimetylsilylestery, ortoestery alebo iminoestery, ktoré sa účelne prevedú na karboxylovú skupinu hydrolýzou,

jej estery s terciárnymi alkoholmi, napríklad *terc*-butylester, ktoré sa účelne prevedú na karboxylovú skupinu pomocou pôsobenia kyselinou alebo termolýzou, a

- jej estery s aralkanolmi, napríklad benzylester, ktoré sa účelne prevedú na karboxylovú skupinu hydrogenolýzou.

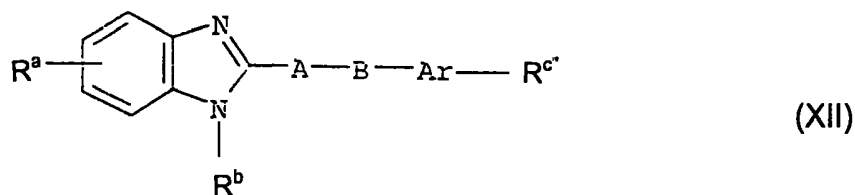
Hydrolýza sa účelne uskutoční buď v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina soľná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina trichlóroctová, kyselina trifluóroctová alebo ich zmesi, alebo v prítomnosti zásady, ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda, voda/metanol, voda/etanol, voda/izopropanol, metanol, etanol, voda/tetrahydrofurán alebo voda/dioxán, pri teplotách medzi -10 a 120 °C, napríklad pri teplotách medzi teplotou miestnosti a teplotou varu reakčnej zmesi.

Ak zlúčenina vzorca XI obsahuje napríklad *terc*-butyl- alebo *terc*-butyl-karbonylovú skupinu, tieto sa dajú odštiepiť aj pôsobením kyselinou, ako je kyselina trifluóroctová, kyselina mravčia, kyselina *p*-toluénsulfónová, kyselina sírová, kyselina soľná, kyselina fosforečná alebo kyselina polyfosforečná, prípadne v inertnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, chloroform, benzén, toluén, dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán, výhodne pri teplotách medzi -10 a 120 °C, napríklad pri teplotách medzi 0 a 60 °C, alebo aj termicky prípadne v inertnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, chloroform, benzén, toluén, dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán, a výhodne v prítomnosti katalytického množstva kyseliny, ako napríklad kyseliny *p*-toluénsulfónovej, kyseliny sírovej, kyseliny soľnej, kyseliny fosforečnej alebo kyseliny polyfosforečnej, výhodne pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napríklad pri teplotách medzi 40 a 120 °C.

Ak zlúčenina vzorca XI obsahuje napríklad benzyloxy- alebo benzyloxy-karbonylskupinu, tieto sa dajú odštiepiť aj hydrogenolyticky v prítomnosti hydrogenáčného katalyzátora, ako je paládium/uhlík, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, etanol/voda, kyselina octová, etylester kyseliny octovej, dioxán alebo dimetylformamid, výhodne pri teplotách medzi 0 a 50 °C, napríklad pri teplote miestnosti, a pri tlaku vodíka 0,1 MPa až 0,5 MPa (1 až 5 bar).

h) Na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^c je amidinoskupina, ktorá je substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-8} -alkoxykarbonylovými skupinami alebo *in vivo* odštiepiteľným zvyškom:

reaguje zlúčenina všeobecného vzorca XII



v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú definované ako v úvode a R^c znamená amidinoskupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca



v ktorom

R^9 znamená C_{1-8} -alkoxykarbonylovú skupinu alebo acylový zvyšok jedného z *in vivo* odštiepiteľných zvyškov, spomenutých v úvode, a

Z^5 znamená nukleofilnú odstupujúcu skupinu, ako je atóm halogénu, napríklad atóm chlóru, brómu alebo jódu, alebo *p*-nitrofenylovú skupinu.

Reakcia sa výhodne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, metylénchlorid, tetrahydrofurán, toluén, dioxán, dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid, prípadne v prítomnosti anorganickej alebo terciárnej organickej zásady, výhodne pri teplotách medzi 20 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla.

So zlúčeninou všeobecného vzorca XIII, v ktorej Z^5 znamená nukleofilnú odstupujúcu skupinu, sa reakcia výhodne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, acetonitril, tetrahydrofurán, toluén, acetón/voda, dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid, prípadne v prítomnosti zásady, ako je hydrid sodíka, uhličitan draselný, *terc*-butylan draselný alebo *N*-etyl-diizopropylamín, pri teplotách medzi 0 a 60 °C.

Ak sa podľa tohto vynálezu získa zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje (R^3NR^4) - C_{1-3} -alkylskupinu, v ktorej prinajmenšom jeden zo zvyškov R^3 alebo R^4 znamená atóm vodíka, potom táto sa dá následne previesť zodpovedajúcim izokyanatanom alebo karbamoylhalogenidom na zodpovedajúcu zlúčeninu močoviny všeobecného vzorca I a/alebo

zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje NH_2 - C_{1-3} -alkylskupinu, potom táto sa dá následne premeniť zodpovedajúcim esterom kyseliny akrylovej na zodpovedajúcu 2-(C_{1-3} -alkoxykarbonyl)-etyl-zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo

zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje (R^3NR^4) - C_{1-3} -alkylskupinu, v ktorej R^3 a R^4 každý znamenajú atóm vodíka, potom táto sa dá následne premeniť zodpovedajúcim dihalogénalkánom na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú zodpovedajúcu 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, a/alebo

zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej R^c znamená amidinoskupinu, potom táto sa dá následne premeniť reakciou s derivátom kyseliny halogénoctovej, ako aj následnou hydrolýzou a dekarboxyláciou na zodpovedajúcu amidinozlúčeninu, substituovanú jednou alebo dvoma metylskupinami, a/alebo

zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej R^c znamená hydroxyamidinoskupinu, potom táto sa dá následne premeniť katalytickou hydrogenáciou na zodpovedajúcu amidinozlúčeninu a/alebo

zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej R^a znamená karboxyskupinu, potom táto sa dá následne premeniť pomocou esterifikácie na zodpovedajúci ester.

Následná príprava zodpovedajúcej zlúčeniny močoviny všeobecného vzorca I sa účelne uskutoční so zodpovedajúcim izokyanatanom alebo karbamoylchloridom, výhodne v rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, a prípadne v prítomnosti terciárnej organickej zásady, ako je trietylamín, pri teplotách medzi 0 a 50 °C, výhodne pri teplote miestnosti.

Následná príprava zodpovedajúcej 2-(C_{1-3} -alkoxykarbonyl)-etylovej zlúčeniny sa uskutoční so zodpovedajúcim esterom kyseliny akrylovej, výhodne v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol alebo izopropanol, pri teplotách medzi 50 a 100 °C, výhodne pri teplote varu reakčnej zmesi.

Následná príprava zodpovedajúcej 4- až 7-člennej cykloalkylén-imino-zlúčeniny všeobecného vzorca I sa účelne uskutoční so zodpovedajúcim dihalogén-alkánom, výhodne v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol alebo izopropanol, v prítomnosti zásady, ako je uhličitan sodný, pri teplotách medzi 50 a 100 °C, výhodne pri teplote varu reakčnej zmesi.

Následná alkylácia sa účelne uskutoční v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylsulfoxid, dimetylformamid alebo acetón, prípadne v prítomnosti urýchľovača reakcie, ako je jodid sodný alebo draselný, a výhodne v prítomnosti zásady, ako je uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, alebo v prítomnosti terciárnej organickej zásady, ako je *N*-etyl-diizopropylamín alebo *N*-metylmorfolín, ktoré môžu súčasne slúžiť ako rozpúšťadlá, alebo prípadne v prítomnosti uhličitanu strieborného alebo oxidu strieborného pri teplotách medzi -30 a 100 °C, výhodne však pri teplotách medzi -10 a 80 °C.

Následná hydrolýza sa účelne uskutoční buď v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina soľná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina trichlóroctová, kyselina trifluóroctová alebo ich zmesi, alebo v prítomnosti zásady, ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda, voda/metanol, voda/etanol, voda/izopropanol, metanol, etanol, voda/tetrahydrofurán alebo voda/dioxán, a následná dekarboxylácia v prítomnosti kyseliny, ako sme opísali predtým, pri teplotách medzi -10 a 120 °C, napríklad pri teplotách medzi teplotou miestnosti a teplotou varu reakčnej zmesi.

Následná esterifikácia sa uskutoční so zodpovedajúcim alkoholom, účelne v rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel, ako je metylénchlorid, benzén, toluén, chlórbenzén, tetrahydrofurán, benzén/tetrahydrofurán alebo dioxán, výhodne však v nadbytku použitého alkoholu, prípadne v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina soľná, alebo v prítomnosti dehydratačného prostriedku, napríklad v prítomnosti izobutylesteru kyseliny chlórmetánovej, tionylchloridu, trimetylchlórsilánu, kyseliny soľnej, kyseliny sírovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny *p*-toluénsulfónovej, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu/*N*-hydroxysukcínimidu, *N,N'*-karbonyldiimidazolu alebo *N,N'*-tionyldiimidazolu, trifenyfosfinu/chloridu uhličitého alebo trifenyfosfinu/-dietyleru kyseliny azodikarboxylovej, prípadne v prítomnosti zásady, ako je

uhličitan draselný, *N*-etyl-diizopropylamín alebo *N,N*-dimetylamínopyridín, účelne pri teplotách medzi 0 a 150 °C, výhodne pri teplotách medzi 0 a 80 °C, alebo so zodpovedajúcim halogenidom v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylsulfoxid, dimetylformamid alebo acetón, prípadne v prítomnosti urýchľovača reakcie, ako je jodid sodný alebo draselný, a výhodne v prítomnosti zásady, ako je uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, alebo v prítomnosti terciárnej organickej zásady, ako je *N*-etyl-diizopropylamín alebo *N*-metyl-morfolín, ktoré môžu súčasne slúžiť aj ako rozpúšťadlá, alebo prípadne v prítomnosti uhličitanu strieborného alebo oxidu strieborného pri teplotách medzi -30 a 100 °C, výhodne však pri teplotách medzi -10 a 80 °C.

Pri predtým opísaných reakciách sa môžu prípadne prítomné reaktívne skupiny, ako sú hydroxy-, karboxy-, amino-, alkylamino- alebo iminoskupiny, počas reakcie chrániť bežnými chrániacimi skupinami, ktoré sa po reakcii znova odštiepia.

Napríklad prichádzajú do úvahy ako chrániaci zvyšok pre hydroxyskupinu trimetylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, *tert*-butyl-, trietyl-, benzyl- alebo tetrahydropyranylskupina,

ako chrániace zvyšky pre karboxylovú skupinu trimetylsilyl-, metyl-, etyl-, *tert*-butyl-, benzyl- alebo tetrahydropyranylskupina a

ako chrániaci zvyšok pre amino-, alkylamino- alebo iminoskupinu acetyl-, trifluóracetyl-, benzoyl-, etoxykarbonyl-, *tert*-butoxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl-, benzyl-, metoxybenzyl- alebo 2,4-dimetoxybenzylskupina a pre aminoskupinu ešte navyše ftalylskupina.

Prípadné následné odštiepenie použitého chrániaceho zvyšku sa uskutoční napríklad hydrolyticky vo vodnom rozpúšťadle, napríklad vo vode, izopropanole/vode, tetrahydrofuráne/vode alebo dioxáne/vode, v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová, kyselina soľná alebo kyselina sírová, alebo v prítomnosti alkalickej zásady, ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, alebo pomocou éterového štiepenia, napríklad v prítomnosti jódtrimetylsilánu, pri teplotách medzi 0 a 100 °C, výhodne pri teplotách medzi 10 a 50 °C.

Odštiepenie benzylového, metoxybenzylového alebo benzyloxy-karbonylového zvyšku sa však uskutoční napríklad hydrogenolyticky, napríklad s vodíkom v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium/uhlík, v rozpúšťadle, ako je metanol,

etanol, etylester kyseliny octovej, dimetylformamid, dimetylformamid/acetón alebo ľadová kyselina octová, prípadne s pridaním kyseliny, ako je kyselina soľná, pri teplotách medzi 0 a 50 °C, výhodne však pri teplote miestnosti, a pri tlaku vodíka od 0,1 až 0,7 MPa (1 do 7 bar), výhodne však 0,3 až 0,5 MPa (3 až 5 bar).

Odštiepenie metoxybenzylskupiny sa môže uskutočniť aj v prítomnosti oxidačného činidla, ako je dusičnan ceričitoamónny, v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, acetonitril alebo acetonitril/voda, pri teplotách medzi 0 a 50 °C, výhodne však pri teplote miestnosti.

Odštiepenie 2,4-dimetoxybenzylového zvyšku sa však výhodne uskutoční v kyseline trifluóroctovej v prítomnosti anizolu.

Odštiepenie *terc*-butylového alebo *terc*-butyloxykarbonylového zvyšku sa výhodne uskutoční pôsobením kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová alebo kyselina soľná, prípadne s použitím rozpúšťadla, ako je metylénchlorid, dioxán alebo éter.

Odštiepenie ftalylového zvyšku sa uskutoční výhodne v prítomnosti hydrazínu alebo primárneho amínu, ako je metylamín, etylamín alebo *n*-butylamín, v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, izopropanol, toluén/voda alebo dioxán, pri teplotách medzi 20 a 50 °C.

Odštiepenie alyloxykarbonylového zvyšku sa uskutoční pôsobením katalytického množstva tetrakis-(trifenylfosfín)-paládia(0), výhodne v rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, a výhodne v prítomnosti nadbytku zásady, ako je morfolín alebo 1,3-dimedón, pri teplotách medzi 0 a 100 °C, výhodne pri teplote miestnosti a pod inertnou atmosférou, alebo pôsobením katalytického množstva chloridu tris-(trifenylfosfín)-ródného v rozpúšťadle, ako je vodný roztok etanolu, a prípadne v prítomnosti zásady, ako je 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán, pri teplotách medzi 20 a 70 °C.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov II až XIII, ktoré sa použili ako východiskové látky a ktoré sú čiastočne známe z literatúry, sa získajú spôsobmi, známymi z literatúry, okrem toho opíšeme ich prípravu v príkladoch.

Chémiu zlúčenín všeobecného vzorca III opísal napríklad Jack Robinson v J. Chem. Soc. 1941, 744, imidazolov Katritzky a Rees v Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Všeobecná chémia heterocyklov), Pergamon Press, Oxford 1984, Schaumann v Heterene III, Methoden der organischen Chemie (Heteroarény III,

Metódy organickej chémie) (Houben-Weyl), 4. vydanie, Verlag Thieme, Stuttgart 1993.

Tak sa napríklad získa zlúčenina všeobecného vzorca II acyláciou zodpovedajúcej o-diaminozlúčeniny zodpovedajúcim, reakcie schopným derivátom zlúčeniny všeobecného vzorca III,

zlúčenina všeobecného vzorca IV, VII, IX, X, XI a XII cyklizáciou zodpovedajúcej substituovanej zlúčeniny podľa postupu a) a v prípade potreby následnou redukciou nitroskupiny, prítomnej vo fenylovej časti, ako aj následnou acyláciou, amidáciou a/alebo halogenizáciou.

Ďalej sa získané zlúčeniny všeobecného vzorca I dajú rozdeliť na ich enantioméry a/alebo diastereoméry.

Tak sa napríklad získané zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré vystupujú v racemátoch, dajú rozdeliť metódami, ktoré sú ako také známe (pozri Allinger N. L. a Eliel E. L. v „Topics in Stereochemistry“ („Témy v stereochemii“), zv. 6, Wiley Interscience, 1971), na svoje optické antipódy, a zlúčeniny všeobecného vzorca I s najmenej 2 asymetrickými atómami uhlíka na základe ich fyzikálno-chemických rozdielov metódami, ktoré sú ako také známe, napríklad chromatografiou a/alebo frakcionovanou kryštalizáciou, na ich diastereoméry, ktoré, ak vznikajú v racemickej forme, sa následne dajú vyššie uvedeným spôsobom rozdeliť na ich enantioméry.

Oddelenie enantiomérov sa výhodne uskutoční oddeľovaním na kolóne na chirálnych fázach alebo rekryštalizáciou z opticky aktívneho rozpúšťadla alebo reakciou s opticky aktívnou zlúčeninou, ktorá tvorí s racemickou zlúčeninou soli alebo deriváty, ako napríklad estery alebo amidy, najmä s kyselinami a ich aktivovanými derivátmi alebo alkoholmi, a rozdelením týmto spôsobom získanej diastereomérskej zmesi solí alebo derivátu, napríklad na základe rozličných rozpustností, pričom z čistých diastereomérsnych solí alebo derivátov sa dajú uvoľniť voľné antipódy pôsobením vhodných prostriedkov. Zvlášť používanými, opticky aktívnymi kyselinami sú napríklad D- a L-formy kyseliny vínnej alebo kyseliny dibenzoylvínnej, kyseliny di-o-tolylvínnej, kyseliny jablčnej, kyseliny mandľovej, kyseliny gáforsulfónovej, kyseliny glutámovej, kyseliny asparágovej alebo kyseliny chinovej. Ako opticky aktívny alkohol prichádza do úvahy napríklad (+)- alebo (-)-

mentol a ako opticky aktívny acylový zvyšok v amidoch napríklad (+)- alebo (-)-mentyloxykarbonylový zvyšok.

Okrem toho sa získané zlúčeniny vzorca I môžu previesť na ich soli, najmä na farmaceutické použitie na ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami. Ako kyseliny tu prichádzajú do úvahy napríklad kyselina soľná, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina metánsulfónová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vínna alebo kyselina maleínová.

Okrem toho sa takto získané nové zlúčeniny vzorca I, ak obsahujú karboxy-skupinu, dajú, ak je to žiaduce, následne previesť na ich soli s anorganickými alebo organickými zásadami, najmä na farmaceutické použitie na ich fyziologicky prijateľné soli. Ako zásady tu prichádzajú do úvahy napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, cyklohexylamín, etanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Ako sme už uviedli v úvode, nové zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli vykazujú cenné vlastnosti. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^c znamená kyanoskupinu, napríklad tvoria cenné medziprodukty na prípravu ostatných zlúčenín všeobecného vzorca I a zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^c znamená jednu z v úvode spomenutých amidinoskupín, ako aj ich tautoméry, ich stereo-izoméry a ich fyziologicky prijateľné soli vykazujú cenné farmakologické vlastnosti, najmä antitrombotický účinok, ktorý spočíva výhodne v pôsobení, ovplyvňujúcom trombín alebo faktor Xa, napríklad v účinku, inhibujúcom trombín alebo inhibujúcom faktor Xa, účinku, predlžujúcom aPTT-dobu a v inhibujúcom účinku na príbuzné serínové proteázy, ako napríklad trypsín, urokinázový faktor VIIa, faktor IX, faktor XI a faktor XII.

Napríklad sa skúmal účinok nasledujúcich zlúčenín na predĺženie aPTT-doby:

A = hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl- karbo-nyl)cyklopropyl]benzimidazolu,

B = hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-(karboxymetyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu,

C = hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetylamo)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu,

- D = hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[2-(2-karboxyetyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]cyklopropyl]-benzimidazolu,
- E = hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[2-(2-karboxyetyl)-4,5-dimetyl-imidazol-1-yl-metyl]-benzimidazolu,
- F = hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu a
- G = dihydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-metyl-karboxy-metylkarbonylaminoetyl)-1-metyl-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)etyl]benzimidazolu nasledujúcim spôsobom:

Materiál:

- plazma, z ľudskej citrátovej krvi,
- PTT-činidlo, Boehringer Mannheim (524298),
- kalciový roztok (0,025 mol/l), Behring Werke, Marburg (ORH 056/57),
- dietylbarbiturátacetátový pufer, Behring Werke, Marburg (ORWH 60/61),
- Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Uskutočnenie:

Určenie aPTT-doby sa uskutočnilo s prístrojom Biomatic B10 Koagulometer firmy Desaga.

Testovaná látka sa umiestnila do testovacích, výrobcom predpísaných nádobiek s 0,1 ml ľudskej citrátovej plazmy a 0,1 ml PTT-činidla. Vsádzka sa inkubovala pri 37 °C tri minúty. Pridaním 0,1 ml kalciového roztoku sa spustila reakcia zrážania. Podmienene prístrojom sa s pridaním kalciového roztoku uskutočňuje meranie času až po zrazenie vsádzky. Ako kontrola slúžili vsádzky, pri ktorých sa pridalo 0,1 ml DBA-pufra.

Podľa definície sa cez krivku dávka-účinok zistila efektívna koncentrácia látky, pri ktorej sa aPTT-doba vzhľadom na kontrolu zdvojnásobila.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zistené hodnoty:

Látka	aPTT-doba (ED ₂₀₀ v μ M)
A	0,12
B	0,42
C	0,31
D	0,29
E	0,29
F	0,20
G	0,17

Zlúčeniny, pripravené podľa tohto vynálezu, sa dobre znášajú, pretože pri terapeutických dávkach sa nepozorovali žiadne toxické vedľajšie účinky.

V dôsledku svojich farmakologických vlastností sú nové zlúčeniny a ich fyziologicky prijateľné soli vhodné na prevenciu a liečenie venózných a arteriálnych trombotických ochorení, ako napríklad na liečenie trombóz hlbokých nožných žíl, na zabránenie reoklúziám po bypass-operáciách alebo angioplastike (PT(C)A), ako aj oklúzii pri periférnych arteriálnych ochoreniach, ako je pľúcna embólia, pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, na profylaxiu koronárnej trombózy, profylaxiu mŕtvice a na zabránenie oklúzie shuntov. Navyše sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu vhodné na antitrombotickú podporu pri trombolytickom liečení, ako napríklad rt-PA alebo streptokinázou, na zabránenie dlhodobej restenóze po PT(C)A, na zabránenie metastázovaniu a rastu od koagulácie závislých tumorov a od fibrínu závislých zápalových procesov, napríklad pri liečení pulmonárnej fibrózy.

Dávkou, potrebnou na dosiahnutie zodpovedajúceho účinku, je účelne pri vnútrožilovom podaní dávka 0,1 až 30 mg/kg, výhodne 0,3 až 10 mg/kg, a pri orálnom podaní 0,1 až 50 mg/kg, výhodne 0,3 až 30 mg/kg, vždy 1 až 4x denne. Na tento účel sa zlúčeniny vzorca I, pripravené podľa tohto vynálezu, dajú prípadne v kombinácii s inými účinnými látkami, spolu s jednou alebo viacerými inertnými, bežnými nosnými látkami a/alebo zriedňujúcimi látkami, napríklad s kukuričným škrobom, mliečnym cukrom, trstinovým cukrom, mikrokryštalickou celulórou,

stearanom horečnatým, polyvinylpyrolidónom, kyselinou citrónovou, kyselinou vínou, vodou, vodou/etanolom, vodou/glycerínom, vodou/sorbitom, vodou/polyetylén glykolom, propylén glykolom, cetylstearylalkoholom, karboxymetylcelulózou alebo látkami s obsahom tukov, ako je stužený tuk, alebo ich vhodnými zmesami zapracovať do bežných galenických prípravkov, ako sú tablety, dražé, kapsuly, prášky, suspenzie alebo čapíky.

Nasledujúce príklady majú vynález bližšie vysvetliť.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

a) Kyselina 1-(4-chlór-3-nitrofenyl)-1-cyklopropánkarboxylová

K 350 ml dymivej kyseliny dusičnej sa pri $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po častiach pridá 50,0 g (0,21 mol) kyseliny 1-(4-chlórfenyl)-1-cyklopropánkarboxylovej. Roztok sa 15 minút mieša pri $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa vleje do ľadovej vody. Vypadnutý produkt sa odsaje, premyje vodou a vysuší.

Výťažok: 58,5 g (95 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9,5:0,5)

b) Kyselina 1-(4-metylamino-3-nitrofenyl)-1-cyklopropánkarboxylová

20,0 g (0,083 mol) kyseliny 1-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-1-cyklopropán-karboxylovej a 100 ml roztoku metylamínu (40%-ný v H₂O) sa v tlakovej nádobe zahrievajú päť hodín na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Obsah sa odparí dosucha, rozpustí vo vode a okyslí sa ľadovou kyselinou octovou. Vypadnutý produkt sa odsaje, premyje vodou a vysuší.

Výťažok: 16,9 g (93 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,58 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

c) 4-[1-(Pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilín

2,4 g (0,01 mol) kyseliny 1-(4-metylamino-3-nitro-fenyl)-1-cyklopropán-karboxylovej sa rozpustí v 50 ml dimetylformamidu a po pridaní 3,2 g (0,01 mol) O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroniumtetrafluoroboritanu, 0,7 g (0,01 mol) pyrolidínu a 1,1 g (0,01 mol) *N*-metyl-morfolínu sa 20 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom. Požadované frakcie sa odparia, rozotru s éterom, odsajú sa a vysušia.

Výťažok: 1,8 g (61 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,58 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

d) 4-[1-(Pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilín

1,8 g (6,2 mmol) 4-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu sa rozpustí v 40 ml metanolu a 40 ml metylénchloridu a po pridaní 0,4 g paládia na aktívnom uhlí (10 %) sa 4 hodiny hydrogenizuje pri teplote miestnosti. Potom sa odfiltruje od katalyzátora a odparí.

Výťažok: 1,6 g (100 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,26 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

e) 4-[1-(Pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-2-(4-kyanofenyl)aminometyl-karbonyl-amino-*N*-metylanilín

Pripravený analogicky k príkladu 1c zo 4-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilínu, O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uronium-tetrafluoroboritanu, 4-kyanofenyglycínu a trietylamínu v dimetylformamide.

Výťažok: 66 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,51 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

f) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-benzimidazol

1,7 g (0,004 mol) 4-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-2-(4-kyanofenyl)-aminometylkarbonylamino-*N*-metyl-anilínu sa v 7 ml ľadovej kyseliny octovej zahrieva 2 hodiny k refluxu. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa rozpustí vo vode a extrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa vysuší, odparí a následne sa

chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom + 2 až 3 % metanolu.

Výťažok: 1,0 g (62 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

g) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]benzimidazolu

1,0 g (2,5 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu sa rozpustí v 50 ml nasýteného etanolickeho roztoku kyseliny soľnej a 5 hodín sa mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa rozpustí v 50 ml absolútneho etanolu a zmieša sa s 2,3 g (25 mmol) uhličitanu amónneho. Po 60 hodinách pri teplote miestnosti sa odparí dosucha. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom/metanolom (7:1).

Výťažok: 700 mg (62 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,61 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1)

C₂₄H₂₈N₆O x HCl (416,54/453,0)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 417

Analogicky k príkladu 1 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(3-metylpipe ridín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-benzimidazolu

Výťažok: 45 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,25 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1)

C₂₆H₃₂N₆O x HCl (444,59/481,05)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 445

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pipe ridín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výťažok: 57 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,23 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 431$

(3) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(4-metyl-piperazín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 32 % teoretického výtťažku,

R_f -hodnota: 0,26 (silikagél; metylénchlorid/metanol/amoniak = 2:1:0,25)

$C_{25}H_{32}N_7O \times HCl$ (445,58/482,04)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 446$

(4) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2,3-dihydroindolín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 60 % teoretického výtťažku,

R_f -hodnota: 0,34 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 465$

(5) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-((2-etoxy-karbonyletyl)-piperidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 85 % teoretického výtťažku,

R_f -hodnota: 0,57 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 531$

(6) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-((2-etoxy-karbonyletyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 60 % teoretického výtťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 517$

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

(7) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(*N*-(2-etoxykarbonyl-etyl)-*N*-metyl-aminometyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 65 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 560$

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

(8) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(2-etoxykarbonylmetyl-oxymetyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 61 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 8:2 + 1 % ľadovej kyseliny octovej)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 533$

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

Příklad 2

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(1-cyklopentylkarbonyl-3-chlór-*n*-propyl)-benzimidazolu

a) 4-[1-(Cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]chlórbenzén

2,4 g (0,1 mol) horčíkových pilín sa suspenduje v 10 ml éteru. Po pridání jódu na špičku špachtličky sa pomaly prikvapká 14,9 g (0,1 mol) brómcyklopentánu v 40 ml éteru, pričom sa na začiatku reakcia spustí miernym zahriatím. Po skončení pridávania sa ešte 30 minút zahrieva pod refluxom. Potom sa pridá roztok 14,0 g (0,08 mol) 1-(4-chlórphenyl)-1-cyklopropánkarbonitrilu v 75 ml éteru a zahrieva sa pod refluxom ďalšie 3 hodiny. Reakčný roztok sa vyleje do ľadovej vody, kyselinou soľnou sa nastaví na pH 3 a extrahuje sa éterom. Organické extrakty sa vysušia a odparia. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle a eluuje sa petrolejovým éterom/etylacetátom (19:1 a 15:1).

Výtěžok: 3,0 g (12 % teoretického výtěžku),

R_f -hodnota: 0,58 (silikagél; petrolejový éter/etylacetát = 4:1)

b) 4-[1-(Cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]-2-nitro-chlórbenzén

Pripravený analogicky k príkladu 1a zo 4-[1-(cyklopentylkarbonyl)-cyklopropyl]-chlórbenzénu a dymivej kyseliny dusičnej.

Výťažok: 87 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,60 (silikagél; petrolejový éter/etylacetát = 9:1)

c) 4-[1-(Cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1b zo 4-[1-(cyklopentylkarbonyl)-cyklopropyl]-2-nitro-chlórbenzénu a vodného roztoku metylamínu.

Výťažok: 18 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,54 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 19:1)

d) 4-[1-(Cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilín

2,3 g (7,9 mmol) 4-[1-(cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu sa rozpustí v 125 ml etylacetátu a 25 ml etanolu a po pridaní 1,0 g Raneyho niklu sa 1,5 hodiny hydrogenizuje pri teplote miestnosti. Potom sa odfiltruje od katalyzátora a odparí.

Výťažok: 2,0 g (98 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,15 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 19:1)

e) 4-[1-(Cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]-2-(4-kyanofenylaminometylkarbonylamino)-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1c zo 4-[1-(cyklopentylkarbonyl)-cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilínu, *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uronium-tetrafluoroboritanu, 4-kyanofenylglycínu a trietylaminu v dimetylformamide.

Výťažok: 96 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,54 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 19:1)

f) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(cyklopentylkarbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1f zo 4-[1-(cyklopentylkarbonyl)cyklopropyl]-2-(4-kyanofenyl-aminometylkarbonylamino)-*N*-metyl-anilínu v ľadovej kyseline octovej.

Výťažok: 53 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 19:1)

g) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(1-cyklopentylkarbonyl-3-chlór-*n*-propyl)-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-(1-cyklopentylkarbonyl-3-chlór-*n*-propyl)-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výťažok: 61 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 452/4$ (Cl)

Príklad 3

Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-(etoxykarbonyl-metyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

a) 1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl-benzén

K 100 ml butyllítia (1,6 M v hexáne) sa pri -40 až -50 °C prikvapká roztok 21,4 g (0,135 mol) 3-brómpyridínu v 125 ml éteru a potom sa ešte 20 minút mieša pri -40 °C. Následne sa ochladí na -60 °C a prikvapká sa roztok 20,1 g (0,14 mol) 1-fenyl-cyklopropán-karbonitrilu v 125 ml éteru. Po skončení pridávania sa reakčná zmes zohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 5 hodín. Suspenzia sa zmieša s 20%-nou kyselinou soľnou a 30 minút sa zahrieva na 100 °C. Po ochladení sa 20%-ným sodným lúhom nastaví pH na 8 a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vysušia a odparia. Zvyšok sa chromatografuje na oxide hlinitom, pričom sa eluuje petrolejovým éterom/etylacetátom (9:1).

Výťažok: 14,0 g (46 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,27 (oxid hlinitý; petrolejový éter/ etylacetát = 9:1)

b) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-nitrobenzén

Pripravený analogicky k príkladu 1a z 1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropylbenzénu a dymivej kyseliny dusičnej.

Výťažok: 53,7 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,29 (oxid hlinitý; petrolejový éter/ etylacetát = 4:1)

c) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 2d zo 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-nitrobenzénu a Raneyho niklu v etylacetáte/etanole.

Výťažok: 94 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,51 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

d) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-trifluóracetyl-anilín

8,0 g (33,5 mmol) 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-anilínu sa rozpustí v 100 ml chlórbenzénu a po pridani 15 ml anhydridu kyseliny trifluóroctovej sa dve hodiny mieša pri 110 °C. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa premieša s petrolejovým éterom/éterom (9:1), odsaje a vysuší.

Výťažok: 10,0 g (88 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,54 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

e) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-nitro-trifluóracetyl-anilín

13 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 16 ml 65%-nej kyseliny dusičnej sa pri -5 °C po častiach zmieša s 1,7 g (5 mmol) 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-trifluóracetylanilínu. Následne sa ešte 30 minút mieša bez chladenia, vyleje sa do ľadovej vody a extrahuje sa etylacetátom. Organické extrakty sa vysušia a odparia. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle a eluuje metylénchloridom/etanolom (50:1 a 25:1). Požadované frakcie sa odparia, rozotru éterom/ petrol-éterom, odsajú a vysušia.

Výťažok: 1,2 g (75 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,70 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

f) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-nitro-*N*-trifluóracetyl-*N*-metyl-anilín

1,15 g (3,0 mmol) 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-nitro-trifluór-acetylanilínu sa rozpustí v 50 ml acetónu a po pridani 2,0 g uhličitanu draselného a 0,8 ml metyljodidu sa dve hodiny zahrieva pod refluxom. Nerozpustný materiál sa odfiltruje a roztok sa zahustí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje petrolejovým éterom/etylacetátom (1:1 a 1:4).

Výťažok: 0,88 g (75 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,38 (silikagél; petrolejový éter/etylacetát = 1:1)

g) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilín

7,4 g (18,8 mmol) 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-nitro-*N*-trifluór-acetyl-*N*-metyl-anilínu sa mieša jednu hodinu pri 30 °C v 200 ml 20%-ného draselného lúhu. Následne sa zriedi izopropanolom, organická fáza sa oddelí, zmieša s 10,0 g oxidu hlinitého a odparí sa dosucha. Zvyšok sa chromatografuje na oxide hlinitom, pričom sa eluuje petrolejovým éterom/etylacetátom (4:1 a 1:1).

Výťažok: 2,6 g (47 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,50 (silikagél; petrolejový éter/etylacetát = 1:1)

h) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 2d zo 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]-cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu a Raneyho niklu v etylacetáte/etanol.

Výťažok: 98 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,51 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

i) 4-[1-[(Pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-2-(4-kyanofenyl)-aminometyl-karbonyl-amino-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1c zo 4-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]-cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilínu, *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uronium-tetrafluoroboritanu, 4-kyanofenyglycínu a trietylamínu v dimetyl-formamide.

Výťažok: 97 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 19:1)

k) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)karbonyl]cyklopropyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1f zo 4-(pyridín-3-yl-karbonyl)-cyklopropyl-2-(4-kyanofenyl)-aminometylkarbonylamino-*N*-metylanilínu v ľadovej kyseline octovej.

Výtťažok: 76 % teoretického výtťažku,

R_f -hodnota: 0,52 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 19:1)

l) (*E/Z*)-2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)(karboxymetyloxyimino)-metylén]-cyklopropyl]-benzimidazol

1,6 g (4,0 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-karbonyl]cyklopropyl]-benzimidazolu, 3,0 g (12 mmol) hemihydrátu karboxymetoxymínu, 0,84 ml trietylamínu, 12 g molekulového sita 3A a 12 g molekulového sita 4A sa zahrieva v 80 ml metanolu a 40 ml toluénu 12 hodín pod refluxom. Následne sa odfiltruje od molekulového sita a odparí. Zvyšok sa zmieša s vodou, odsaje a vysuší. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom/etanolom/ľadovou kyselinou octovou (25:1:0 a 8:2:0,2).

Výtťažok: 0,9 g (48 % teoretického výtťažku),

R_f -hodnota: 0,34 (silikagél; metylénchlorid/etanol/ľadová kyselina octová = 8:2:0,2)

m) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-(etoxykarbonylmetyloxyimino)metylén]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z (*E/Z*)-2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-(etoxykarbonylmetyloxyimino)metylén]-cyklopropyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výtťažok: 60 % teoretického výtťažku,

R_f -hodnota: 0,28 (silikagél; metylénchlorid/etanol/ľadová kyselina octová = 8:2:0,2)

$C_{29}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (525,62/562,09)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 526$

Analogicky k príkladu 3 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-(etoxykarbonylmetyloxyimino)metylén]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 52 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,21 (silikagél; metylénchlorid/etanol/ládová kyselina octová = 8:2:0,2)

C₂₉H₃₁N₇O₃ x HCl (525,62/562,09)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 526

(2) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[fenyl-(etoxykarbonyl-metyloxyimino)metylén]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 18 % teoretického výťažku,

C₃₀H₃₂N₆O₃ x HCl (524,63/561,09)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 525

(M-H+HCl)⁻ = 559/61 (Cl)

(3) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(1-metyl-pyrazol-5-yl-karbonyl)-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 10 % teoretického výťažku,

C₂₄H₂₅N₇O x HCl (427,51/463,97)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 428

(M+H+HCl)⁻ = 464/6 (Cl)

(4) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(1-metyl-pyrazol-5-yl)-(etoxykarbonylmetyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 80 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 8:2 + 1 % ľadovej kyseliny octovej)

C₂₈H₃₂N₈O₃ x HCl (528,63/565,08)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 529

(5) Dihydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[fenyl-(3-etoxykarbonyl-*n*-propyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 47 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,06 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 553$

Príklad 4

Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-(karboxymetyl-oxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

150 mg hydrochloridu (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-(etoxykarbonylmetyloxyimino)metylén]-cyklopropyl]-benzimidazolu a 2,5 ml 2N sodného lúhu sa v 10 ml etanolu miešajú 5 hodín pri teplote miestnosti. Alkohol sa oddestiluje a zvyšok sa nastaví kyselinou soľnou na pH 5. Kryštalický produkt sa odsaje, premyje vodou a vysuší.

Výťažok: 46 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,10 (silikagél; metylénchlorid/etanol/ladová kyselina octová = 8:2:0,1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 498$

$(M+Na)^+ = 520$

Analogicky k príkladu 4 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[2-(2-karboxyetyl)-piperidín-1-yl-karbonyl]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výťažok: 94 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,57 (obrátená fáza RP 18; metanol/5%-ný roztok chloridu sodného = 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 503$

$(M+Na)^+ = 525$

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 98 % teoretického výtěžku,

R_F-hodnota: 0,73 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok chloridu sodného
= 1:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 492$
 $(M+2H)^{++} = 247$

(3) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(3-karboxypropionyl-amino)-1-(etoxykarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 98 % teoretického výtěžku,

R_F-hodnota: 0,70 (RP 8; metanol/5%-ný roztok chloridu sodného = 1:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 495$
 $(2M+H)^{++} = 989$

(4) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 87 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 464$
 $(M+2H)^{++} = 232,6$

(5) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[2-(2-karboxyetyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 94 % teoretického výtěžku,

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

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

(6) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetyl-karbo-nylamino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)metyl]benzimidazolu

Výtěžok: 49 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 492

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

(7) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylkarbonyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 92 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 506

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

(8) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(5-metyl-3-karboxymetyl-imidazolín-2,4-dión-5-yl)-benzimidazolu

Výtěžok: 88 % teoretického výtěžku,

$C_{22}H_{23}N_7O_4 \times HCl$ (449,47/485,94)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 450

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

(9) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-(karboxy-metyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 54 % teoretického výtěžku,

$C_{27}H_{27}N_7O_3 \times HCl$ (497,56/534,09)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 498

$(M+Na)^+$ = 520

(10) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[2-(*N*-(2-karboxyetyl)-*N*-metyl-aminometyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 100 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 532

$(M-H)^-$ = 530

(11) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[N-(2-karboxyetyl)-N-(2-pyridyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 91 % teoretického výtěžku,

$C_{25}H_{27}N_7O_2 \times HCl$ (457,54/493,96)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 458$

(12) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(N-benzénsulfonyl-N-karboxymetylaminometyl)-benzimidazolu

Výtěžok: 84 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 507$

(13) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[2-(2-karboxyetyl)-benzimidazol-1-yl-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 76 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 482$

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

$(M+Na)^+ = 504$

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

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

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

(14) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(2-metyl-4-karboxyimidazol-1-yl-metyl)-benzimidazolu

Výtěžok: 61 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 418$

(15) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[3-(3-karboxy-*n*-propyl)-benzimidazol-2-ón-1-yl-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 86 % teoretického výtěžku,

$C_{26}H_{29}N_7O_3 \times HCl$ (511,59/548,04)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 512$

$(M+Na)^+ = 534$

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

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

(16) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[3-(2-karboxy-etyl)-imida-
zo[4,5-b]-pyridín-2-ón-1-yl-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 83 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 499$

$(M+Na)^+ = 521$

$(M-H)^- = 497$

$(2M-H)^- = 995$

(17) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[2-(2-karboxyetyl)-4,5-
dimetyl-imidazol-1-yl-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 68 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,70 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok chloridu sodného
= 6:4)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 460$

$(M+Na)^+ = 482$

$(M+H+Na)^{2+} = 241$

(18) Dihydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[fenyl-(karbo-
xymetyl-oxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 70 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 497$

$(M-H)^- = 495$

(19) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyridín-3-yl)-(karboxy-metylidén)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 37 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,45 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok chloridu sodného = 6:4)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 467

(20) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(1-metyl-pyrazol-5-yl)-(karboxymetyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 30 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,25 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol = 1:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 501

$(M-H)^-$ = 499

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

(21) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[fenyl-(3-karboxy-*n*-propyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 37 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,35 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol = 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 525

Príklad 5

Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)]-benzimidazolu

a) 5-(4-Chlórfenyl)-imidazolidín-2,4-dión

15,0 g (0,11 mol) 4-chlórbenzaldehydu, 51,3 g (0,53 mol) uhličitanu amónneho a 7,6 g (0,12 mol) kyanatanu draselného sa mieša v 150 ml vody a 150 ml metanolu 18 hodín pri 55 °C. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa rozpustí vo vode a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vysušia a odparia.

Výťažok: 8,6 g (38 % teoretického výťažku),

Teplota topenia: 215 °C

b) 5-(4-Chlór-3-nitro-fenyl)-imidazolidín-2,4-dión

Pripraví sa analogicky k príkladu 1a z 5-(4-chlórfenyl)-imidazolidín-2,4-diónu a dymivej kyseliny dusičnej.

Výťažok: 52 % teoretického výťažku,

R_f-hodnota: 0,63 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

c) 4-Chlór-3-nitro-fenylalanín-hydrochlorid

560 mg (2,2 mmol) 5-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-imidazolidín-2,4-diónu sa v 20 ml polokoncentrovanej kyseliny soľnej zahrieva 24 hodín k refluxu. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa rozpustí vo vode, odfiltruje sa od nerozpustného podielu a odparí sa. Zvyšok sa trikrát rozpustí v etanole, odparí sa dosucha, rozotrie sa s éterom, odsaje sa a vysuší.

Výťažok: 380 mg (65 % teoretického výťažku),

Teplota topenia: 186 °C

d) 4-Chlór-3-nitro-*N*-*tert*-butyloxykarbonyl-fenylalanín

5,7 g (17,8 mmol) 4-chlór-3-nitro-fenylalanín-hydrochloridu sa rozpustí v 50 ml dioxánu a 25 ml vody a po pridání 5,5 ml (39,1 mmol) trietylamínu a 4,8 g (21,3 mmol) di-*tert*-butylhydrogenuhličitanu sa mieša 18 hodín pri teplote miestnosti. Následne sa zriedi 0,5 M roztokom hydrogensíranu draselného a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vysušia a odparia.

Výťažok: 6,3 g (100 % teoretického výťažku),

R_f-hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

e) 2-(4-Chlór-3-nitro-fenyl)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanón

Pripravený analogicky k príkladu 1c zo 4-chlór-3-nitro-*N-terc*-butyloxy-karbonyl-fenylalanínu, O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium-tetra-fluórboritanu, pyrolidínu a *N*-etyl-diizopropylamínu v tetrahydrofuráne.

Výtťažok: 68 % teoretického výťažku,

Teplota topenia: 203 °C

f) 2-(4-Metylamino-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanón

Pripravený analogicky k príkladu 1b z 2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanónu a roztoku metylamínu.

Výtťažok: 76 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,33 (silikagél; cyklohexán/etylacetát = 1:1)

g) 2-(4-Metylamino-3-amino-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanón

Pripravený analogicky k príkladu 1d z 2-(4-metylamino-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanónu a paládia na aktívnom uhlí v metylénchloride/etanole.

Výtťažok: 100 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,12 (silikagél; cyklohexán/etylacetát = 1:1)

h) 2-[4-Metylamino-3-(4-kyanofenylaminometylkarbonylamino)fenyl]-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanón

Pripravený analogicky k príkladu 1c z 2-(4-metylamino-3-amino-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)etanónu, O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium-tetrafluoroboritanu, 4-kyano-fenylglycínu a trietylaminu v tetrahydrofuráne.

Výtťažok: 100 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,50 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

i) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-amino-metyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1f z 2-[4-metylamino-3-(4-kyanofenyl-aminometylkarbonylamino)-fenyl]-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-etanónu v ľadovej kyseline octovej.

Výtťažok: 30 % teoretického výtťažku,

R_F-hodnota: 0,19 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9,5:0,5)

k) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-amino-metyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výtťažok: 27 % teoretického výtťažku,

C₂₂H₂₇N₇O x HCl (405,50/441,96)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 406

Analogicky k príkladu 5 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-*N*-acetyl-aminometyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 29 % teoretického výtťažku,

C₂₄H₂₉N₇O₂ x HCl (447,54/484,54)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 448

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-*N*-(2-etoxykarbonyletyl)-*N*-metyl-aminometyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 74 % teoretického výtťažku,

C₂₈H₃₇N₇O₃ x HCl (519,65/556,11)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 520

(3) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-*N*-(etoxykarbonylmetyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 76 % teoretického výtťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 492$

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

(4) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbo-
nyl)-*N,N*-di-(etoxykarbonylmetyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Výťažok: 51 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 578$

$(M+Na)^+ = 600$

(5) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbo-
nyl)-*N*-(etoxykarbonylmetylkarbonyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Výťažok: 29 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 520$

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

(6) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbo-
nyl)-*N*-(2-etoxykarbonyletyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Výťažok: 84 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 506$

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

Príklad 6

Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-(2-etoxykarbonyletyl)-
amino]-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

a) 5-(4-Chlór-3-nitro-fenyl)-5-metyl-imidazolidín-2,4-dión

K 50 ml dymivej kyseliny dusičnej sa pri $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ po častiach pridá
10,0 g (4,45 mmol) 5-(4-chlór-fenyl)-5-metyl-imidazolidín-2,4-diónu. Po 45 minútach

sa pri $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ reakčná zmes vleje do ľadovej vody. Kryštalický produkt sa odsaje, premyje vodou a vysuší.

Výťažok: 10,5 g (100 % teoretického výťažku),

Teplota topenia: $173\text{ až }178\text{ }^{\circ}\text{C}$

R_f -hodnota: 0,30 (silikagél; cyklohexán/etylacetát = 1:1)

b) Kyselina 2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónová

10,5 g (0,044 mol) 5-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-5-metyl-imidazolidín-2,4-diónu sa zahrieva v 200 ml dioxánu a 700 ml 6N kyseliny soľnej 5 dní pod refluxom. Roztok sa odparí, zvyšok sa vloží do vody a extrahuje sa etylacetátom. Vodná fáza sa odparí, zmieša sa s toluénom a odparí sa dosucha. Zvyšok sa rozotrie s éterom, odsaje a vysuší.

Výťažok: 6,8 g (63 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,24 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol = 1:1)

c) Kyselina 2-*terc*-butyloxykarbonylamino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 5d z kyseliny 2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej, kyseliny pyrouhličitej-di-*terc*-butylhydrogenuhličitanu a trietyl-amínu v dioxáne.

Výťažok: 9,6 g (100 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,31 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol = 1:2)

d) 2-(4-Chlór-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanón

Pripravený analogicky k príkladu 1c z kyseliny 2-*terc*-butyloxykarbonylamino-2-(4-chlór-3-nitrofenyl)propiónovej, O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluro-nium-tetrafluoroboritanu, pyrolidínu a *N*-metylmorfolínu v dimetylformamide.

Výťažok: 94 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,11 (silikagél; cyklohexán/etylacetát = 1:1)

e) 2-(4-Metylamino-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanón

Pripravený analogicky k príkladu 1b z 2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanónu a roztoku metylamínu v dimetylformamide pri 160 °C.

R_F-hodnota: 0,79 (silikagél; etylacetát/etanol = 9:1)

f) 2-(4-Metylamino-3-amino-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanón

Pripravený analogicky k príkladu 1d z 2-(4-metylamino-3-nitro-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanónu a paládia na aktívnom uhlí/vodíka v metanole.

Výťažok: 100 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,63 (silikagél; etylacetát/etanol = 9:1)

g) 2-[4-Metylamino-3-(4-kyanofenylaminometylkarbonylamino)fenyl]-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanón

Pripravený analogicky k príkladu 1c z 2-(4-metylamino-3-amino-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanónu, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumtetrafluoroboritanu, 4-kyanofenylglycínu a N-metylmorfolínu v dimetylformamide.

Výťažok: 37 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,47 (silikagél; etylacetát)

h) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(N-*terc*-butyloxykarbonylamino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1f z 2-[4-metylamino-3-(4-kyanofenylaminometylkarbonylamino)-fenyl]-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-(pyrolidín-1-yl)-propanónu a ľadovej kyseliny octovej.

Výťažok: 60 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,37 (silikagél; etylacetát)

i) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol

1,3 g (2,3 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N-terc*-butyl-oxy-karbonylamino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu sa rozpustí v 20 ml dioxánu a po pridaní 40 ml polokoncentrovanej kyseliny soľnej sa dve hodiny mieša pri teplote miestnosti. Roztok sa zmieša s ľadom, amoniakom sa nastaví na alkalický a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vysušia a odparia.

Výťažok: 0,9 g (98 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,14 (silikagél; etylacetát/etanol = 9:1)

k) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-(2-etoxykarbonyletyl)amino]-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol

0,4 g (1,04 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu sa rozpustí v 10 ml etanolu a po pridaní 0,3 ml (2,7 mmol) etylesteru kyseliny akrylovej sa mieša 24 hodín pri 95 °C. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom/etanolom (20:1 a 4:1).

Výťažok: 0,16 g (31 % teoretického výťažku),

R_f -hodnota: 0,26 (silikagél; etylacetát/etanol = 9:1)

l) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-(2-etoxykarbonyletyl)amino]-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-(2-etoxykarbonyletyl)amino]-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výťažok: 96 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 520$

$(M+Na)^+ = 542$

Analogicky k príkladu 6 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(3-etoxykarbonyl-propionylamino)-1-etoxykarbonyl-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 69 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 523

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

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-karbonyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 95 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 534

$(M+Na)^+$ = 556

(3) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(3-etoxykarbonylpropionyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 20 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 548

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

(4) Hydrochlorid 2-[4-amidinofenyl-*N*-(2-etoxykarbonyletyl)-aminometyl]-1-metyl-5-[1-dimetylamino-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 91 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 548

$(M-H)^-$ = 546

(5) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyl-etyl-amino)-1-(dimetylamínokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 40 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,60 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol
= 1:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 494

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

(6) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 77 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,40 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1 + 1% ľadovej kyseliny
octovej)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 506

(7) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyletyl-amino)-1-(*N*-etyl-*N*-metylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 85 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 508

$(M+Cl)^- = 542/4$ (Cl)

(8) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(metoxykarbonyletyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 99 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,21 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 4:1 + 1 % ľadovej kyseliny
octovej)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 492

$(M-H+HCl)^- = 526/8$ (Cl)

$(M-H+2HCl)^- = 562/4/8$ (Cl_2)

(9) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N,N*-bis(etoxykarbonylmetyl)-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 65 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,35 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1 + 1 % ľadovej kyseliny octovej)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 592

$(M-H+HCl)^-$ = 626/8 (Cl)

$(M-H+2HCl)^-$ = 662/4/6 (Cl₂)

(10) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-amino)-1-(izoxazolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 9 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,50 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 508

(11) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyletyl-amino)-1-(izoxazolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

(12) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-amino)-1-(*N*-metyl-*N*-etylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 58 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,70 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 494

$(M+HCl-H)^-$ = 528/30 (Cl)

(13) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-((*N,N*-di(etoxykarbonylmetyl)-amino)-1-(*N*-metyl-*N*-etylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 30 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,40 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli
= 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 580
 $(M-H)^-$ = 578

(14) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonyl-metyl-amino)-1-(piperidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 82 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,60 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli
= 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 520
 $(M-H+HCl)^-$ = 534/6 (Cl)
 $(M-H+2HCl)^-$ = 590/2/4 (Cl₂)

(15) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonyl-metyl-amino)-1-(dietylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 88 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,60 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli
= 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 508
 $(M-H+2HCl)^-$ = 578/580/582 (Cl₂)

(16) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-metyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 46 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,43 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1 + 1 % ľadovej kyseliny
octovej)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 520$

$(M+Cl)^- = 554/6 (Cl)$

(17) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(tetrazol-5-yl-metyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

(18) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(3-etoxykarbonyl-propyl-amino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtťažok: 95 % teoretického výtťažku,

R_f -hodnota: 0,50 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli
= 1:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 534$

Příklad 7

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-cyklopentyl-*N*-(3-etoxykarbonyl-propionyl)-amino]cyklopropyl]-benzimidazolu

a) 4-((1-*tert*-Butyloxykarbonylamino)cyklopropyl)-2-nitro-*N*-metyl-anilín

15,0 g (63,5 mmol) 4-((1-karboxy)cyklopropyl)-2-nitro-*N*-metyl-anilínu a 17,6 ml (127 mmol) trietylaminu sa rozpustí v 250 ml dichlórmétanu a pri 0 °C sa zmieša s 8,3 g (76 mmol) etylesteru kyseliny chlórmetánovej. Po jednej hodine pri teplote miestnosti sa pridá 0,75 g tetrabutylamóniumbromidu. Následne sa prikvapká roztok 6,3 g (96 mmol) azidu sodného v 20 ml vody. Po jednej hodine pri 0 °C sa roztok zriedi vodou a extrahuje etylacetátom. Organické extrakty sa vysušia a odparia. Zvyšok sa rozpustí v 200 ml *tert*-butanolu a dve hodiny sa zahrieva k refluxu. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa chromatografuje na silikagéle a eluuje sa metylénchloridom.

Výtťažok: 15,5 g (77 % teoretického výtťažku),

R_f -hodnota: 0,83 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9,5:0,5)

b) Hydrochlorid 4-((1-amino)cyklopropyl)-2-nitro-*N*-metyl-anilínu

15,5 g (0,05 mmol) 4-[(1-*tert*-butyloxykarbonylamino)ciklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu sa rozpustí v 50 ml etanolu a 50 ml etanolickeho roztoku kyseliny soľnej a 7 hodín sa mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zvyšok sa rozotrie s éterom, odsaje a vysuší.

Výťažok: 98 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9,5:0,5)

c) 4-[*N*-(1-Cyklopentylamino)ciklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilín

12,0 g (0,05 mol) hydrochloridu 4-[(1-amino)ciklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu sa rozpustí v 500 ml tetrahydrofuránu a po pridaní 4,1 g (0,05 mol) cyklopentanónu a 3,2 ml ľadovej kyseliny octovej pod dusíkovou atmosférou sa po častiach zmieša s 13,6 g (0,064 mol) triacetoxybórhydridu sodného. Po 16 hodinách pri teplote miestnosti sa zriedi roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Organické extrakty sa vysušia a odparia. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle a eluuje sa etylacetátom/cyklohexánom (1:1).

Výťažok: 10,8 g (80 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,56 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9,5:0,5)

d) 4-[1-(*N*-(3-Etoxykarbonylpropionyl)-*N*-cyklopentyl-amino)ciklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilín

1,0 g (3,6 mmol) 4-[(1-cyklopentylamino)ciklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu sa rozpustí v 30 ml tetrahydrofuránu a po pridaní 0,45 g (4,4 mmol) triethylamínu sa zmieša s 0,65 g (4,4 mmol) etylesterchloridu kyseliny jantárovej a štyri hodiny sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa zriedi etylacetátom a roztokom hydrogenuhličitanu sodného, organické extrakty sa vysušia a odparia. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje etylacetátom/cyklohexánom (1:1).

Výťažok: 1,3 g (90 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,46 (silikagél; etylacetát/cyklohexán = 1:1)

e) 4-[1-(*N*-(3-Etoxykarbonylpropionyl)-*N*-cyklopentyl-amino)ciklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1d zo 4-[1-(*N*-(3-etoxykarbonylpropionyl)-*N*-cyklopentyl-amino)cyklopropyl]-2-nitro-*N*-metyl-anilínu a paládia na aktívnom uhlí/vodíka v metylénchloride/etanole.

Výťažok: 100 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,18 (silikagél; etylacetát/cyklohexán = 1:1)

f) 4-[1-(*N*-(3-Etoxykarbonylpropionyl)-*N*-cyklopentyl-amino)cyklopropyl]-2-(4-kyanofenyl)-aminometylkarbonylamino-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1c zo 4-[1-(*N*-(3-etoxykarbonylpropionyl)-*N*-cyklopentyl-amino)cyklopropyl]-2-amino-*N*-metyl-anilínu, *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroniumtetrafluoroboritanu, 4-kyanofenylglycínu a trietylamínu v dimetylformamide.

Výťažok: 96 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,54 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9,5:0,5)

g) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-cyklopentyl-*N*-(3-etoxy-karbonylpropionyl)-amino]cyklopropyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1f zo 4-[1-(*N*-(3-etoxykarbonylpropionyl)-*N*-cyklopentyl-amino)cyklopropyl]-2-(4-kyanofenyl)-aminometylkarbonylamino-*N*-metyl-anilínu v ľadovej kyseline octovej.

Výťažok: 52 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,81 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

h) Hydrochlorid 2-(4-amidinoenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-cyklopentyl-*N*-(3-etoxy-karbonylpropionyl)-amino]cyklopropyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[*N*-cyklopentyl-*N*-(3-etoxykarbonylpropionyl)-amino]cyklopropyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výťažok: 36 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 531$

Príklad 8

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(5-metyl-3-etoxykarbonyl-metyl-imidazolín-2,4-dión-5-yl)benzimidazolu

a) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino-karbonylamino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]benzimidazol

1,0 g (2,5 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]benzimidazolu sa rozpustí v 10 ml dimetylformamidu a po pridaní 0,9 ml (7,9 mmol) etylesteru kyseliny izokyanátotoctovej sa 45 minút mieša pri teplote miestnosti. Roztok sa vleje do ľadovej vody, kryštalický produkt sa odsaje a vysuší. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom/etanolom/amoniakom (20:1:0,01 a 10:1:0,01).

R_F-hodnota: 0,77 (silikagél; metylénchlorid/etanol/amoniak = 9:1:0,01)

b) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-(5-metyl-3-etoxykarbonyl-metyl-imidazolín-2,4-dión-5-yl)benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino-karbonylamino)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výťažok: 68 % teoretického výťažku,

C₂₄H₂₇N₇O₄ x HCl (477,52/513,99)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 478

Príklad 9

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[N-(2-pyridyl)-N-(2-etoxykarbonyletyl)-aminometyl]-benzimidazolu

a) 4-(2-*terc*-Butyloxykarbonyletyl)-2-(pyridylaminometyl)-2-nitro-chlórbenzén

13,4 g (0,053 mol) 4-chlór-3-nitro-benzylbromidu a 11,8 g (0,053 mol) 2-*terc*-butyloxykarbonylatylaminopyridínu sa 3 hodiny miešajú pri 90 °C v 80 ml *N*-etyl-diizopropylamínu. Roztok sa odparí, zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom sa eluuje petrolejovým éterom/etylacetátom (8:2 a 7:3).

Výtěžok: 8,2 g (40 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,64 (silikagél; petrolejový éter/etylacetát = 8:2)

b) 4-(2-*tert*-Butyloxykarbonyletyl)-2-(pyridylaminometyl)-2-nitro-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1b zo 4-(2-*tert*-butyloxykarbonyletyl)-2-(pyridylaminometyl)-2-nitro-chlórbenzénu a roztoku metylamínu.

Výtěžok: 20 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,65 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

c) 4-(2-*tert*-Butyloxykarbonyletyl)-2-(pyridylaminometyl)-2-amino-*N*-metyl-anilín

1,6 g (4 mmol) 4-(2-*tert*-butyloxykarbonyletyl)-2-(pyridylaminometyl)-2-nitro-*N*-metyl-anilínu sa rozpustí v 200 ml metanolu a po pridani 2 g Raneyho niklu sa zmieša s 1 ml hydrátu hydrazínu. Roztok sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle a eluuje sa metylénchloridom/etanolom (95:5).

Výtěžok: 1,2 g (82 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,33 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

d) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[*N*-(2-pyridyl)-*N*-(2-etoxykarbonyletyl)aminometyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1c zo 4-(2-*tert*-butyloxykarbonyletyl)-2-(pyridylaminometyl)-2-amino-*N*-metyl-anilínu, *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroniumtetrafluoroboritanu, 4-kyanofenylglycínu v tetrahydrofuráne a ľadovej kyseline octovej.

Výtěžok: 72 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,36 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

e) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[*N*-(2-pyridyl)-*N*-(2-etoxykarbonyl-etyl)-aminometyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g zo 4-[5-(2-*tert*-butyloxykarbonyletyl)-2-pyridylaminometyl-1-metyl-benzimidazol-2-yl]-metylamino]-benzonitrilu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výtěžok: 59 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 486$

Analogicky k príkladu 9 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[N-(etoxykarbonylmetyl)-benzén-sulfonylaminometyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 53 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 535$

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[N-(metylfenylkarbonyl-amino-metyl)]-benzimidazolu

Výtěžok: 42 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 427$

Príklad 10

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

a) 1-(4-Chlór-3-nitrobenzyl)-2-metyl-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 9a z 2-metyl-benzimidazolu a 4-chlór-3-nitrobenzylchloridu v dimetylsulfoxide.

Výtěžok: 78 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $M^+ = 301/303$

b) 1-(4-Metylamo-3-nitrobenzyl)-2-metyl-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1b z 1-(4-chlór-3-nitrobenzyl)-2-metyl-benzimidazolu a metylamínu.

Výtěžok: 96 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,56 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

c) 1-(4-Metylamino-3-aminobenzyl)-2-metyl-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1c z 1-(4-metylamino-3-nitrobenzyl)-2-metyl-benzimidazolu a vodíka/Raneyho niklu.

Výtěžok: 100 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,34 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

d) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)metyl]-benzimidazol

Zmes 1,94 g (11,0 mmol) *N*-(4-kyanofenyl)-glycínu a 1,78 g (11,0 mmol) karbonyldiimidazolu sa 15 minút zahrieva v 80 ml absolútneho tetrahydrofuránu pod refluxom. Po pridaní 2,7 g (10,46 mmol) 1-(4-metylamino-3-aminobenzyl)-2-metyl-benzimidazolu sa zmes zahrieva ďalších 16 hodín pod refluxom. Následne sa roztok odparí dosucha, zvyšok sa zmieša s 80 ml ľadovej kyseliny octovej a 1 hodinu sa zahrieva pod refluxom. Potom sa znova odparí dosucha, takto získaný zvyšok sa zmieša s 50 ml vody a koncentrovaným amoniakom sa nastaví na alkalický (asi pH 10). Pritom vykryštalizovaný produkt sa odsaje, premyje malým množstvom vody a vysuší.

Výtěžok: 4,1 g (96 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,30 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

C₂₅H₂₂N₆ (406,5)

Hmotnostné spektrum: M⁺ = 406

e) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)metyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho.

Výtěžok: 59 % teoretického výťažku,

C₂₅H₂₅N₇ x HCl (423,5/459,9)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 424$
 $(M+2H)^{2+} = 217,7$

Analogicky k príkladu 10 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenyloxymetyl)-1-metyl-5-[(imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výťažok: 30 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 361$
 $(M+2H)^{2+} = 181$

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(imidazol-1-yl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 70 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 374$
 $(M+2H)^{2+} = 187,6$

(3) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etyl-4-metyl-imidazol-1-yl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 18 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 416$
 $(M+2H)^{2+} = 208,7$

(4) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-etyl-4-metyl-imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výťažok: 36 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 402$
 $(M+2H)^{2+} = 201,7$

(5) Dihydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[N-(pyridín-2-yl)-N-metyl-amino-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 78 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 400$

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

(6) Dihydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-(2-etoxykarbonyl-etyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 61 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 510$

$(M+2H)^{2+} = 255,7$

$(M+H+Na)^{2+} = 266,7$

(7) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[(imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 35 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 360$

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

(8) Dihydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-(2-acetyl-amino-etyl)-4,5-dimetyl-imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 42 % teoretického výtěžku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 473$

$(M+2H)^{2+} = 237$

$(M+H+Na)^{2+} = 248$

(9) Dihydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-(2-aminokarbonyl-etyl)-4,5-dimetyl-imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 68 % teoretického výtěžku,



Hmotnostné spektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 459

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

(10) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-metyl-4-etoxykarbo-
nyl-imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 34 % teoretického výtěžku,



Hmotnostné spektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 446

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

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

(11) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(3-(3-etoxykarbonyl-*n*-
propyl)-benzimidazol-2-ón-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 58 % teoretického výtěžku,



Hmotnostné spektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 540

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

(12) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(3-(2-etoxykarbonyl-
etyl)-imidazo[4,5-*b*]pyridín-2-ón-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 29 % teoretického výtěžku,



Hmotnostné spektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 527

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

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

(13) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(2-fenyl-imidazol-1-yl)-
metyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 58 % teoretického výtěžku,



Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 436

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

(14) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[(4,5-dimetyl-2-(2-etoxy-karbonyletyl)-imidazol-1-yl)-metyl]-benzimidazolu

Výťažok: 52 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 488

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

Príklad 11

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyl-azetidín-1-yl)-1-(pyrolidín-1-yl)-karbonyl]-etyl]-benzimidazolu

a) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-*terc*-butyloxykarbonyl-azetidín-1-yl)-1-(pyrolidín-1-yl)-karbonyl]-etyl]-benzimidazol

0,8 g (1,86 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidín-1-yl)-karbonyl]-etyl]-benzimidazolu a 1,65 g (5,5 mmol) *terc*-butylesteru kyseliny 2,4-dibrómmaslovej sa rozpustí v 5 ml etanolu, zmieša sa s 0,2 g (1,86 mmol) uhličitanu sodného a pod dusíkom sa 30 hodín mieša pri 55 °C. Po ochladení sa biela zrazenina odfiltruje a roztok sa premyje etanolom. Filtrát sa odparí, zvyšok sa chromatografuje na silikagéle, pričom ako elučné prostriedky sa použijú etylacetát a etylacetát/etanol/amoniak (20:1:0,01). Požadované frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok: 0,44 g (44 % teoretického výťažku),

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 543

b) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonylazetidín-1-yl)-1-(pyrolidín-1-yl)-karbonyl]-etyl]-benzimidazolu (zmes diastereomérov)

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-*terc*-butyloxykarbonyl-azetidín-1-yl)-1-(pyrolidín-1-yl)-karbonyl]-etyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výtťažok: 12 % teoretického výtťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 532

$(M+H+HCl)^{2+}$ = 568/70 (Cl)

Príklad 12

Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-etoxy-karbonyl-metylidén)-metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

a) (*E/Z*)-2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-etoxy-karbonyl-metylidén-metylén]cyklopropyl]-benzimidazol

897 mg (4,0 mmol) trietylésteru kyseliny fosfonoctovej sa rozpustí pod argónom v 30 ml tetrahydrofuránu. Pri $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá 449 mg (4,0 mmol) *terc*-butylanu draselného. Po 30 minútach sa po častiach pridá 815 mg (2,0 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyridín-3-yl-karbonyl)cyklopropyl]benzimidazolu a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa roztok ešte 6 hodín zahrieva k refluxu a zahustí. Zvyšok sa zmieša s roztokom chloridu sodného a 3 x sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia nad síranom sodným a zahustia. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmétáne a chromatografuje na silikagéle, pričom sa ako elučný prostriedok použije dichlórmétán s 5 % etanolu. Požadované frakcie sa zahustia, zvyšok sa rozotrie s éterom, odsaje a vysuší.

Výtťažok: 365 mg (38 % teoretického výtťažku).

b) Hydrochlorid ((*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-etoxy-karbonyl-metylidén)-metylén]cyklopropyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z ((*E/Z*)-2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-3-yl)-etoxy-karbonylmetylidén)metylén]cyklopropyl]benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výtťažok: 58 % teoretického výtťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 495

Analogicky k príkladu 12 sa získa nasledujúca zlúčenina:

(1) Hydrochlorid ((*E/Z*)-2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-etoxykarbonylmetylidén)-metylen]cyklopropyl]-benzimidazolu

Výťažok: 72 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 495$

Príklad 13

Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxy-azetidín-1-yl)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu (zmes diastereomérov)

200 mg (0,35 mmol) hydrochloridu 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyl-azetidín-1-yl)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu sa rozpustí v 30 ml 6N kyseliny soľnej a 13 hodín sa mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa za pridávania toluénu odparí, zvyšok sa rozotrie s acetónom/éterom, odsaje, premyje éterom a vysuší.

Výťažok: 200 mg (>100 % teoretického výťažku, obsahuje chlorid amónny)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 504$

Analogicky k príkladu 13 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxy-etyl-amino)-1-(dimetylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 91 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,75 (obrátená fáza; 5%-ný roztok kuchynskej soli/ metanol = 1:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 466$

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

(2) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamo)-1-(pyrolidin-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 70 % teoretického výtěžku,

R_F-hodnota: 0,51 (obrátená fáza; 5%-ný roztok kuchynskej soli/ metanol = 3:2)

C₂₅H₃₁N₇O₃ x 2 HCl (477,57/550,48)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 478

(3) Hydrochlorid (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-karboxy-metyliden]-metylén]-cyklopropyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 65 % teoretického výtěžku,

C₂₇H₂₆N₆O₂ x HCl (466,55/503,0)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 467

(M+Cl)⁺ = 501/503 (Cl)

(4) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-metyl-karboxy-metyl-karbonylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výtěžok: 99 % teoretického výtěžku,

R_F-hodnota: 0,55 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 1:1)

C₂₈H₃₅N₇O₄ x 2 HCl (533,64/606,64)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 534

(M-H)⁻ = 532

(M-H+HCl)⁻ = 568/70 (Cl)

(5) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetyl-amino)-1-(*N*-etyl-*N*-metylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 75 % teoretického výtěžku,

R_F-hodnota: 0,54 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 1:1)

C₂₅H₃₃N₇O₃ x 2 HCl (479,59/552,59)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 480

Príklad 14

2-[4-(*N*-Hexyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyl-etylamo)-1-(dimetylamínokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

1,5 g (2,8 mmol) dihydrochloridu 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyletylamo)-1-(dimetylamínokarbonyl)etyl]benzimidazolu sa rozpustí v 14 ml vody a 55 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 2,0 g uhličitanu draselného a 1,0 ml (6 mmol) hexylesteru kyseliny chlórnavčej a 4 hodiny sa mieša pri teplote miestnosti. Po odtiahnutí rozpúšťadla vo vákuu sa zvyšok zmieša s roztokom kuchynskej soli a 3 x sa extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú malým množstvom vody, vysušia nad síranom horečnatým a odparia sa. Surový produkt sa vyčistí na silikagéle, pričom sa eluuje metylénchloridom plus 2 až 7,5 % etanolu. Jednotlivé frakcie sa spoja, odparia, rozpustia v malom množstve etylacetátu a zmiešajú sa s petrolejovým éterom. Vytvorená tuhá látka sa odsaje, premyje petrolejovým éterom a vysuší.

Výťažok: 0,8 g (43 % teoretického výťažku),

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

R_f -hodnota: 0,50 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 622$

$(M+Na)^+ = 644$

Príklad 15

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetyl-karbonylmetylamo)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

a) Metylester kyseliny 2-(4-chlór-fenyl)-3-hydroxy-2-metyl-propiónovej

K roztoku 8,1 ml diizopropylamínu (85 mmol) v 20 ml tetrahydrofuránu sa pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ prikvapká 35 ml 1,6-molárneho roztoku *n*-butyllítia v hexáne (61 mmol). Následne sa prikvapká roztok 10,0 g (50 mmol) metylesteru kyseliny 2-(4-chlór-fenyl)-propiónovej v 30 ml tetrahydrofuránu pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do reakčnej zmesi sa potom pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 minút zavádza plynný formaldehyd. Po pridaní 5 %-nej kyseliny citrónovej a ľadovej kyseliny octovej sa extrahuje etylacetátom. Organické fázy sa

premyjú 1N kyselinou sírovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom kuchynskej soli a vysušia sa nad síranom horečnatým. Surový produkt sa vyčistí na silikagéle, pričom sa eluuje cyklohexánom/etylacetátom (19:1, 9:1, 4:1, 1:1 a 0:1). Jednotlivé frakcie sa spoja a odparia.

Výtťažok: 9,7 g (84 % teoretického výťažku) žltého oleja,

R_f-hodnota: 0,25 (silikagél; petrolejový éter/etylacetát = 4:1)

b) Kyselina 2-(4-chlór-fenyl)-3-hydroxy-2-metyl-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 4 z metylesteru kyseliny 2-(4-chlór-fenyl)-3-hydroxy-2-metyl-propiónovej a sodného lúhu v etanole.

Výtťažok: 83 % teoretického výťažku,

R_f-hodnota: 0,55 (silikagél; etylacetát/cyklohexán 2:1 + ľadová kyselina octová)

c) Kyselina 2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-2-metyl-3-nitrooxy-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 1a z kyseliny 2-(4-chlór-fenyl)-3-hydroxy-2-metyl-propiónovej a kyseliny dusičnej.

Výtťažok: 90 % teoretického výťažku,

Teplota topenia: 129 až 132 °C

C₁₀H₉ClN₂O₇ (304,64)

d) Kyselina 2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-2-metyl-3-hydroxy-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 6 z kyseliny 2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-3-nitrooxy-2-metyl-propiónovej a 6N kyseliny soľnej v dioxáne.

Výtťažok: 98 % teoretického výťažku,

C₁₀H₁₀ClNO₅ (259,65)

Hmotnostné spektrum: (M-H)⁺ = 258/60 (Cl)

(2M-H)⁺ = 517/9 (Cl₂)

e) Kyselina 2-[4-(N-benzyl-metylamino)-3-nitro-fenyl]-2-metyl-3-hydroxy-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 1b z kyseliny 2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-3-hydroxy-2-metyl-propiónovej a N-metyl-benzylamínu.

Výtťažok: 81 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $M^+ = 344$

f) 2-[4-(*N*-Benzylmetylamo)-3-nitrofenyl]-2-metyl-3-hydroxy-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón

Pripravený analogicky k príkladu 1c z kyseliny 2-[4-(*N*-benzyl-metylamo)-3-nitro-fenyl]-3-hydroxy-2-metyl-propiónovej a *N*-metyl-benzylamínu.

Výťažok: 96 % teoretického výťažku,

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

Hmotnostné spektrum: $M^+ = 398$

$(M+Na)^+ = 420$

g) 2-[4-(*N*-Benzyl-metylamo)-3-nitro-fenyl]-2-metyl-3-metánsulfonyloxy-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón

Roztok 1,2 g (3,0 mmol) 2-[4-(*N*-benzyl-metylamo)-3-nitro-fenyl]-2-metyl-3-hydroxy-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ónu v 20 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti zmieša s 1,3 ml (9,3 mmol) trietylamiínu. Následne sa pri 2 až 5 °C prikvapká 0,27 ml (3,5 mmol) metánsulfonylchloridu. Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa vytvorená zrazenina odsaje a filtrát sa odparí. Surový produkt sa bez ďalšieho čistenia použije ďalej.

Výťažok: 1,4 g (98 % teoretického výťažku).

h) 2-[4-(*N*-Benzyl-metylamo)-3-nitro-fenyl]-2-metyl-3-metylamo-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón

Roztok 1,4 g (2,9 mmol) 2-[4-(*N*-benzyl-metylamo)-3-nitro-fenyl]-2-metyl-3-metánsulfonyloxy-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ónu v 10 ml dimetylformamidu sa zmieša s 20 ml 40 %-ného vodného roztoku metylamínu a 70 minút sa zahrieva na 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes zmieša s ľadovou vodou a extrahuje sa etylacetátom. Organické fázy sa premyjú vodou a roztokom kuchynskej soli, vysušia nad síranom horečnatým a odparia sa. Surový produkt sa vyčistí na silikagéle, pričom sa ako elučný prostriedok použije etylacetát/etanol (10:1, 9:1, 4:1 1 % koncentrovaného amoniaku). Jednotlivé frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok: 740 mg (61 % teoretického výťažku),

R_F-hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/etanol 9:1 + 1 % konc. amoniaku)

i) 2-[4-(Benzylmetylamino)-3-nitrofenyl]-2-metyl-3-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonylmetylamino)-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón

Pripravený analogicky k príkladu 7d z 2-[4-(*N*-benzyl-metylamino)-3-nitrofenyl]-2-metyl-3-metylamino-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ónu a metylester chloridu kyseliny malónovej.

Výťažok: 84 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,65 (silikagél; etylacetát/etanol 9:1 + amoniak)

C₂₇H₃₄N₄O₆ (510,60)

Hmotnostné spektrum: (M-H)⁻ = 509

(M+Na)⁺ = 533

j) 2-(4-Metylamino-3-aminofenyl)-2-metyl-3-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonylmetylamino)-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón

Pripravený analogicky k príkladu 1d z 2-[4-(*N*-benzyl-metylamino)-3-nitrofenyl]-2-metyl-3-(*N*-metoxykarbonylmetyl-karbonyl-metylamino)-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ónu a vodíka/paládia na aktívnom uhlí.

Výťažok: 100 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,40 (silikagél; etylacetát/etanol 9:1 + 1 % konc. amoniaku)

C₂₀H₃₀N₄O₄ (390,49)

Hmotnostné spektrum: M⁺ = 390

k) 4-[2-(3-(*N*-Methoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino))-2-metyl-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón-2-yl]-2-(4-kyanofenyl)-aminometylkarbonylamino-*N*-metyl-anilín

Pripravený analogicky k príkladu 1e z 2-(4-metylamino-3-amino-fenyl)-2-metyl-3-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ónu a *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-metyluroniumtetrafluoroboritanu, 4-kyanofenylglycínu a trietylamínu v dimetylformamide.

Výťažok: 95 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,35 (silikagél; etylacetát/etanol 9:1 + 1 % konc. amoniaku)

l) 2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetylkarbonyl-metyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1f zo 4-[2-(3-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonyl-metyl-amino))-2-metyl-1-pyrolidín-1-yl-propán-1-ón-2-yl]-2-(4-kyanofenyl)-aminometylkarbonylamino-*N*-metyl-anilínu v ľadovej kyseline octovej.

Výťažok: 47 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,20 (silikagél; etylacetát/etanol 9:1)

$C_{29}H_{34}N_6O_4$ (530,63)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 531$

$(M+Na)^+ = 553$

m) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetylkarbonyl-metyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetylkarbonyl-metyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výťažok: 65 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,30 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4:1 + ľadová kyselina octová)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 562$

$(M+Cl)^+ = 596/8$ (Cl)

Analogicky k príkladu 15 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxykarbonylmetylmetyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výťažok: 89 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,35 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 3:2)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 520$

$(M-H+HCl)^+ = 554/6$ (Cl)

(2) 2-(4-Amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetyl-karbonyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-acetát

Výtěžok: 45 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 8:2 + 1 % etylacetátu)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 548

$(M-H)^-$ = 546

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

(3) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetyl-karbonyl-metyl-amino)-2-(*N*-metyl-etylaminokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(4) 2-(4-Amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetyl- metyl-amino)-2-(*N*-metyl-*N*-etylaminokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(5) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetyl-karbonyl-metyl-amino)-2-(piperidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(6) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetyl-sulfonyl-metyl-amino)-2-(piperidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(7) 2-(4-Amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxykarbonylmetyl-karbonyl-metyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-acetát

Výtěžok: 72 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 8:2 + 1 % ľadovej kyseliny octovej)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 548

$(M-H)^-$ = 546

(8) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-etoxykarbonyl-etyl-karbonyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(9) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-sulfonyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výtěžok: 14 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 8:2)

C₂₈H₃₇N₇O₅S x HCl (583,65/620,17)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 584

(M+Na)⁺ = 606

(10) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(1H-tetrazol-5-yl)-metylkarbonylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(11) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výtěžok: 40 % teoretického výťažku,

C₂₈H₃₇N₇O₃ x 2 HCl (519,65/592,56)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 520

(M+Na)⁺ = 542

(M+HCOO)⁻ = 564

(M+Cl)⁻ = 554

Príklad 16

Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamino)-1-(izoxazolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Pripravený hydrolyzou hydrochloridu 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxy-karbonylmetylamino)-2-(izoxazolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu so sodným lúhom v etanole.

Výtěžok: 90 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,65 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 3:2)

C₂₄H₂₉N₇O₄ x HCl (479,54/515,99)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 480

Analogicky k príkladu 16 sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(1) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetylamo)-1-(izoxazolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

(2) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamo)-1-(*N*-metyl-*N*-etylaminokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 93 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,40 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 1:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 466
 $(M+Cl-H)^-$ = 500/2 (Cl)

(3) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-karboxymetyl-metylamo)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výťažok: 89 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,57 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 4:3)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 506
 $(M+2H)^{++}$ = 253
 $(M+H+Na)^{++}$ = 264,5

(4) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetyl-karbonyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výťažok: 90 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,55 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 4:6)

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

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

(5) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-karboxymetyl-metyl-amino)-2-(*N*-etyl-metylaminokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(6) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-karboxymetylkarbonyl-metylamino)-2-(*N*-etyl-metylamínokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(7) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-karboxymetylkarbonyl-metylamino)-2-(piperidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(8) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-karboxymetylsulfonyl-metylamino)-2-(piperidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(9) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-karboxymetylamino)-1-(piperidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 81 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,40 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 1:1)

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

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 492

$(M-H)^-$ = 490

(10) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetyl-karbonylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(11) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylsulfonylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

(12) Hydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamino)-1-(dietylamínokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výtěžok: 70 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,50 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 1:1)

$C_{25}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (479,59/516,05)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 480

$(M-H)^-$ = 478

$(M-H+HCl)^-$ = 514/516 (Cl)

(13) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetyl-amino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazolu

Výťažok: 22 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,50 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol = 1:1)

C₂₆H₃₃N₇O₃ x 2 HCl (491,60/564,51)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 492

(M-H)⁻ = 490

(14) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(N-karboxymetyl-metyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

R_F-hodnota: 0,48 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok kuchynskej soli/metanol = 3:2)

C₂₆H₃₃N₇O₃ x 2 HCl (491,60/564,51)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 492

(M-H)⁻ = 490

(15) Dihydrochlorid 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(3-karboxypropyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Výťažok: 82 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,73 (obrátená fáza RP 8; 5%-ný roztok chloridu sodného/metanol = 1:1)

C₂₇H₃₅N₇O₃ x 2 HCl (505,63/578,54)

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 506

Príklad 17

2-[4-(N-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonyl-metyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Suspenzia 1,4 g dihydrochloridu (2,4 mmol) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu v 5 ml *N*-etyl-diizopropylamínu a 2 ml dimetylformamidu sa zmieša s 1,5 g (6 mmol) 4-nitrofenylesteru kyseliny benzoovej, pričom pri zahriatí vznikne číry roztok. Po 2 hodinách pri 120 °C sa roztok vo vákuu odparí, zvyšok sa po ochladení rozpustí v

dichlórmetáne a vyčistí na silikagéle, pričom sa eluuje najprv dichlórmetánom, neskôr dichlórmetánom/etanolom (50:1, 25:1, 18:1). Jednotlivé frakcie sa spoja, odparia, rozotru s vodou, odsajú a vysušia.

Výťažok: 0,7 g (49 % teoretického výťažku),

R_F -hodnota: 0,40 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 19:1)

$C_{34}H_{39}N_7O_4$ (609,73)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 610

$(M+Na)^+$ = 632

$(M-H)^-$ = 608

Analogicky k príkladom 14 a 17 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 2-[4-(*N-n*-Hexyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxy-karbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výťažok: 53 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,35 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{34}H_{47}N_7O_5$ (633,79)

Hmotnostné spektrum: $(M+Na)^+$ = 656

$(M-H)^-$ = 632

(2) 2-[4-(*N-n*-Oktyloxykarbonylamidino)fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výťažok: 46 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,43 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{51}N_7O_5$ (661,84)

Hmotnostné spektrum: $(M+Na)^+$ = 684

$(M-H)^-$ = 660

(3) 2-[4-(*N-n*-Hexyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(metoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

(4) 2-[4-(*N-n*-Oktyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(metoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 32 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,27 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{49}N_7O_5$ (647,82)

Hmotnostné spektrum: $(M+Na)^+$ = 670

$(M-H)^-$ = 646

(5) 2-[4-(*N-n*-Hexyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výtěžok: 52 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,60 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{51}N_7O_6$ (689,85)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 690

$(M-H)^-$ = 688

$(M+Na)^+$ = 712

$(M+HCl-H)^-$ = 724/26 (Cl)

(6) 2-[4-(*N-n*-Oktyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

(7) 2-[4-(*N-n*-Hexyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výtěžok: 21 % teoretického výtěžku,

R_F -hodnota: 0,55 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{49}N_7O_6$ (675,83)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 676

$(M+Na)^+$ = 698

$(M+HCl-H)^-$ = 724/26 (Cl)

(8) 2-[4-(*N-n*-Oktyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

(9) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(metoxy-karbonyl-metylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 34 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,55 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1 + 1 % amoniaku)

$C_{33}H_{37}N_7O_4$ (595,70)

Hmotnostné spektrum: $(M-H)^-$ = 594

$(M+Na)^+$ = 618

(10) 2-[4-(*N*-Izopropoxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxy-karbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výtěžok: 66 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{34}H_{45}N_7O_6$ (647,77)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 648

$(M-H)^-$ = 646

$(M+Na)^+$ = 670

(11) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxy-karbonyl-metylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výtěžok: 23 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{43}N_7O_5$ (665,79)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 666

$(M-H)^-$ = 664

$(M+Na)^+$ = 688

$(M+H+Cl)^+$ = 700/2 (Cl)

(12) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxy-karbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výtěžok: 67 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,60 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{41}N_7O_5$ (651,76)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 652
 $(M-H)^-$ = 650
 $(M+Na)^+$ = 674

(13) 2-[4-(*N-n*-Butyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výťažok: 45 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,50 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{34}H_{45}N_7O_6$ (647,77)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 648
 $(M-H)^-$ = 646
 $(M+Na)^+$ = 670
 $(M-H+Cl)^-$ = 682/4 (Cl)

(14) 2-[4-(*N*-Etyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výťažok: 54 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,40 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{33}H_{43}N_7O_6$ (633,75)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 634
 $(M-H)^-$ = 632
 $(M+Na)^+$ = 656

(15) 2-[4-(*N*-Etyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-metoxykarbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výťažok: 53 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{32}H_{41}N_7O_6$ (619,72)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 620
 $(M-H)^-$ = 618
 $(M+Na)^+$ = 642

(16) 2-[4-(*N*-Pyridín-3-yl-karbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*N*-etoxy-karbonylmetylkarbonyl-metylamino)-2-(pyrolidinokarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Výtěžok: 16 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{36}H_{42}N_8O_5$ (666,78)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 665

$(M+Na)^+$ = 689

(17) 2-[4-(*N*-*n*-Butyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 52 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,42 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{32}H_{43}N_7O_5$ (605,74)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 606

$(M+Na)^+$ = 628

$(M-H)^-$ = 604

(18) 2-[4-(*N*-Etyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxy-karbonyl-metylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 30 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{30}H_{39}N_7O_5$ (577,68)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 578

$(M+Na)^+$ = 600

$(M-H)^-$ = 576

(19) 2-[4-(*N*-Benzyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 51 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,50 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{41}N_7O_5$ (639,75)

Hmotnostné spektrum: $(M+Na)^+$ = 662
 $(M-H)^-$ = 638

(20) 2-[4-(*N*-Pyridín-3-yl-karbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výťažok: 84 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél; etylacetát/etanol = 4:1)

$C_{33}H_{38}N_8O_4$ (610,72)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 611
 $(M-H)^-$ = 609
 $(M-HCOO)^-$ = 611

(21) 2-[4-(*N*-Acetoxymetyloxykarbonylamidino)fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výťažok: 42 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{31}H_{39}N_7O_5$ (621,09)

Hmotnostné spektrum: $(M+Na)^+$ = 644
 $(M-H)^-$ = 620

(22) 2-[4-(*N*-(2,2,2-Trichlóretyloxykarbonyl)-amidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výťažok: 73 % teoretického výťažku,

R_f -hodnota: 0,54 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{30}H_{36}Cl_3N_7O_5$ (681)

Hmotnostné spektrum: M^+ = 679/81/3 (Cl_3)
 $(M+Na)^+$ = 702/4/6 (Cl_3)
 $(M-H)^-$ = 678/80/2 (Cl_3)

Príklad 18

2-[4-(*N*-*n*-Oktyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Roztok 0,2 g (0,3 mmol) 2-[4-(*N*-*n*-oktyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)etyl]benzimidazolu v 3 ml tetrahydrofuránu a 2,5 ml etanolu sa zmieša s 1,1 ml 1N sodného lúhu a 4 hodiny sa mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí a zmieša s 1 ml 1N kyseliny soľnej. Po 12 hodinách pri teplote miestnosti (pH 4) sa pridajú 2 kvapky amoniaku (33%-ného), pričom vypadne svetložitá zrazenina. Po odsatí vytvorenej tuhej látky sa filtrát zmieša s 1 ml 1N kyseliny soľnej a za pridávania toluénu sa odparí. Zvyšok sa rozotrie s acetónom, odsaje, premyje dietyléterom a vysuší.

Výťažok: 0,1 g (50 % teoretického výťažku),

R_F -hodnota: 0,35 (obrátená fáza RP 8; metanol/5%-ný roztok kuchynskej soli = 2:1)

$C_{34}H_{47}N_7O_5$ (633,79)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 634

$(M+H+Na)^+$ = 328,5

Příklad 19

2-[4-(*N*-Hydroxyamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Suspensia 0,6 g (1,2 mmol) 2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu v 50 ml etanolu sa zmieša s 0,47 g (7,8 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu a 0,35 g (3,5 mmol) uhličitanu sodného a 17 hodín sa zahrieva pod refluxom. Po ochladení sa zvyšok odfiltruje, filtrát sa odparí a vloží do vody. Po dvojnásobnej extrakcii dichlórmetánom sa spojené organické fázy vysušia a odparia. Surový produkt sa vyčistí na silikagéle, pričom sa eluuje dichlórmetánom/etanolom (19:1 a 7:1). Jednotlivé frakcie sa spoja, odparia, rozotru s diizopropyléterom a vysušia.

Výťažok: 0,025 g (4 % teoretického výťažku),

R_F -hodnota: 0,68 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 4:1)

$C_{27}H_{35}N_7O_4$ (521,62)

Hmotnostné spektrum: $(M-H)^-$ = 520

$(M+Na)^+$ = 544

Príklad 20

2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izopropoxykarbonyl-metyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

a) Etylester kyseliny 4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminooctovej

Pripravený analogicky k príkladu 9a zo 4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-anilínu a etylesteru kyseliny brómoctovej v *N*-etyl-diizopropylamíne.

Výťažok: 78 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,60 (silikagél; etylacetát/petrolejový éter = 1:1)

b) Kyselina 4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminooctová

Pripravená analogicky k príkladu 4 z etylesteru kyseliny 4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminooctovej a sodného lúhu v etanole.

Výťažok: 75 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,15 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

c) 2-[4-(5-Metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-amino-(pyrolidin-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1e/f z 2-(4-metyl-amino-3-aminofenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-pyrolidin-1-yl-propanónu, kyseliny 4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminooctovej a karbonyldiimidazolu v tetrahydrofuráne a následným pôsobením ľadovej kyseliny octovej.

Výťažok: 34 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,10 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

d) 2-[4-(5-Metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izo-propyloxykarbonylmetyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 11 z 2-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu, izopropylesteru kyseliny brómoctovej a uhličitanu draselného v izopropanole/metylénchloride.

Výťažok: 42 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,60 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

e) 2-(4-Amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(izopropoxykarbonyl-metyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol-acetát

Pripravený analogicky k príkladu 1d z 2-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izopropoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu a vodíka/paládia (10 % na aktívnom uhli) v etanole/ladovej kyseline octovej.

Výťažok: 69 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,30 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 7:3)

f) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izopropyl-oxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 17 z 2-(4-amidino-fenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(izopropoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol-acetátu a 4-nitrofenylesteru kyseliny benzoovej v *N*-etyl-diizopropylamíne/-dimetylformamide.

Výťažok: 26 % teoretického výťažku,

R_F-hodnota: 0,50 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

C₃₅H₄₁N₇O₄ (623,75)

Hmotnostné spektrum: (M+Na)⁺ = 646

(M-H)⁻ = 622

Analogicky k príkladu 20 sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*n*-butyloxykarbonyl-metylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

(2) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(2-fenyletyl-oxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

(3) 2-[4-(*N-n*-Hexyloxykarbonylamidino)fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izopropyloxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 40 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{49}N_7O_5$ (647,82)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 648

$(M-H)^-$ = 646

$(M+Na)^+$ = 670

(4) 2-[4-(*N-n*-Oktyloxykarbonylamidino)fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izo-propyloxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 31 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,48 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{53}N_7O_5$ (675,88)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 674

$(M+Na)^+$ = 698

(5) 2-[4-(*N*-(2,2,2-Trichlóretyloxykarbonyl)amidino)fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(izopropyloxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 43 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,50 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9:1)

$C_{31}H_{38}Cl_3N_7O_5$ (695,05)

Hmotnostné spektrum: $(M-H)^-$ = 692/694/696/698 (Cl_3)

(6) 2-[4-(*N*-Fenylkarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*n*-propyl-oxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 79 % teoretického výťažku,

R_F -hodnota: 0,35 (silikagél; etylacetát/etanol = 9:1)

$C_{35}H_{41}N_7O_4$ (623,76)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 624

$(M-H)^-$ = 622

$(M+HCOO)^-$ = 668

(7) 2-[4-(*N*-*n*-Oktyloxykarbonylamidino)-fenylaminometyl]-1-metyl-5-[1-(*n*-propyloxy-karbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Výtěžok: 53 % teoretického výtěžku,

R_f -hodnota: 0,39 (silikagél; etylacetát/etanol = 9:1)

$C_{37}H_{53}N_7O_5$ (675,88)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 676

$(M+Na)^+$ = 698

$(M-H)^-$ = 674

Príklad 21

Hydrochlorid (*R*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamino)-1-(pyrolidino-karbonyl)-etyl]-benzimidazolu

a) Etylester kyseliny 2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej

Zmes 28 g (0,11 mol) kyseliny 2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej v 200 ml 5,6N etanolovom roztoku kyseliny soľnej sa 36 hodín zahrieva pod refluxom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok rozplaví v 300 ml etylacetátu a zmieša sa s 300 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa dvakrát premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a raz vodou, vysuší sa nad síranom sodným a odparí sa.

b) etylester kyseliny (*R*)-(+)-2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej

17,33 g (63,6 mmol) etylesteru kyseliny 2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej sa rozpustí v 247 ml izopropanolu a 207 ml metanolu a zmieša sa s 9,54 g (63,6 mmol) kyseliny (L)-(+)-vínnej. Reakčná zmes sa zahreje na 100 °C, pričom vznikne číry roztok. Tento roztok sa v priebehu 3 hodín ochladí na 27 °C, vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje etanolom a vysuší. Následne sa vytvorená tuhá látka (21,5 g) rozplaví v 400 ml etylacetátu a zmieša sa so 400 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po extrakcii a oddelení fáz sa organická fáza premyje vodou, vysuší a odparí.

Výtěžok: 7,68 g (44,4 % teoretického výtěžku) svetložltého oleja,

$[\alpha]^{20} = +4,38^\circ$ (etylacetát)

HPLC-analýza: ee-hodnota > 98,6 %

c) Kyselina (*R*)-(-)-2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 4 z etylesteru kyseliny (*R*)-(+)-2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej a sodného lúhu v tetrahydrofuráne.

Výťažok: 63 % teoretického výťažku,

$[\alpha]^{20} = -59,6^\circ$ (metanol/voda 1:1)

d) Kyselina (*R*)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 5d z kyseliny (*R*)-(-)-2-amino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej a di-*tert*-butylhydrogenuhličitanu kyseliny pyrouhličitej a trietylamínu v dioxáne.

Výťažok: 100 % teoretického výťažku.

e) Kyselina (*R*)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-2-(4-metylamino-3-nitrofenyl)propiónová

Pripravená analogicky k príkladu 1b z kyseliny (*R*)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-2-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-propiónovej a metylamínu.

Výťažok: 69 % teoretického výťažku.

f) (*R*)-2-(4-Metylamino-3-nitro-fenyl)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-1-pyrolidino-propanón

Pripravený analogicky k príkladu 1c z kyseliny (*R*)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-2-(4-metylamino-3-nitro-fenyl)-propiónovej, pyrolidínu a karbonyldiimidazolu v tetrahydrofuráne.

Výťažok: 96 % teoretického výťažku.

g) (*R*)-2-(4-Metylamino-3-amino-fenyl)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-1-pyrolidino-propanón

Pripravený analogicky k príkladu 1c z (*R*)-2-(4-metylamino-3-nitro-fenyl)-2-*tert*-butyloxykarbonylamino-1-pyrolidino-propanónu a vodíka/paládia na aktívnom uhlí v metanole.

Výtěžok: 99 % teoretického výtěžku.

h) (*R*)-2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-*terc*-butyloxykarbonyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 1c/1f z (*R*)-2-(4-metylamino-3-amino-fenyl)-2-*terc*-butyloxykarbonylamino-1-pyrolidinopropanónu, 4-kyanofenylglycínu, karbo-nyldiimidazolu v tetrahydrofuráne a následným uzavretím kruhov v řadovej kyseline octovej.

Výtěžok: 100 % teoretického výtěžku.

i) (*R*)-2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidinokarbonyl)etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 6i z (*R*)-2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-*terc*-butyloxykarbonylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu a 6N kyseliny soľnej v dioxáne.

Výtěžok: 76 % teoretického výtěžku.

k) (*R*)-2-(4-Kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazol

Pripravený analogicky k príkladu 6k z (*R*)-2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-amino-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu a etylesteru kyseliny jódoctovej/uhličitanu draselného v acetóne.

Výtěžok: 75 % teoretického výtěžku.

l) Hydrochlorid (*R*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 1g z (*R*)-2-(4-kyanofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu a kyseliny soľnej/uhličitanu amónneho v etanole.

Výtěžok: 95 % teoretického výtěžku.

m) Hydrochlorid (*R*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetyl-amino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu

Pripravený analogicky k príkladu 4 z (*R*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(etoxykarbonylmetylamino)-1-(pyrolidinokarbonyl)-etyl]-benzimidazolu a sodného líhu v etanole.

Výťažok: 100 % teoretického výťažku.

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (477,57/550,5)

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+$ = 478

$(M-H+HCl)^-$ = 512/514 (Cl)

$(M-H+2HCl)^-$ = 448/550/552 (Cl₂)

Príklad 22

Suchá ampula so 75 mg účinnej látky na 10 ml

Zloženie:

Účinná látka	75,0 mg
Manitol	50,0 mg
Voda na injekčné účely	ad 10,0 ml

Príprava:

Účinná látka a manitol sa rozpustia vo vode. Po naplnení sa vysuší vymrazovaním. Rozpustenie na roztok, ktorý je hotový na použitie, sa uskutoční vodou na injekčné účely.

Príklad 23

Suchá ampula s 35 mg účinnej látky na 2 ml

Zloženie:

Účinná látka	35,0 mg
Manitol	100,0 mg
Voda na injekčné účely	ad 2,0 ml

Príprava:

Účinná látka a manitol sa rozpustia vo vode. Po naplnení sa vysuší vymrazovaním. Rozpustenie na roztok, ktorý je hotový na použitie, sa uskutoční vodou na injekčné účely.

Príklad 24

Tableta s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

(1)	Účinná látka	50,0 mg
(2)	Mliečny cukor	98,0 mg
(3)	Kukuričný škrob	50,0 mg
(4)	Polyvinylpyrolidón	15,0 mg
(5)	Stearan horečnatý	2,0 mg
		215,0 mg

Príprava:

(1), (2) a (3) sa zmiešajú a granulujú sa vodným roztokom (4). K suchému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa vylisujú tablety, obojstranne rovinné a s obojstrannou fazetou a jednostranným deliacim zárezom.

Priemer tablet: 9 mm.

Príklad 25

Tableta s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

(1)	Účinná látka	350,0 mg
(2)	Mliečny cukor	136,0 mg
(3)	Kukuričný škrob	80,0 mg
(4)	Polyvinylpyrolidón	30,0 mg
(5)	Stearan horečnatý	4,0 mg
		600,0 mg

Príprava:

(1), (2) a (3) sa zmiešajú a granulujú sa vodným roztokom (4). K suchému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa vylisujú tablety, obojstranne rovinné a s obojstrannou fazetou a jednostranným deliacim zárezom.

Priemer tablet: 12 mm.

Príklad 26

Kapsuly s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

(1)	Účinná látka	50,0 mg
(2)	Kukuričný škrob vysušený	58,0 mg
(3)	Mliečny cukor práškový	50,0 mg
(4)	Stearan horečnatý	2,0 mg
		160,0 mg

Príprava:

(1) sa rozotrie s (3). Tento rozotretý materiál sa pridá za intenzívneho miešania k zmesi (2) a (4). Táto prášková zmes sa plní na stroji na plnenie kapsúl do zasúvacích kapsúl z tvrdej želatíny, veľkosť 3.

Príklad 27

Kapsuly s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

(1)	Účinná látka	350,0 mg
(2)	Kukuričný škrob vysušený	46,0 mg
(3)	Mliečny cukor práškový	30,0 mg
(4)	Stearan horečnatý	4,0 mg
		430,0 mg

Príprava:

(1) sa rozotrie s (3). Tento rozotretý materiál sa pridá za intenzívneho miešania k zmesi (2) a (4). Táto prášková zmes sa plní na stroji na plnenie kapsúl do zasúvacích kapsúl z tvrdej želatíny, veľkosť 0.

Príklad 28

Čapíky so 100 mg účinnej látky

1 čapík obsahuje:

Účinná látka	100,0 mg
Polyetylén glykol (mol. hmotnosť 1 500)	600,0 mg
Polyetylén glykol (mol. hmotnosť 6 000)	460,0 mg
Monostearan polyetylénsorbitanu	840,0 mg
	2 000,0 mg

Príprava:

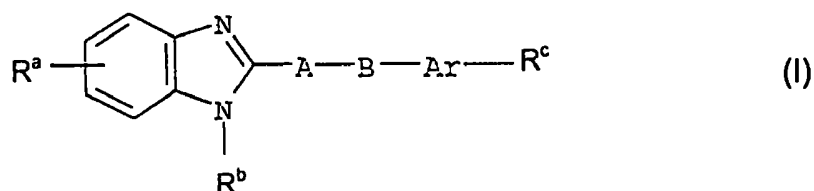
Polyetylén glykol sa spolu s monostearanom polyetylénsorbitanu roztaví. Pri 40 °C sa zomletá účinná látka homogénne disperguje v tavenine. Ochladí sa na 38 °C a vyleje sa do mierne predchladených foriem čapíkov.

26.03.01

- 102 -

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzimidazoly všeobecného vzorca I



v ktorom znamenajú:

Ar fenylénovú alebo naftylénovú skupinu, prípadne substituovanú atómom fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovou, C₁₋₃-alkylovou alebo C₁₋₃-alkoxyskupinou,

prípadne v uhlíkovej kostre C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú tienylénovú, tiazolylénovú, pyridinylénovú, pyrimidinylénovú, pyrazinylénovú alebo pyridazinylenovú skupinu,

A C₁₋₃-alkylénovú skupinu,

B atóm kyslíka alebo síry, metylénovú, karbonylovú, sulfinylovú alebo sulfonylovú skupinu, prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, v ktorej môže byť alkylová časť mono- alebo disubstituovaná karboxyskupinou,

R^a znamená

R¹-CO-C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R¹ znamená

C₁₋₃-alkoxy-, amino-, C₁₋₄-alkylamino- alebo di-(C₁₋₄-alkyl)-aminoskupinu, v ktorej vždy alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

4- až 7-člennú cykloalkylénimino- alebo cykloalkenylénimino-skupinu, ktoré môžu byť substituované jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, pričom alkylsubstituent môže byť súčasne substituovaný hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonyl-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonyl-

amino- alebo 1,3-di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-skupinou,

hydroxyskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkylénimino-skupinu, prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú 5- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, na ktorú je cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový kruh,

morfolino-, piperazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino-, pyrolino-, 3,4-dehydropiperidino- alebo pyrol-1-yl-skupinu,

R²-CX-C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R² znamená

prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú fenylovú, naftylovú alebo monocyklickú 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, pričom 6-členná heteroarylová skupina obsahuje jeden, dva alebo tri atómy dusíka a 5-členná heteroarylová skupina obsahuje prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo síry, alebo prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu a atóm kyslíka alebo síry, alebo jeden alebo dva atómy dusíka a predtým uvedený alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-karboxy-C₁₋₃-alkylaminoskupinou, a

X znamená atóm kyslíka, C₁₋₃-alkylimino-, C₁₋₃-alkoxyimino-, C₁₋₃-alkylhydrazino-, di-(C₁₋₃-alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- alebo C₁₋₃-alkylidénovú skupinu, ktorá vždy v alkylovej alebo alkanoylovej časti alebo v alkylovej a alkanoylovej časti môže byť substituovaná karboxyskupinou,

imidazolovou alebo imidazolónovou skupinou substituovanú C₁₋₃-alkyl- alebo C₃₋₅-cykloalkylovú skupinu, v ktorých

imidazolový kruh môže byť substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, alebo jednou, dvoma alebo tromi C₁₋₃-alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo odlišné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₂₋₄-alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, a

imidazolónový kruh môže byť substituovaný C_{1-3} -alkylskupinou, pričom alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminoskupinou, a

naviac na predtým uvedený imidazolový a imidazolónový kruh môže byť cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový alebo pyridínový kruh, imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne jeden alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou,

C_{1-4} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná

C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, $HOOC$ - C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylskupinou a

prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanou izoxazolidinylkarbonyl-skupinou, pyrolinokarbonyl-, 3,4-dehydro-piperidinokarbonyl-, pyrol-1-yl-karbonyl- karboxy-, aminokarbonyl-, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo 4- až 7-člennou cykloalkyléniminokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách môže byť cykloalkyléniminová časť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami a súčasne môže byť alkylová časť alebo alkylový substituent predtým uvedených C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-karbonyl- alebo cykloalkyléniminokarbonylových skupín substituovaný karboxyskupinou a zvyšné atómy vodíka C_{1-4} -alkylskupiny môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru, v ktorých

R^3 znamená atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylskupinu a

R^4 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú prípadne karboxy-, C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^1 znamená väzbu uhlík-uhlík, atóm kyslíka, sulfenylovú, sulfinylovú, sulfonylovú, -NH-, -NH-CO- alebo -NH-CO-NH-skupinu a

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík alebo karbonylovú, sulfonylovú, imino- alebo -NH-CO-skupinu, pričom karbonylová skupina -NH-CO-skupiny je viazaná s atómom dusíka R^3NR^4 -skupiny a iminoskupiny, ktoré sa vyskytujú v definícii zvyškov Y^1 a Y^2 , môžu byť vždy navyše substituované C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou,

R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylskupinou, v ktorých

R^5 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl-, C_{5-7} -cykloalkyl-, fenyلكarbonyl-, fenylsulfonyl- alebo pyridinylovú skupinu a

R^6 znamená C_{1-3} -alkyl-, karboxy- C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl-karbonyl-skupinu,

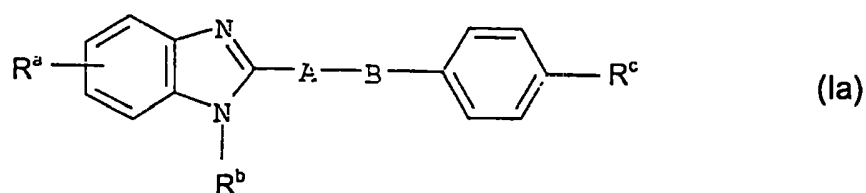
C_{1-3} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná C_{2-4} -alkanoyl- alebo C_{5-7} -cykloalkanoylskupinou a C_{1-3} -alkylskupinou, substituovanou atómom chlóru, brómu alebo jódu,

R^b znamená atóm vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupinu a

R^c znamená kyanoskupinu alebo prípadne jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry, ich zmesi, ich prekurzory, ich deriváty, ktoré na mieste karboxyskupiny obsahujú pri fyziologických podmienkach záporne nabitú skupinu, a ich soli.

2. Benzimidazoly všeobecného vzorca Ia



v ktorom

A znamená C_{1-3} -alkylénovú skupinu,

B atóm kyslíka alebo síry, metylénovú, karbonylovú, sulfinylovú alebo sulfonylovú skupinu, prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, v ktorej alkylová časť môže byť mono- alebo disubstituovaná karboxyskupinou,

R^a znamená

R¹-CO-C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R¹ znamená

C₁₋₃-alkoxy-, amino-, C₁₋₄-alkylamino- alebo di-(C₁₋₄-alkyl)-aminoskupinu, v ktorej vždy alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

4- až 7-člennú cykloalkylénimino- alebo cykloalkenyléniminoskupinu, ktoré môžu byť substituované jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, pričom jeden alkylsubstituent môže byť súčasne substituovaný hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonyl-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)aminokarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)aminokarbonyl-amino- alebo 1,3-di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-skupinou,

hydroxyskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkylénimino-skupinu,

prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú 5- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, na ktorú je cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový kruh,

morfolino-, piperazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino-, pyrolino-, 3,4-dehydro-piperidino- alebo pyrol-1-yl-skupinu,

R²-CX-C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R² znamená prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú fenylovú, naftyllovú alebo monocyklickú 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, pričom 6-členná heteroarylová skupina obsahuje jeden, dva alebo tri atómy dusíka a 5-členná heteroarylová skupina obsahuje prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo síry, alebo prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu a atóm kyslíka alebo síry, alebo jeden alebo dva atómy dusíka a predtým uvedený alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-karboxy-C₁₋₃-alkylaminoskupinou, a

X znamená atóm kyslíka, C₁₋₃-alkylimino-, C₁₋₃-alkoxyimino-, C₁₋₃-alkylhydrazino-, di-(C₁₋₃-alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- alebo C₁₋₃-alkylidénovú skupinu, ktorá vždy v alkylovej alebo

alkanoylovej časti alebo v alkylovej a alkanoylovej časti môže byť substituovaná karboxyskupinou,

imidazolovou alebo imidazolónovou skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylovú skupinu, v ktorých

- imidazolový kruh môže byť substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C_{1-3} -alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo odlišné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminoskupinou, a

- imidazolónový kruh môže byť substituovaný C_{1-3} -alkylskupinou, pričom alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou, a

naviac na predtým uvedené imidazolový a imidazolónový kruh môže byť cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový alebo pyridínový kruh, imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne jeden alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou,

C_{1-4} -alkylskupinu, ktorá

je substituovaná C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, $HOOC$ - C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl-, tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylskupinou a

- prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanou izoxazolidín-1-ylkarbonyl-skupinou, pyrolinokarbonyl-, 2,3-dehydro-piperidinokarbonyl-, pyrol-1-yl-karbonyl-, karboxy-, aminokarbonyl-, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo 4- až 7-člennou cykloalkyléniminokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách môže byť cykloalkyléniminová časť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami a súčasne môže byť alkylová časť alebo alkylsubstituent predtým uvedených C_{1-3} -alkylaminokarbonyl-, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl- alebo cykloalkyléniminokarbonylových skupín substituovaný karboxyskupinou a zvyšné atómy vodíka C_{1-4} -alkylskupiny môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru, v ktorých

R^3 znamená atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylskupinu a

R^4 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^1 - C_{1-3} -alkyl- Y^2 -, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú prípadne karboxy-, C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^1 znamená väzbu uhlík-uhlík, atóm kyslíka, sulfenyl-, sulfinyl-, sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- alebo -NH-CO-NH-skupinu a

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík alebo karbonyl-, sulfonyl-, imino- alebo -NH-CO-skupinu, pričom karbonylová skupina -NH-CO-skupiny je viazaná s atómom dusíka R^3NR^4 -skupiny a v definícii zvyškov Y^1 a Y^2 sa vyskytujúce iminoskupiny môžu byť vždy navyše substituované C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou, R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylskupinu, v ktorých

R^5 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl-, C_{5-7} -cykloalkyl-, fenyلكarbonyl-, fenylyl-sulfonyl- alebo pyridinylovú skupinu a

R^6 znamená C_{1-3} -alkyl-, karboxy- C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl-karbonyl-skupinu,

C_{1-3} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná C_{2-4} -alkanoyl- alebo C_{5-7} -cyklo-alkanoyl-skupinou a C_{1-3} -alkylskupinou, substituovanou atómom chlóru, brómu alebo jódu,

R^b znamená atóm vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupinu a

R^c znamená kyanoskupinu alebo amidinoskupinu, ktorá môže byť substituovaná hydroxyskupinou, jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, jednou alebo dvoma C_{1-8} -alkoxykarbonylskupinami,

pričom pri definícii predtým uvedených zvyškov spomenuté karboxy-, amino- a iminoskupiny môžu okrem toho byť substituované *in vivo* odštiepiteľným zvyškom, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

3. Benzimidazoly všeobecného vzorca Ia podľa nároku 2, v ktorom

A znamená C_{1-3} -alkylénovú skupinu,

B atóm kyslíka, metylénovú, imino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-iminoskupinu, v ktorej alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

R^a znamená

v polohe 1 R¹-CO- zvyškom substituovaných C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R¹ znamená

C₁₋₃-alkoxy-, amino-, C₁₋₄-alkylamino- alebo di-(C₁₋₄-alkyl)-aminoskupinu, v ktorej vždy alkylová časť môže byť substituovaná karboxyskupinou,

4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, ktorá môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, pričom jeden alkylsubstituent môže byť súčasne substituovaný hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-N-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonyl-, karboxy-C₁₋₃-alkylaminokarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-karbonylamino- alebo 1,3-di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(karboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylamino-skupinou,

prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovaných 5- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, na ktorú je cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový kruh,

morfolino-, piperazino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino-, pyrolino-, 3,4-dehydro-piperidino- alebo pyrol-1-yl-skupinu,

v polohe 1 R²-CX- zvyškom substituovaných C₃₋₅-cykloalkylskupinu, v ktorej

R² znamená prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovaných fenylovú, naftylovú alebo monocyklickú 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, pričom 6-členná heteroarylová skupina obsahuje jeden, dva alebo tri atómy dusíka a 5-členná heteroarylová skupina obsahuje prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo síry alebo prípadne C₁₋₃-alkylskupinou substituovanú iminoskupinu a atóm kyslíka alebo síry alebo jeden alebo dva atómy dusíka a predtým uvedený alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxy-, karboxy-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-karboxy-C₁₋₃-alkylaminoskupinou, a

X znamená atóm kyslíka, C₁₋₃-alkylimino-, C₁₋₃-alkoxyimino- alebo C₁₋₃-alkylidénovú skupinu, ktorá vždy v alkylovej alebo alkoxy-časti môže byť substituovaná karboxyskupinou,

v polohe 1 imidazolovou alebo imidazolónovou skupinou substituovanú C₁₋₃-alkylskupinu, v ktorých

imidazolový kruh môže byť substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C₁₋₃-alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo odlišné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₂₋₄-alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, a

imidazolónový kruh môže byť substituovaný C₁₋₃-alkylskupinou, pričom alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₂₋₄-alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)aminoskupinou, a

naviac na predtým uvedené imidazolový a imidazolónový kruh môže byť cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový alebo pyridínový kruh, imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami, pričom súčasne jeden alkylsubstituent môže byť substituovaný karboxyskupinou,

C₁₋₄-alkylskupinu, ktorá je v polohe 1 substituovaná

R³NR⁴- alebo R³NR⁴-C₁₋₃-alkylskupinou a

pyrolinokarbonyl-, 2,3-dehydro-piperidinokarbonyl-, imidazol-1-yl-karbonyl-, karboxy-, aminokarbonyl-, C₁₋₃-alkylaminokarbonyl-, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonyl-, izoxazolidín-1-yl-karbonyl- alebo 4- až 7-člennou cykloalkyléniminokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách môže byť cykloalkyléniminová časť substituovaná jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylskupinami a súčasne môže byť vždy jedna alkylová časť alebo alkylový substituent predtým uvedených C₁₋₃-alkylaminokarbonyl-, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-karbonyl- alebo cykloalkylén-imino-karbonylových skupín substituovaný karboxyskupinou a zvyšné atómy vodíka C₁₋₄-alkylskupiny môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru, v ktorých

R³ znamená atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C₁₋₃-alkylskupinu a

R⁴ znamená atóm vodíka, C₁₋₃-alkyl-Y²- alebo karboxy-C₁₋₃-alkyl-Y²-skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú prípadne v polohe 1 karboxy-, C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú 4-až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík alebo karbonyl-, imino- alebo -NH-CO-skupinu, pričom karbonylová skupina -NH-CO-skupiny je viazaná s atómom dusíka R^3NR^4 -skupiny a v definícii zvyšku Y^2 sa vyskytujúca iminoskupina môže byť navyše substituovaná C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinou, v polohe 1 R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-3} -alkyl- alebo C_{3-5} -cykloalkylskupinou, v ktorých

R^5 znamená atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl-, C_{5-7} -cykloalkyl-, fenyلكarbonyl-, fenylsulfonyl- alebo pyridinylovú skupinu a

R^6 znamená C_{1-3} -alkyl-, karboxy- C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl-karbonyl-skupinu,

C_{1-3} -alkylskupinu, ktorá je substituovaná C_{2-4} -alkanoyl- alebo C_{5-7} -cykloalkanoylskupinou a C_{1-3} -alkylskupinou, substituovanou atómom chlóru, brómu alebo jódu,

R^b znamená C_{1-3} -alkylskupinu a

R^c znamená prípadne 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl-, C_{1-8} -alkoxykarbonyl-, acetoxymetyloxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl- alebo benzoylskupinou substituovanú amidinoskupinu, pričom benzoylvá časť môže byť mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1-3} -alkyl- alebo C_{1-3} -alkoxyskupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rozličné,

ich C_{1-3} -alkanolestery, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

4. Benzimidazoly všeobecného vzorca Ia podľa nároku 2, v ktorom

A znamená metylénovú skupinu,

B atóm kyslíka alebo iminoskupinu,

R^a znamená

v polohe 1 R^1 -CO- zvyškom substituovanú cyklopropylovú skupinu, v ktorej

R^1 znamená prípadne metylovou alebo etylovou skupinou substituovanú pyrrolidino- alebo piperidinoskupinu, v ktorých vždy metylová alebo etylová časť

môže byť substituovaná karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino- alebo N -(C_{1-3} -alkyl)-karboxy- C_{1-3} -alkylaminoskupinou,

v polohe 1 R^2 -CX- zvyškom substituovaných cyklopropylskupinu, v ktorej

R^2 znamená prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú fenylovú, pyridylovú alebo pyrazolylovú skupinu a

X atóm kyslíka, C_{1-3} -alkoxyimino- alebo C_{1-3} -alkylidénovú skupinu, ktorá je vždy v alkylovej alebo alkoxy-časti substituovaná karboxyskupinou,

v polohe 1 imidazolovou skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylskupinu, v ktorej môže byť imidazolový kruh substituovaný fenylovou alebo karboxyskupinou a jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami alebo jednou, dvoma alebo tromi C_{1-3} -alkylskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rozličné a jeden z predtým uvedených alkylsubstituentov môže byť súčasne substituovaný karboxyskupinou alebo v polohe 2 alebo 3 amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -alkylamino-, N -(C_{2-4} -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminoskupinou, pričom navyše môže byť na predtým uvedené imidazolové kruhy cez dva susediace atómy uhlíka nakondenzovaný fenylový alebo pyridínový kruh,

v polohe 1 benzimidazolón-1-yl-skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylskupinu, pričom imidazolónový kruh môže byť substituovaný prípadne karboxyskupinou substituovanou metylovou alebo etylovou skupinou,

metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná v polohe 1

R^3NR^4 - alebo R^3NR^4 - C_{1-3} -alkylovou skupinou a

di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, izoxazolidín-1-yl-karbonylovou skupinou, prípadne C_{1-3} -alkylovou skupinou substituovanou pyrrolidinokarbonylovou alebo piperidinokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách vždy alkylová časť alebo alkylový substituent môže byť substituovaný karboxyskupinou, v ktorých predstavujú

R^3 atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylovú skupinu a

R^4 atóm vodíka, C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu alebo

R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka prípadne karboxyskupinou substituovanú 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, v ktorých

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík, karbonylovú skupinu alebo prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu,
v polohe 1 R^5NR^6 -skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylovú skupinu, v ktorej predstavujú

- R^5 pyridinylovú, fenyلكarbonylovú alebo fenylsulfonylovú skupinu a

- R^6 C_{1-3} -alkyl- alebo karboxy- C_{1-3} -alkylskupinu,

- v polohe 3 atómom chlóru substituovanú *n*-propylskupinu, ktorá je v polohe 1 substituovaná cyklopentylkarbonylovou skupinou,

- v polohe 1 cyklopentylaminoskupinou substituovanú cyklopropylskupinu, ktorá je na atóme dusíka substituovaná karboxy- C_{1-3} -alkylkarbonylovou skupinou,

R^b znamená metylovú skupinu a

R^c prípadne C_{1-8} -alkoxykarbonyl-, acetoxymetyloxykarbonyl-, 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl- alebo benzoylskupinou substituovanú amidinoskupinu,

ich C_{1-3} -alkanolestery, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

5. Benzimidazoly všeobecného vzorca Ia podľa nároku 2, v ktorom

A znamená metylénovú skupinu,

B iminoskupinu,

R^a znamená

v polohe 1 R^1 -CO- zvyškom substituovanú cyklopropylovú skupinu, v ktorej

- R^1 znamená prípadne metylovou alebo etylovou skupinou substituovanú pyrolidino- alebo piperidinoskupinu, v ktorých vždy metylová alebo etylová časť môže byť substituovaná karboxy-, karboxy- C_{1-3} -alkoxy-, karboxy- C_{1-3} -alkylamino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-karboxy- C_{1-3} -alkylaminoskupinou,

- v polohe 1 R^2 -CX- zvyškom substituovanú cyklopropylskupinu, v ktorej

R^2 znamená prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú fenylovú, pyridylovú alebo pyrazolylovú skupinu a

X atóm kyslíka, C_{1-3} -alkoxyimino- alebo C_{1-3} -alkylidénovú skupinu, ktorá je vždy v alkylovej alebo alkoxy-časti substituovaná karboxyskupinou,

v polohe 1 imidazolovou skupinou substituovanú C_{1-2} -alkylskupinu, v ktorej môže byť imidazolový kruh substituovaný 1 až 3 metylovými skupinami, alebo je

substituovaný dvoma metylovými skupinami a jednou etylovou skupinou, pričom navyše môže byť jeden z predtým uvedeného metylového alebo etylového substituenta súčasne substituovaný karboxyskupinou,

metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná v polohe 1

R^3NR^4 - alebo $R^3NR^4-CH_2$ - skupinou a

di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, prípadne C_{1-3} -alkylovou skupinou substituovanou pyrrolidinokarbonylovou alebo piperidinokarbonylovou skupinou, pričom pri predtým uvedených skupinách vždy alkylová časť alebo alkylový substituent môžu byť substituované karboxyskupinou, v ktorých predstavujú

R^3 atóm vodíka alebo prípadne karboxyskupinou substituovanú C_{1-3} -alkylovú skupinu a

R^4 C_{1-3} -alkyl- Y^2 - alebo karboxy- C_{1-3} -alkyl- Y^2 -skupinu, v ktorých

Y^2 znamená väzbu uhlík-dusík, karbonylovú skupinu alebo prípadne C_{1-3} -alkylskupinou substituovanú iminoskupinu,

R^b znamená metylovú skupinu a

R^c prípadne C_{1-8} -alkoxykarbonyl-, acetoxymetyloxykarbonyl-, 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl-, benzyloxykarbonyl- alebo benzoylskupinou substituovanú amidinskupinu,

ich C_{1-3} -alkanolestery, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

6. Benzimidazoly všeobecného vzorca I podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 5, v ktorých zvyšok R^a je v polohe 5, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

7. Nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ia:

- (a) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)cyklopropyl]-benzimidazol,
- (b) (*E/Z*)-2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[(pyridín-2-yl)-(karboxymetyloxyimino)metylén]cyklopropyl]-benzimidazol,
- (c) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(2-karboxyetylamo)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol,
- (d) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-[2-(2-karboxyetyl)-pyrolidín-1-yl-karbonyl]cyklopropyl]-benzimidazol,

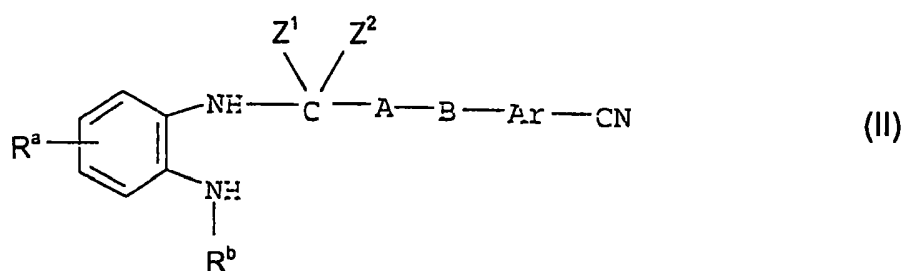
- (e) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[2-(2-karboxyetyl)-4,5-dimetyl-imidazol-1-yl-metyl]-benzimidazol,
- (f) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamo)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol a
- (g) 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(*N*-metylkarboxymetylkarbonylaminometyl)-1-metyl-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol,
- ako aj ich C₁₋₃-alkanolestery, ich *N*-(C₁₋₈-alkoxykarbonyl)-, *N*-benzyloxykarbonyl- a *N*-benzoylamidíny, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

8. 2-(4-amidinofenylaminometyl)-1-metyl-5-[1-(karboxymetylamo)-1-(pyrolidín-1-yl-karbonyl)-etyl]-benzimidazol, jeho C₁₋₃-alkanolestery a ich *N*-(C₁₋₈-alkoxykarbonyl)-, *N*-benzyloxykarbonyl- a *N*-benzoylamidíny, ich tautoméry, stereoizoméry a soli.

9. Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín podľa nárokov 1 až 8, v ktorých R^c znamená jednu z amidinoskupín, ktoré sú uvedené v nárokoch 1 až 8.

10. Spôsob prípravy benzimidazolov podľa nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

a) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená kyanoskupinu sa prípadne v reakčnej zmesi vytvorená zlúčenina všeobecného vzorca II



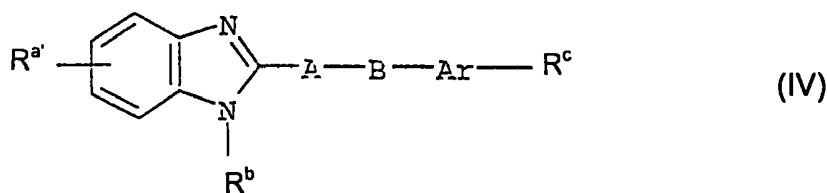
v ktorom

R^a, R^b, Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8,

Z^1 a Z^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozličné, znamenajú prípadne alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka substituované amino-, hydroxy- alebo merkaptoskupiny, alebo

Z^1 a Z^2 spoločne znamenajú atóm kyslíka alebo síry, prípadne alkylskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka substituovanú iminoskupinu, alkyléndioxy- alebo alkylénditio- skupinu vždy s 2 alebo 3 atómami uhlíka, cyklizuje alebo

b) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^a znamená R^2 -CX'-C₃₋₅-cykloalkylénovú skupinu, v ktorej je R^2 určený v nárokoch 1 až 8 a X' znamená jeden z iminozvyškov, uvedených v nárokoch 1 až 8 pre X, sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom

R^b , R^c , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8 a

R^a znamená R^2 -CO-C₃₋₅-cykloalkylénovú skupinu, pričom

R^2 je určené v nárokoch 1 až 8,

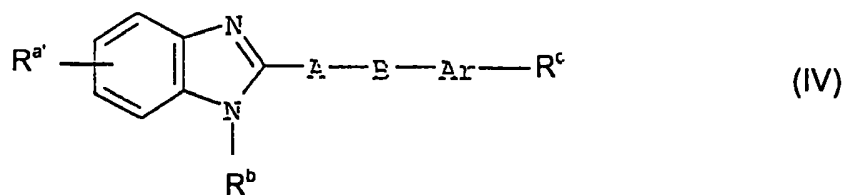
nechá zreagovať s amínom všeobecného vzorca



v ktorom

X' znamená jeden z iminozvyškov, uvedených v nárokoch 1 až 8 pre X, alebo

c) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^a znamená R^2 -CX''-C₃₋₅-cykloalkylénovú skupinu, v ktorej R^2 je určený v nárokoch 1 až 8 a X'' znamená jeden z alkylidénových zvyškov, spomenutých v nárokoch 1 až 8 pre X, sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom

R^b , R^c , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8 a

R^a znamená R^2 -CO- C_{3-5} -cykloalkylénovú skupinu, pričom

R^2 je určený v nárokoch 1 až 8,

nechá zreagovať s fosfónom všeobecného vzorca

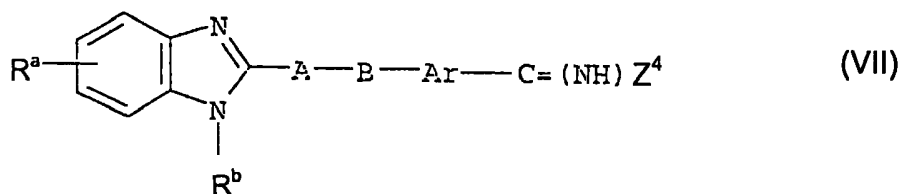


v ktorom

X'' znamená jeden z alkylidénových zvyškov, uvedených v nárokoch 1 až 8 pre X, a

Z_3 znamená trifenylfosfono- alebo di-(C_{1-3} -alkoxy)fosfonoskupinu, alebo

d) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená amidinoskupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, sa prípadne v reakčnej zmesi vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca VII



v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8 a

Z^4 znamená alkoxy-, aralkoxy-, alkyltio- alebo aralkyltioskupinu,

nechá zreagovať s amínom všeobecného vzorca

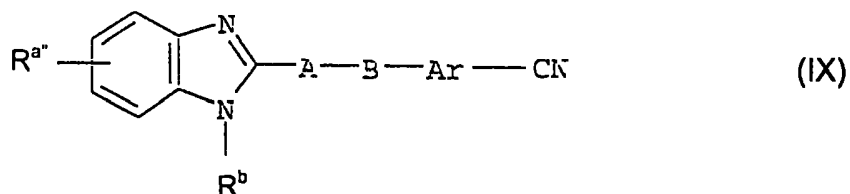


v ktorom

R^7 a R^8 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozličné, znamenajú vždy atóm vodíka alebo C_{1-3} -alkylskupinu,

alebo s jeho soľami, alebo

e) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^a znamená imidazolidín-2,4-dión-5-yl-skupinu, ktorá môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami, pričom súčasne môže byť alkylsubstituent substituovaný karboxy- alebo C_{1-3} -alkoxykarbonylskupinou sa prípadne v reakčnej zmesi vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca IX

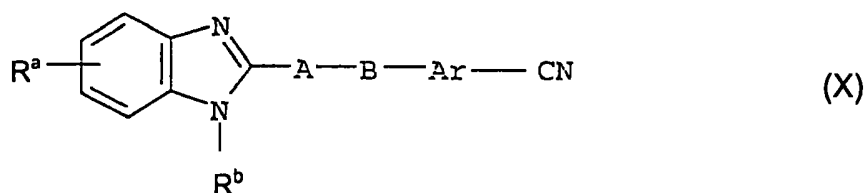


v ktorom

R^b , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8 a

$R^{a''}$ znamená aminokarbonylaminoskupinu, ktorá je v polohe 3 substituovaná C_{1-3} -alkoxykarbonyl- C_{1-3} -alkylskupinou, scyklizuje alebo

f) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená hydroxy-amidinoskupinu, sa nitril všeobecného vzorca X

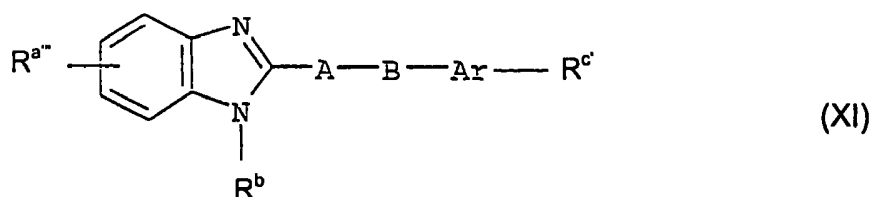


v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8,

nechá zreagovať s hydroxylamínom alebo jeho soľami, alebo

g) na prípravu benzimidazolov všeobecného vzorca I, v ktorom R^a obsahuje karboxyskupinu a R^c je definovaný ako v nárokoch 1 až 8, alebo R^a je definovaný ako v nárokoch 1 až 8 a R^c znamená prípadne hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu, sa zlúčenina všeobecného vzorca XI

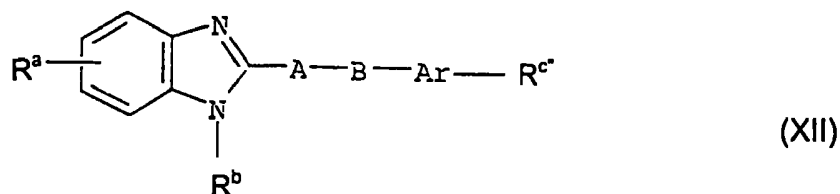


v ktorom

R^b , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8 a

$R^{a'''}$ a R^c majú významy, uvedené pre R^a a R^c v nárokoch 1 až 8, s tou podmienkou, že R^a obsahuje skupinu, ktorá sa dá hydrolýzou, pôsobením kyseliny alebo zásady, termolýzou alebo hydrogenolýzou previesť na karboxyskupinu, a R^c je určené v nárokoch 1 až 8, alebo R^c znamená skupinu, ktorá sa dá hydrolýzou, pôsobením kyseliny alebo zásady, termolýzou alebo hydrogenolýzou premeniť na prípadne hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu, a R^a je určený v nárokoch 1 až 8, pomocou hydrolýzy, pôsobenia kyseliny alebo zásady, termolýzy alebo hydrogenolýzy prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R^a obsahuje karboxyskupinu a R^c je určené v nárokoch 1 až 8, alebo R^a je určené v nárokoch 1 až 8 a R^c znamená prípadne hydroxyskupinou alebo jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylskupinami substituovanú amidinoskupinu, alebo

h) na prípravu benzimidazolu všeobecného vzorca I, v ktorom R^c je amidinoskupina, ktorá je substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-8} -alkoxykarbonylovými skupinami alebo *in vivo* odštiepiteľným zvyškom, sa zlúčenina všeobecného vzorca XII



v ktorom

R^a , R^b , Ar, A a B sú určené v nárokoch 1 až 8 a

R^c znamená amidinoskupinu,

nechá zreagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca



v ktorom

R^9 znamená C_{1-8} -alkoxykarbonylovú skupinu alebo acylový zvyšok jedného z *in vivo* odštiepiteľných zvyškov, spomenutých v úvode, a

Z^5 znamená nukleofilnú odstupujúcu skupinu, a

prípadne sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje (R^3NR^4) - C_{1-3} -alkylskupinu, v ktorej prinajmenšom jeden zo zvyškov R^3 alebo R^4 znamená atóm vodíka, následne premení zodpovedajúcim izokyanatanom alebo karbamoylhalogenidom na zodpovedajúcu zlúčeninu močoviny všeobecného vzorca I, a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje NH_2 - C_{1-3} -alkylskupinu, následne premení zodpovedajúcim esterom kyseliny akrylovej na zodpovedajúcu 2-(C_{1-3} -alkoxykarbonyl)-etyl-zlúčeninu všeobecného vzorca I, a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá obsahuje (R^3NR^4) - C_{1-3} -alkylskupinu, v ktorej R^3 a R^4 každý predstavujú atóm vodíka, premení zodpovedajúcim dihalogénalkánom na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 a R^4 spoločne s medzi nimi ležiacim atómom dusíka predstavujú zodpovedajúcu 4- až 7-člennú cykloalkyléniminoskupinu, a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej R^c znamená amidinoskupinu, premení derivátom kyseliny halogénocetovej, ako aj následnou

hydrolyzou a dekarboxyláciou na zodpovedajúcu amidinozlúčeninu, substituovanú jednou alebo dvoma metylskupinami, a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorom R^c znamená hydroxyamidinoskupinu, premení katalytickou hydrogenáciou na zodpovedajúcu amidinozlúčeninu a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorej R^a znamená karboxyskupinu, premení pomocou esterifikácie na zodpovedajúci ester, a/alebo

sa chrániaca skupina, použitá počas týchto reakcií na ochranu reaktívnych skupín, odštiepi, a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I rozdelí na jej stereoizoméry, a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I premení na jej soli, najmä na farmaceutické použitie na jej fyziologicky prijateľné soli s anorganickou alebo organickou kyselinou alebo zásadou.

11. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje benzimidazol podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 8, v ktorom R^c znamená jednu z amidinoskupín uvedenú v nárokoch 1 až 8, alebo soľ podľa nároku 9, popri jednej alebo viacerých inertných nosných látkach a/alebo zriedňovacích prostriedkoch.

12. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že benzimidazol podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 8, v ktorej R^c znamená jednu z amidinoskupín, uvedených v nárokoch 1 až 8, alebo soľ podľa nároku 9 sa nechemickou cestou zapracujú do jednej alebo viacerých inertných nosných látok a/alebo zriedňovacích prostriedkov.

13. Použitie benzimidazolu podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 8, v ktorej R^c znamená jednu z amidinoskupín podľa nárokov 1 až 8, alebo soli podľa nároku 9 na výrobu lieku s účinkom predĺženia trombínovej doby, inhibičným účinkom na trombín a inhibičným účinkom na príbuzné serínové proteázy.