

1) C07D 277/64

EESTI  
PATENDI- JA AAMATUKOGU

EE 199900359 A

(19)



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) EE 199900359 A

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 277/64  
A61K 31/425  
C07D 235/14  
C07D 409/06  
C07D 209/14  
C07D 495/04

## (12) PATENDITAOTLUS

(21) Patenditaotluse number: P 199900359

(22) Patenditaotluse  
esitamise kuupäev: 18.08.1999(86) Rahvusvahelise  
patenditaotluse number: PCT/EP98/00865(86) Rahvusvahelise patendi-  
taotluse esitamise kuupäev: 16.02.1998(43) Patenditaotluse  
avaldamise kuupäev: 15.02.2000(30) Prioriteediandmed: 18.02.1997  
DE 19706229.6  
24.11.1997  
DE 19751939.3

(71) Patenditaotleja:

Boehringer Ingelheim Pharma KG  
Bingerstrasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Leiutise autorid:

Norbert Huel  
Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen, DE  
Uwe Ries  
Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach, DE  
Henning Priepke  
Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen, DE  
Wolfgang Wienen  
Kirschenweg 27, D-88400 Biberach, DE  
Jean Marie Stassen  
Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen, DE

(74) Patendivolinik:

Raivo Matsoo  
OÜ RM Hirvela, Saku 15, 11314 Tallinn, EE

## (54) Diasendatud bitsüklilised heterotsükliid, nende valmistamine ja kasutamine ravimitena

(57) Leiutis käsitleb diasendatud bitsüklilisi heterotsükleid üldvalemiga: Ra-A-Het-B-Ar-E, (I) kus A, B, Ar, Het ja Ra omavad nõuduspunktis I toodud tähendust. Leiutis käsitleb ka nende tautomeere, stereoisomeere, nende segusid ja nende sooli, millel on väärtuslikke omadusi. Ülaltoodud ühendid üldvalemiga I, milles E on tsüanorühm, kujutavad endast väärtuslikke vahetprodukte ülejäänud üldvalemiga I ühendite valmistamiseks. Lisaks ilmuvad ühendid üldvalemiga I, milles E on R<sub>6</sub>NH-C(=NH)-rühma, väärtuslikke farmakoloogilisi omadusi, eelkõige trombiini pärssivat ning trombiiniaega pikendavat toimet.

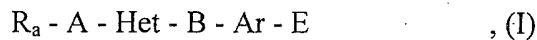
(57) The invention relates to new disubstituted bicyclic heterocycles of the general formula (I): Ra-A-Het-B-Ar-E, in which A, B, Ar, Het and Ra are defined as in claim 1. The invention also relates to their tautomers, their stereoisomers, their mixtures, and their salts, which have valuable properties. The compounds of the above general formula (I), in which E is a cyano group, thus represent valuable intermediate products for the production of the other compounds of the general formula (I). Furthermore, the compounds of the above general formula (I), in which E stands for a R<sub>6</sub>NH-C(=NH)-group, have valuable pharmacological properties, in particular in inhibiting thrombin and prolonging thrombin time.

EE 199900359 A

DIASENDATUD BITSÜKLILISED HETEROTSÜKLID,  
NENDE VALMISTAMINE JA KASUTAMINE RAVIMITENA

Käesolev leiutis käsitleb diasendatud bitsüklilisi heterotsükleid üldvalemiga

5



nende tautomeere, nende stereoisomeere, nende segusid ja nende sooli, iseäranis anorgaaniliste või orgaaniliste hapetega või alustega saadavaid füsioloogiliselt sobivaid sooli, millel on väärtuslikke omadusi.

10

Ülaltoodud ühendid üldvalemiga I, milledes E on tsüanorühm, kujutavad endast väärtuslikke vaheprodukte ülejäänud üldvalemiga I ühendite valmistamiseks, ning ülaltoodud üldvalemiga I ühendid, milles E on  $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -rühma, samuti nende tautomeerid ja nende stereoisomeerid ilmutavad väärtuslikke farmakoloogilisi omadusi, eelkõige trombiini pärssivat ning trombiiniaega pikendavat toimet.

15

Käesoleva leiutise objektideks on seega uued ühendid ülaltoodud üldvalemiga I, samuti nende valmistamine, farmakoloogiliselt toimivaid ühendeid sisaldavad ravimid ja nende kasutamine.

20

Ülalmainitud üldvalemis tähendavad

A on jäägi Het benso-, pürido-, pürimido-, pürasino-, püridasino- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

25

B on etüleenrühm, kus jäägiga Het või Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliaatomiga, sulfiinüül-, sulfonüül-, karbonüül- või  $-\text{NR}_1$ -rühmaga, kus

30

$R_1$  on vesinikuaatom või  $C_{1-6}$ -alküülrühm,

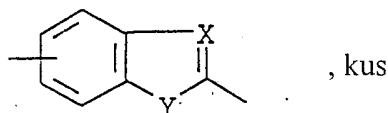
E on tsüano- või  $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -rühm, milles

$R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühm või *in vivo* eemaldatav jääk,

Ar on fluori-, kloori- või broomiaatomiga, trifluorometüül-,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüleen- või naftüleenrühm,

süsinikuaheles vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud tienüleen-, tiasolüleen-, püridinüleen-, pürimidinüleen-, pürasiinüleen- või püridasinüleenrühm,

10 Het on bitsükiline heterotsükkel valemiga



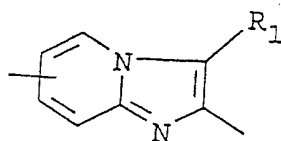
X on lämmastikuaatom ja

Y on hapniku- või väevliaatom või vastaval juhul  $C_{1-6}$ -alküül- või  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom, kusjuures lisaks üks või kaks mitte nurga all olevat metiinrühma eelpool mainitud bitsükliise heterotsükli fenüülosas võivad igaüks olla asendatud lämmastikuaatomiga,

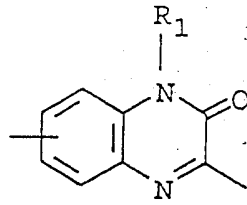
või X on vastaval juhul jäägiga  $R_1$  asendatud metiinrühm, kusjuures  $R_1$  omab eespool defineeritud tähendust, ja

Y on vastaval juhul  $C_{1-6}$ -alküül- või  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom.

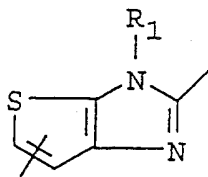
25 või Het on rühm valemiga



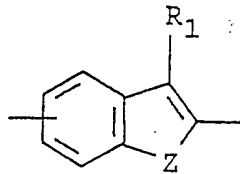
5



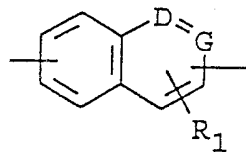
10



15



20



või

25

$R_1$  omab eelpool mainitud tähendust,

Z on hapniku- või väevliaatom,

30

üks jääkidest D või G on lämmastikuaatom ja teine jääkidest D või G on metiinrühm,

ja  $R_a$  on  $C_{1-6}$ -alküülrühm, vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm, kusjuures  $C_{1-3}$ -alküülrühm võib olla lisaks asendatud karboksüülrühmaga või *in-vivo* karboksüülrühmaks üleviidava rühmaga,

kus

või  $R_2NR_3$ -rühm, kus

$R_2$  on  $C_{1-4}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-,  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüülaminokarbonüül-,  
5 fenüülsulfonüülaminokarbonüül-, trifluorosulfonüülamino-, trifluorosulfonüülaminokarbonüül- või 1*H*-tetrasoolüülrühmaga,

hüdrosüül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksü-, karboksüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülaminorühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -alküülrühm, kusjuures eelmainitud rühmades lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom ei või olla asendatud, või

$C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud piperidinüülrühm ja

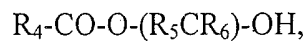
15  $R_3$  on vesinikuaatom,  $C_{1-6}$ -alküülrühm, vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm,  $C_{3-6}$ -alkenüül- või  $C_{3-6}$ -alkinüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei ole otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori-, kloori- või broomiaatomiga,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga  
20 asendatud fenüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud bensüül-, oksasolüül-, isoksasolüül-, tiasolüül-, isotiasolüül-, pürasolüül-, püridinüül-, pürimidinüül-, pürasinüül-, püridasinüül-, pürrolüül-, tienüül- või imidasolüülrühm või

$R_2$  ja  $R_3$  koos nendevahelise lämmastikuaatomiga on vastaval juhul karboksüül- või  
25  $C_{1-4}$ -alkoksükarbonüülrühmaga asendatud 5- kuni 7-lüliline tsükloalküleenimino-rühm, mille külge võib olla lisaks kondenseeritud fenüültsükkel.

Ülaltoodud ühendid üldvalemiga I, mis sisaldavad *in-vivo* eraldatavat jääki, kujutavad seega endast niinimetatud eelravimeid ning ühendid üldvalemiga I, mis sisaldavad kahte  
30 *in-vivo* eemaldatavat jääki, niinimetatud topelt-eelravimeid.

*In vivo* karboksüülrühmaks üleviidud rühmana tuleb mõista hüdroksümetüülrühma, alkoholiga esterdatud karboksüülrühma, kus alkoholi jäägiks on eelistatult  $C_{1-6}$ -

alkanool, fenüül- $C_{1-3}$ -alkanool,  $C_{3-9}$ -tsükloalkanool, kusjuures  $C_{5-8}$ -tsükloalkanool võib olla lisaks asendatud ühe või kahe  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga,  $C_{5-8}$ -tsükloalkanool, milles metüleenrühm asendis 3 või 4 võib sisaldada hapnikuaatomiga või  $C_{1-3}$ -alküül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alküül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- või  $C_{2-6}$ -alkanoüülrühmaga asendatud iminorühma ja tsükloalkanooljääk võib olla lisaks ühe või kahe  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud,  $C_{4-7}$ -tsükloalkenool,  $C_{3-5}$ -alkenool, fenüül- $C_{3-5}$ -alkenool,  $C_{3-5}$ -alkinool või fenüül- $C_{3-5}$ -alkinool, sel määral, et ükski hapnikuaatomi side ei lähtu süsinikuaatomist, mis on seotud kaksik- või kolmiksidemega,  $C_{3-8}$ -tsükloalküül- $C_{1-3}$ -alkanool, 8 kuni 10 süsinikuaatomiga bitsükloalkanool, mis bitsükloalküülosas võib olla lisaks asendatud ühe või kahe  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga, 1,3-dihüdro-3-okso-1-isobensfuranool või alkohol valemiga



15 milles

$R_4$  on  $C_{1-8}$ -alküül-,  $C_{5-7}$ -tsükloalküül-, fenüül- või fenüül- $C_{1-3}$ -alküülrühm,

$R_5$  on vesinikuaatom,  $C_{1-3}$ -alküül-,  $C_{5-7}$ -tsükloalküül- või fenüülrühm ja

20  $R_6$  on vesinikuaatom või  $C_{1-3}$ -alküülrühm,

või *in vivo* imino- või aminorühmast eemaldatava jäägi all tuleb mõista hüdroksüülrühma, atsüülrühma nagu  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud bensoüül- või püridinoüülrühma, näiteks bensoüül-, p-etüülbensoüül-, p-isopropüülbensoüül- või nikotinoüülrühma, või  $C_{1-16}$ -alkanoüülrühma nagu formüül-, atsetüül-, propionüül-, butanoüül-, pentanoüül- või heksanoüülrühm, allüüloksükarbonüülrühma,  $C_{1-16}$ -alkoksükarbonüülrühma nagu metoksükarbonüül-, etoksükarbonüül-, propoksükarbonüül-, isopropoksükarbonüül-, butoksükarbonüül-, *tert*-butoksükarbonüül-, pentüüloksükarbonüül-, heksüüloksükarbonüül-, oktüüloksükarbonüül-, nonüüloksükarbonüül-, deetsüüloksükarbonüül-, undetsüüloksükarbonüül-, dodetsüüloksükarbonüül- või heksadetsüüloksükarbonüülrühm, fenüül- $C_{1-6}$ -alkoksükarbonüülrühma nagu bensüüloksükarbonüül-, fenüületoksükarbonüül- või fenüülpropoksükarbonüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüül- $C_{2-4}$ -

alkoksükarbonüül-,  $C_{1,3}$ -alkoksü- $C_{2,4}$ -alkoksü- $C_{2,4}$ -alkoksükarbonüül- või  $R_4CO-O-(R_5CR_6)-O-CO$ -rühma, milles  $R_4$  ja  $R_5$  omavad eespool toodud tähendust.

5 Karboksüülrühma eelistatud eelravimijääkideks on sellised  $C_{1,6}$ -alkoksükarbonüül-rühmad nagu metoksükarbonüül-, etoksükarbonüül-, n-propüüloksükarbonüül-, isopropüüloksükarbonüül-, n-butüüloksükarbonüül-, n-pentüüloksükarbonüül-, n-heksüüloksükarbonüül- või tsükloheksüüloksükarbonüülrühm või fenüül- $C_{1,3}$ -alkoksükarbonüülrühm nagu bensüüloksükarbonüülrühm ja

10 imino- ja aminorühmadeks on  $C_{1,9}$ -alkoksükarbonüülrühm nagu metoksükarbonüül-, etoksükarbonüül-, n-propüüloksükarbonüül-, isopropüüloksükarbonüül-, n-butüüloksükarbonüül-, n-pentüüloksükarbonüül-, n-heksüüloksükarbonüül-, tsükloheksüüloksükarbonüül-, n-heptüüloksükarbonüül-, n-oktüüloksükarbonüül- või n-nonüüloksükarbonüülrühm, fenüül- $C_{1,3}$ -alkoksükarbonüülrühm nagu bensüüloksükarbonüülrühm,  
 15  $C_{1,3}$ -alküülrühmaga asendatud fenüülkarbonüülrühm nagu bensoüül- või 4-etüülbensoüülrühm, püridinoüülrühm nagu nikotinoüülrühm,  $C_{1,3}$ -alküülsulfonüül-n- $C_{2,4}$ -alkoksükarbonüül- või  $C_{1,3}$ -alkoksü- $C_{2,3}$ -alkoksü- $C_{2,4}$ -alkoksükarbonüülrühm nagu 2-metüülsulfonüületoksükarbonüül- või 2-(2-etoksü)etoksükarbonüülrühm.

20 Lisaks hõlmavad definitsioonikohaselt eespool mainitud küllastunud alküül- ja alkoksüosad, mis sisaldavad enam kui 2 süsinikuaatomit kui ka alkanooüül- või mitte küllastunud alküülosad, mis sisaldavad enam kui 3 süsinikuaatomit, ka nende hargnenud isomeere nagu näiteks isopropüül-, *tert*-butüül-, isobutüülrühm jne.

25 Eelistatud on ühendid üldvalemiga I, milledes

A on jäägi Het benso-, pürido-, pürimido-, pürasino-, püridasino- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

30

B on etüleenrühm, kus jäägiga Het või Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliaatomiga, sulfinüül-, sulfonüül-, karbonüül- või  $-NR_1$ -rühmaga, kusjuures

$R_1$  on vesinikuaatom või  $C_{1-4}$ -alküülrühm,

E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, milles

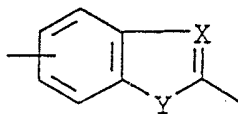
5  $R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksürühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühm või *in vivo* eemaldatav jääk,

Ar on fluori-, kloori- või broomiaatomiga, trifluorometüül-,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüleenrühm,

10 süsinikuahelas  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud tienüleen-, tiasolüleen-, püridinüleen-, pürimidinüleen-, pürasinüleen- või püridasinüleenrühm,

Het on bitsükliline heterotsükkel valemiga

15



, kus

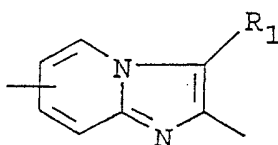
X on lämmastikuaatom ja

20 Y on hapniku- või väävliaatom või vastaval juhul  $C_{1-6}$ -alküül- või  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom, kusjuures lisaks üks või kaks mitte nurga all olevat metiinrühma eespool mainitud bitsüklilise heterotsükli fenüülosas võivad igaüks olla asendatud lämmastikuaatomiga,

25 või X on jäägiga  $R_1$  asendatud metiinrühm, kusjuures  $R_1$  omab eespool mainitud tähendust ja

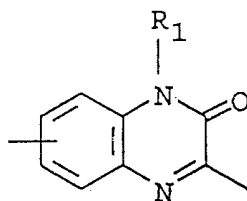
Y on  $C_{1-6}$ -alküül- või  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom,

30 või Het on rühm valemiga

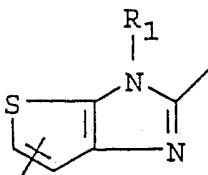




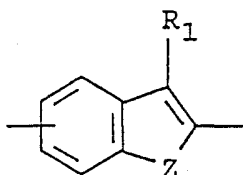
5



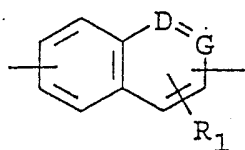
10



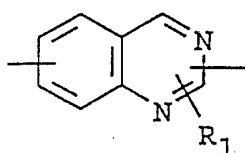
15



20



või



kus

$R_1$  omab eelpool mainitud tähendust,

25

Z on hapniku- või väävliaatom,

üks jääkidest D või G on lämmastikuaatom ja teine jääkidest D või G on metiinrühm, ja

30

$R_a$  on  $C_{1-6}$ -alküülrühm, vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm, kusjuures  $C_{1-3}$ -alküülrühm võib lisaks olla asendatud karboksüülrühmaga või *in-vivo* karboksüülrühmaks üleviidava rühmaga,

või  $R_2NR_3$ -rühm, kus

$R_2$  on  $C_{1-4}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksü-  
karbonüül-, bensüüloksükarbonüül-,  $C_{1-3}$ -alküül-sulfonüülaminokarbonüül-,  
5 fenüülsulfonüülaminokarbonüül-, trifluorosulfonüülamino-, trifluorosulfonüül-  
aminokarbonüül- või 1*H*-tetrasolüülrühmaga,

hüdrosüül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksü-, karboksüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksü-  
karbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-  
10 ( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksokarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülaminorühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -  
alküülrühm, kusjuures eelmainitud rühmades lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -  
süsinikuaatom ei või olla asendatud, või

$C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud piperidinüülrühm ja

15

$R_3$  on vesinikuaatom,  $C_{1-6}$ -alküülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsüklo-  
alküülrühm,  $C_{3-6}$ -alkenüül- või alkinüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei või  
olla otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, fluori-, kloori- või broomi-  
aatomiga,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüülrühm,  $C_{1-3}$ -  
20 alküülrühmaga asendatud bensüül-, oksasolüül-, isoksasolüül-, tiasolüül-,  
isotiasolüül-, pürasolüül-, pürrolüül-, tienüül-, püridinüül-, pürimidinüül-,  
pürasinüül-, püridasinüül-, imidasolüül- või piperidinüülrühm või

$R_2$  ja  $R_3$  koos nendevahelise lämmastikuaatomiga on karboksüül- või  $C_{1-4}$ -  
25 alkoksükarbonüülrühmaga asendatud 5- kuni 7-lüliline tsükloalküleeniminorühm,  
mille külge võib lisaks olla kondenseeritud fenüülitsükkel,

iseäranis need ühendid milledes

30 Het on eespool mainitud bensimidazolüleen-, benstiasolüleen-, bensoksasolüleen-,  
indolüleen-, kinasolinüleen-, kinoksasolinonüleen-, imidaso[4,5-*b*]püridinüleen-,  
imidaso[1,2-*a*]püridinüleen-, tiasolo[5,4-*b*]püridinüleen- või tieno[2,3-*d*]imidazolüleen-  
rühm.

nende tautomeerid, eelravimid, topelt-eelravimid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

Eriti eelistatud ühendid üldvalemiga I on need, milledes

5

A on jäägi Het benso-, pürido-, pürimido-, pürasino-, püridasino- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

10 B on etüleenrühm, kus jäägiga  $Ar$  seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliaatomiga või  $-NR_1$ -rühmaga, kusjuures

$R_1$  on vesinikuaatom või  $C_{1-4}$ -alküülrühm,

15 E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, milles

$R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül-,  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüül-, tsükloheksüüloksükarbonüül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül-, bensoüül-,  $p$ - $C_{1-3}$ -alküülbensoüül- või püridinoüülrühm, kusjuures eespool mainitud  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüülrühma etoksüosa asendis 2 võib olla lisaks asendatud  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüül- või 2-( $C_{1-3}$ -alkoksü)etüülrühmaga,

20

$Ar$  on klooriaatomiga, metüül-, etüül- või metoksürühmaga asendatud 1,4-fenüleenrühm või 2,5-tienüleenrühm,

25

Het on 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-bensimidazolüleen-, 1-tsüklopropüül-2,5-bensimidazolüleen-, 2,5-benstiasolüleen-, 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-indolüleen-, 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-imidaso[4,5-b]püridinüleen-, 3-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,7-imidaso[1,2-a]püridinüleen- või 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-tieno[2,3-d]imidazolüleenrühm ja

30

$R_a$  on  $R_2NR_3$ -rühm, milles

$R_2$  on  $C_{1-4}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksü-karbonüül-, bensüüloksükarbonüül-,  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüülaminokarbonüül- või 1H-tetrasool-5-üülrühmaga,

5      hüdroksüül-, bensüüloksü-, karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksokarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülaminorühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -alküülrühm, kusjuures eespool mainitud rühmades ei või lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom olla asendatud,

10

$R_3$  on  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm, propargüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei ole otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori- või kloori-aatomiga, metüül- või metoksürühmaga asendatud fenüülrühm, vastaval juhul metüülrühmaga asendatud pürasolüül-, püridasolüül- või püridinüülrühm või

15

$R_2$  ja  $R_3$  koos nendevahelise lämmastikuaatomiga on karboksüül- või  $C_{1-4}$ -alkoksükarbonüülrühmaga asendatud 5- kuni 7-lüliline tsükloalküleeniminorühm, mille külge võib olla lisaks kondenseeritud fenüülitsükkel,

20      nende tautomeerid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

Iseäranis on eelistatud need ühendid üldvalemiga I, milledes

A on jäägi Het benso-, pürido- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, 25      kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

B on etüleenrühm, kus jäägiga Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliatomiga või  $-NR_1$ -rühmaga, milles

30

$R_1$  on vesinikuaatom või metüülrühm,

E on  $R_6NH-C(=NH)$ -rühm, milles

$R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül-,  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüül-, tsükloheksüüloksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-, bensoüül-, p- $C_{1-3}$ -alküülbensoüül- või nikotinoüülrühm, kusjuures eespool mainitud  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüülrühma etoksüosa asendis 2 võib olla lisaks asendatud  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüül- või 2-( $C_{1-3}$ -alkoksü)etüülrühmaga,

$A_r$  on klooriaatomiga, metüül-, etüül- või metoksürühmaga asendatud 1,4-fenüleenrühm või 2,5-tienüleenrühm,

Het on 1-metüül-2,5-bensimidazolüleen-, 1-tsüklopropüül-2,5-bensimidazolüleen-, 2,5-benstiasolüleen-, 1-metüül-2,5-indolüleen-, 1-metüül-2,5-imidaso[4,5-b]püridinüleen-, 3-metüül-2,7-imidaso[1,2-a]püridinüleen- või 1-metüül-2,5-tieno[2,3-d]imidazolüleenrühm ja

$R_a$  on  $R_2NR_3$ -rühm, milles

$R_2$  on  $C_{1-3}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-, metüülsulfonüülaminokarbonüül- või 1H-tetrasool-5-üülrühmaga,

hüdroksüül-, bensüüloksü-, karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksokarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülaminorühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -alküülrühm, kusjuures eespool mainitud rühmades ei või lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom olla asendatud,

$R_3$  on propargüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei ole otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori- või klooriaatomiga, metüül- või metoksürühmaga asendatud fenüülrühm või püridinüülrühm,

iseäranis need, milledes

A on jäägi Het benso- või tienoosaga seotud karbonüülrühm,

B on etüleenrühm, kus jäägiga Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud -NR<sub>1</sub>-rühmaga, milles

R<sub>1</sub> on vesinikuaatom või metüülrühm,

5

E on R<sub>b</sub>NH-C(=NH)-rühm, milles

R<sub>b</sub> on vesinikuaatom, hüdroksüül-, C<sub>1-9</sub>-alkoksükarbonüül-, tsükloheksüül-, tsükloheksüül-, bensüül-, bensoüül-, p-C<sub>1-3</sub>-alküülbensoüül- või niktinoüülrühm, kusjuures eespool mainitud C<sub>1-9</sub>-alkoksükarbonüülrühma etoksüosa asendis 2 võib olla lisaks asendatud metüülsulfonüül- või 2-etoksüetüülrühmaga,

10

Ar on metoksürühmaga asendatud 1,4-fenüleenrühm või 2,5-tienüleenrühm,

15

Het on 1-metüül-2,5-bensimidazolüleen-, 2,5-benstiasolüleen-, 1-metüül-2,5-indolüleen- või 1-metüül-2,5-tieno[2,3-d]imidazolüleenrühm ja

R<sub>a</sub> on R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-rühm, milles

20

R<sub>2</sub> on C<sub>1-3</sub>-alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-, C<sub>1-6</sub>-alkoksükarbonüül-, bensüül-, metüülsulfonüülaminokarbonüül- või 1H-tetrasool-5-üülrühmaga,

25

hüdroksüül-, bensüül-, karboksü-C<sub>1-3</sub>-alküülamino-, C<sub>1-3</sub>-alkoksükarbonüül-C<sub>1-3</sub>-alküülamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-alküül)karboksü-C<sub>1-3</sub>-alküülamino- või N-(C<sub>1-3</sub>-alküül)-C<sub>1-3</sub>-alkoksokarbonüül-C<sub>1-3</sub>-alküülaminorühmaga asendatud C<sub>2-3</sub>-alküülrühm, kusjuures eespool mainitud rühmades ei või lämmastikuaatomi kõrval olev α-süsinikuaatom olla asendatud,

30

R<sub>3</sub> on fluoriaatomiga asendatud fenüülrühm või 2-püridinüülrühm,

nende tautomeerid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

Iseäranis eelistatud ühendid on järgmised:

- 5
- (a) 2- [N- (4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-karboksüetüül)amiid,
- (b) 2- [N- (4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,
- 10 (c) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,
- (d) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdrosükarbonüülpropüül)amiid,
- 15 (e) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdrosükarbonüülmetüül)amiid,
- (f) 1-metüül-2-[2-(2-amidinotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,
- 20 (g) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,
- (h) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,
- 25 (i) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,
- 30 (j) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiid,

- (k) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiid,
- (l) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
5 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (m) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 10 (n) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (o) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-[(N-hüdroksükarbonüületüül-N-metüül)-2-  
15 aminoetüül]amiid,
- (p) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(3-fluorofenüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 20 (q) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(4-fluorofenüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (r) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 25 (s) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (t) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]indool-5-üül-karboksüülhappe-N-  
30 fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid ja
- (u) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]tieno[2,3-d]imidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,



nende tautomeerid, nende eelravimid, nende topelt-eelravimid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

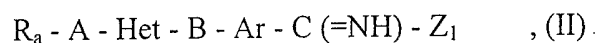
Uusi ühendeid on võimalik valmistada tuntud meetoditel, näiteks järgnevatel meetoditel:

5

a. Ühendi üldvalemiga I, kus E tähendab  $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -rühma, milles  $R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül- või  $C_{1-3}$ -alküülrühm, valmistamiseks:

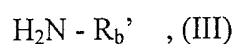
viiakse läbi reaktsioonisegus saadud ühendi üldvalemiga

10



kus

A, B, Ar, Het ning  $R_a$  on nagu alguses defineeritud ja  $Z_1$  on alkoksü- või arüülalkoksürühm nagu metoksü-, etoksü-, n-propoksü-, isopropoksü- või bensüülalkoksürühm või alküültio- või arüülalküültiorühm nagu metüültio-, etüültio-, n-propüültio- või bensüültiorühm, reaktsioon amiiniga üldvalemiga



20

kus

$R_b'$  on vesinikuaatom, hüdroksüül- või  $C_{1-3}$ -alküülrühm.

Reaktsioon teostatakse lahustis nagu metanool, etanool, n-propanool, vesi, metanool/vesi, tetrahüdrofuraan või dioksaan temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 20 kuni 120 °C, ühendiga üldvalemiga III või vastava happeliitsoolaga nagu näiteks ammooniumkarbonaat.

30

Ühend üldvalemiga II saadakse näiteks ühendi üldvalemiga I, milles E on tsüanorühm, reaktsioonil vastava alkoholiga nagu metanool, etanool, n-propanool, isopropanool või bensüülalkohol happe, näiteks soolhappe juuresolekul või vastava amiidi reaktsioonil trialküülloksooniumsoolaga nagu trietüülloksooniumtetrafluoroboraat lahustis nagu metüleenkloriid, tetrahüdrofuraan või dioksaan temperatuuril vahemikus 0 kuni 50 °C,

eelistatult temperatuuril 20 °C, või vastava nitrili reaktsioonil vesiniksulfiidiga otstarbekohaselt lahustis nagu püridiin või dimetüülformamiid, aluse nagu trietüülamiini juuresolekul ning moodustunud tioamiidi järgneval alküülimisel vastava alküül- või arüülalküülhalogeniidiga.

5

b. Ühendi üldvalemiga I, milles  $R_a$ -A-rühm ja E omavad alguses defineeritud tähendust, nii et  $R_a$ -A-rühm sisaldab karboksüülrühma ning E omab eespool defineeritud tähendust, või  $R_a$ -A-rühm omab eespool defineeritud tähendust ja E on  $NH_2-C(=NH)$ -rühm, või  $R_a$ -A-rühm sisaldab karboksüülrühma ja E on  $NH_2-C(=NH)$ -rühm, valmistamiseks:

10

ühend üldvalemiga



15 kus

A, B, Ar ja Het on nagu eespool defineeritud ja  $R_a'$ -A-rühm ning E' omavad  $R_a$ -A-rühma ja E jaoks alguses nimetatud tähendusi, et  $R_a'$ -A-rühm sisaldab hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil karboksüülrühmaks üleviidavat rühma ja E on nagu alguses defineeritud või E' on hüdroolüüsil, happe või alusega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil  $NH_2-C(=NH)$ -rühmaks üleviidav rühm ja  $R_a'$ -A-rühm omab alguses  $R_a$ -A-rühma jaoks antud tähendust, või sisaldab  $R_a'$ -A-rühm hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil karboksüülrühmaks üleviidavat rühma ja E' on hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil  $NH_2-C(=NH)$ -rühmaks üleviidav rühm, viiakse hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil üle ühendiks üldvalemiga I, kus  $R_a$ -A-rühm ja E omavad alguses defineeritud tähendusi, nii et  $R_a$ -A-rühm sisaldab karboksüülrühma ja E on nagu alguses defineeritud, või  $R_a$ -A-rühmal on alguses nimetatud tähendus ja E on  $NH_2-C(=NH)$ -rühm, või  $R_a$ -A-rühm sisaldab karboksüülrühma ja E on  $NH_2-C(=NH)$ -rühm.

30

Karboksüülrühmaks üleviidava rühmana tuleb arvesse näiteks kaitserühmaga kaitstud karboksüülrühm nagu vastav derivaat, nt asendamata või asendatud amiid, ester, tioester,

trimetüülsilüülester, ortoester või iminoester, mis viiakse otstarbekohasel viisil hüdrolüüsi kaudu üle karboksüülrühmaks,

5 selle ester tertsiaarsete alkoholidega, nt *tert*-butüülester, mis viiakse sobival viisil happega käsitlemisel või termolüüsil üle karboksüülrühmaks, ning

selle ester aralkanoolidega, nt bensüülester, mis viiakse sobival viisil hüdrolüüsi kaudu üle karboksüülrühmaks.

10 Hüdrolüüs viiakse läbi sobival viisil kas happe nagu soolhappe, väävelhappe, fosforhappe, äädikhappe, trikloroetaanhappe, trifluoroetaanhappe või nende segu juuresolekul, või aluse nagu liitiumhüdroksiidi, naatriumhüdroksiidi või kaaliumhüdroksiidi juuresolekul sobivas lahustis nagu vesi, vesi/metanool, vesi/etanool, vesi/isopropanool, metanool, etanool, vesi/tetrahüdrofuraan või vesi/dioksaan temperatuuril vahemikus -10  
15 kuni 120 °C, nt temperatuuril vahemikus toatemperatuurist reaktsioonisegu keemistemperatuurini.

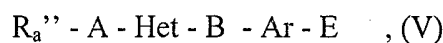
Kui  $R_a$ -A-rühm ja/või E' ühendis valemiga IV sisaldavad näiteks *tert*-butüül- või *tert*-butüüloksükarbonüülrühma, siis on neid võimalik eemaldada ka käsitlemisel happega  
20 nagu trifluoroetaanhape, sipelghape, p-tolueensulfoonhape, väävelhape, soolhape, fosforhape või polüfosforhape inertses lahustis nagu metüleenkloriid, kloroform, benseen, toluen, dietüüleeter, tetrahüdrofuraan või dioksaan temperatuuril vahemikus -10 kuni 120 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 0 kuni 60 °C, või ka termiliselt inertses lahustis nagu metüleenkloriid, kloroform, benseen, toluen, tetrahüdrofuraan või  
25 dioksaan ning eelistatult katalüütilise koguse happe nagu p-tolueensulfoonhappe, väävelhappe, fosforhappe või polüfosforhappe juuresolekul eelistatult kasutatava lahusti keemistemperatuuril, nt temperatuuril vahemikus 40 kuni 120 °C.

Kui  $R_a$ -A-rühm ja/või E' ühendis valemiga IV sisaldavad näiteks bensüül- või  
30 bensüüloksükarbonüülrühma, siis on võimalik neid eemaldada ka hüdrolüütiliselt hüdrokeenimiskatalüsaatori nagu pallaadium/süsi juuresolekul sobivas lahustis nagu metanool, etanool, etanool/vesi, jää-äädikhape, etüülatsetaat, dioksaan või dimetüül-

formamiid eelistatult temperatuuril vahemikus 0 kuni 50 °C, nt toatemperatuuril ja vesiniku rõhu juures 1 kuni 5 baari.

5 c. Ühendi üldvalemiga I, kus R<sub>a</sub>-A-rühm sisaldab alguses R<sub>a</sub>-A-rühma definitsiooni juures mainitud esterrühma saamine:

viiakse läbi ühendi üldvalemiga



10

kus

B, E, Ar ja Het on nagu alguses defineeritud ja

R<sub>a</sub>''-A-rühm omab R<sub>a</sub>-A-rühma jaoks alguses esitatud tähendust, nii et R<sub>a</sub>''-A-rühm sisaldab karboksüülrühma või alkoholi abil esterrühmaks üleviidavat rühma, reaktsioon

15 alkoholiga üldvalemiga



kus

20 R<sub>7</sub> on alguses nimetatud *in-vivo* eemaldatava jäägi, välja arvatud R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>5</sub>CR<sub>6</sub>)-rühm karboksüülrühma tarvis, alküülosa, või selle formamiidatsetaalidega

või ühendiga üldvalemiga

25



kus

R<sub>8</sub> on eespool nimetatud *in-vivo* eemaldatava jäägi, välja arvatud R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>5</sub>CR<sub>6</sub>)-rühm karboksüülrühma tarvis, alküülosa, ja

30 Z<sub>2</sub> on lahkuv rühm nagu halogeniaatom, nt kloori- või broomiaatom.

Reaktsioon alkoholiga üldvalemiga VI viiakse läbi sihtotstarbeliselt lahustis või lahustisegus nagu metüleenkloriid, benseen, toluen, klorobenseen, tetrahüdrofuraan,

benseen/tetrahydrofuraan või dioksaan, eelistatult siiski alkoholis üldvalemiga VI, sobival juhul happe nagu soolhappe juuresolekul või vett siduva agendi, nt klorometaanhappeisobutüülestri, tionüülkloriidi, trimetüülklorosilaani, soolhappe, väävelhappe, metaansulfoonhappe, p-tolueensulfoonhappe, fosfortrikloriidi, fosforpentoksiidi, N,N'-ditsükloheksüülkarbodiimiidi, N,N'-ditsükloheksüülkarbodiimiidi/N-hüdroksüsuksiinimiidi, N,N'-karbonüüldiimidiasooli- või N,N'-tionüüldiimidiasooli, trifenüülfosfiini/tetraklorosüsiniku või trifenüülfosfiini/asodikarboksüülhappedietüülestri juuresolekul, sobival juhul aluse nagu kaaliumkarbonaadi, N-etüüldiisopropüülamiini või N,N-dimetüülaminopüridiin juuresolekul temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 0 kuni 80 °C.

Ühendiga üldvalemiga VII teostatakse reaktsioon eesmärgikohaselt lahustis nagu metüleenkloriid, tetrahydrofuraan, dioksaan, dimetüülsulfoksiid, dimetüülformamiid või atsetoon sobival juhul katalüsaatori nagu naatrium- või kaaliumjodiid juuresolekul ning eelistatult aluse nagu naatriumkarbonaadi või kaaliumkarbonaadi juuresolekul või tertsiarse orgaanilise aluse nagu N-etüüldiisopropüülamiini või N-metüülmorfoliini juuresolekul, kusjuures viimased võivad samaaegselt olla ka lahustiks, või sobival juhul hõbekarbonaadi või hõbeoksiidi juuresolekul temperatuuril vahemikus -30 kuni 100 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus -10 kuni 80 °C.

20

d. Ühendi üldvalemiga I, kus  $R_b$  on *in vivo* eemaldatav jääk, valmistamine:

viiakse läbi ühendi üldvalemiga

25 
$$R_a - A - Het - B - Ar - C(=NH) - NH_2 \quad , (VIII)$$

kus

$R_a$ , A, Het, B ja Ar on nagu eespool defineeritud, reaktsioon ühendiga üldvalemiga

$$Z_2 - R_5 \quad , (IX)$$

30

kus

$R_5$  on *in vivo* eemaldatav jääk ning

$Z_2$  on nukleofuugne lahkuv rühm nagu halogeeniaatom, nt kloori-, broomi- või joodi-aatom.

Reaktsioon teostatakse eelistatult lahustis nagu metanool, etanool, metüleenkloriid, tetrahüdrofuraan, toluen, dioksaan, dimetüülsulfoksiid või dimetüülformamiid anorgaanilise või tertsiarse orgaanilise aluse juuresolekul eelistatult temperatuuril vahemikus 20 °C kuni kasutatava lahusti keemistemperatuur.

Ühendiga üldvalemiga on IX, milles  $Z_2$  on nukleofuugne lahkuv rühm, teostatakse reaktsioon eelistatult lahustis nagu metüleenkloriid, atsetonitriil, tetrahüdrofuraan, toluen, dimetüülformamiid või dimetüülsulfoksiid aluse nagu naatriumhüdriidi, kaaliumkarbonaadi, kaalium-*tert*-butülaadi või N-etüüldiisopropüül-amiini juuresolekul temperatuuril vahemikus 0 kuni 60 °C.

e. Ühendi üldvalemiga I, kus B tähistab etüleenrühma, milles üks metüleenrühm on asendatud sulfinüül- või sulfonüülrühmaga, valmistamine:

viiakse läbi ühendi üldvalemiga



kus

A, E, Ar, Het ja  $R_a$  on nagu alguses defineeritud ja

B' on etüleenrühm, milles üks metüleenrühm on asendatud sulfenüül- või sulfinüül-rühmaga, oksüdatsioon.

Oksüdatsioon teostatakse eelistatult lahustis või lahustisegus, nt vees, vesi/püridiinis, atsetoonis, metüleenkloriidis, jää-äädikhappes, jää-äädikhappes/atsetanhüdriidis, lahjendatud väävelhappes või trifluoroetaanhappes ja sõltuvalt kasutatäst oksüdatsiooni-vahendist temperatuuril vahemikus -80 kuni 100 °C.

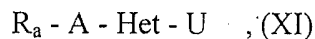
Vastava sulfinüülühendi üldvalemiga I valmistamiseks teostatakse oksüdatsioon sihipäraselt ühe ekvivalendi oksüdandiga, nt vesinikperoksiidiga jää-äädikhappes,

trifluoroetaanhappes või sipelghappes temperatuuril 0 kuni 20 °C või atsetoonis temperatuuril 0 kuni 60 °C, perhappena nagu persipelghape jää-äädikhappes või trifluoroetaanhappes temperatuuril 0 kuni 50 °C või m-kloroperbensoehappena metüleenkloriidis, kloroformis või dioksaanis temperatuuril -20 kuni 80 °C, naatriummeta-  
5 perjodaadiga metanooli või etanooli vesilahuses temperatuuril -15 kuni 25 °C, broomiga jää-äädikhappes või äädikhappe vesilahuses võimaluse korral nõrga aluse nagu naatriumatsetaadi juuresolekul, N-bromosuktsiinimiidiga etanoolis, *tert*-butüülhüpokloritiga metanoolis temperatuuril -80 kuni -30 °C, jodobensodikloriidiga püridiini vesilahuses temperatuuril 0 kuni 50 °C, lämmastikhappena jää-äädikhappes temperatuuril 0 kuni 20 °C, kroomhappena jää-äädikhappes või atsetoonis temperatuuril 0 kuni  
10 20 ° ning sulfürüülkloriidiga metüleenkloriidis -70 °C juures, hüdrolüüsides seejuures saadud tioeeter-kloor-kompleksi sihipäraselt etanooli vesilahuses.

Sulfonüülühendi üldvalemiga I valmistamiseks teostatakse oksüdatsioon lähtudes  
15 vastavast sulfinüülühendist otstarbekohasel viisil ühe või enama ekvivalendi kasutatava oksüdandiga või, lähtudes vastavast sulfenüülühendist, otstarbekohasel viisil kahe või enama ekvivalendi oksüdandiga, nt vesinikperoksiidiga jää-äädikhappe/atsetanhüdriidid, trifluoroetaanhappes või sipelghappes 20 kuni 100 °C juures või atsetoonis 0 kuni 60 °C juures, perhappena nagu persipelghape või m-kloroperbensoehape jää-  
20 äädikhappes, trifluoroetaanhappes, metüleenkloriidis või kloroformis temperatuuril vahemikus 0 kuni 60 °C, lämmastikhappena jää-äädikhappes 0 kuni 20 °C juures, kroomhappe või kaaliumpermanganaadiga jää-äädikhappes, vesi/väävelhappes või atsetoonis 0 kuni 20 °C juures. Nii saadakse näiteks oksüdatsioonil, lähtudes vastavast sulfenüülühendist, eelistatult metüleenkloriidis vastava koguse m-kloroperbensoehappena käsitlemisel temperatuuril vahemikus 20 °C kuni reaktsioonisegu keemistemperatuur, vastav sulfonüülühend üldvalemiga I, mis võib sisaldada veel väikese hulga  
25 vastavat sulfinüülühendit.

f. Ühendi üldvalemiga I, kus E on tsüanorühm ja B on etüleenrühm, milles üks  
30 metüleenrühm, mis on ühendatud kas jäägiga Het või Ar, on asendatud hapniku või väävliaatomiga, sulfinüül-, sulfonüül-, karbonüül- või -NR<sub>1</sub>-rühmaga, valmistamine:

viiakse läbi ühendi üldvalemiga



5 reaktsioon ühendiga üldvalemiga



kus

10  $R_a$ , A, Ar ja Het on nagu alguses defineeritud, üks jääkidest U või V on HO-, HS-, HOSO-, HOSO<sub>2</sub>- või HNR<sub>1</sub>-rühm ning teine jääkidest on Z<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-rühm, kusjuures R<sub>1</sub> omab alguses defineeritud tähendust ja Z<sub>3</sub> on nukleofuugne lahkuv rühm nagu halogeeniaatom, nt kloori-, broomi- või joodiaatom.

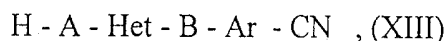
15 Reaktsioon teostatakse eelistatult lahustis nagu metanool, etanool, metüleenkloriid, tetrahüdrofuraan, toluen, dioksaan, dimetüülsulfoksiid või dimetüülformamiid võimaluse korral anorgaanilise või tertsiaarse orgaanilise aluse nagu trietüülamiini, N-etüül-diisopropüülamiini või dimetüülaminopüridiini juuresolekul eelistatult temperatuuril vahemikus 20 °C kuni kasutatava lahusti keemistemperatuur, kusjuures ühendi üld-

20 valemiga XI või XII, milles Z<sub>3</sub> on halogeeniaatom, võib valmistada ka reaktsioonisegus.

g. Ühendi üldvalemiga I, kus E on tsüanorühm ja R<sub>a</sub> on R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-rühm, valmistamine:

viiakse läbi ühendi üldvalemiga

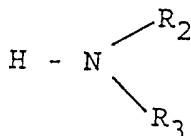
25



kus

A, B, Het ja Ar on nagu alguses defineeritud, reaktsioon amiiniga üldvalemiga

30



, (XIV)



kus

$R_2$  ja  $R_3$  on nagu alguses defineeritud, või selle reaktsioonivõimeliste derivaatidega.

Happe üldvalemiga XIII reaktsioon teostatakse võimaluse korral lahustis või  
 5 lahustisegus nagu metüleenkloriid, dimetüülformamiid, benseen, toluen, klorobenseen,  
 tetrahüdrofuraan, benseen/tetrahüdrofuraan või dioksaan või vastavas amiinis  
 üldvalemiga III võimaluse korral vett siduva agendi juuresolekul, nt  
 klorometaanhappeisobutüülestri, ortosüsihappetetraetüülestri, ortoäädikhappetrimetüül-  
 10 estri, 2,2-dimetoksüpropaani, tetrametoksüsilaani, tionüülkloriidi, trimetüülklorosilaani,  
 fosfortrikloriidi, fosforpentoksiidi, N,N'-ditsükloheksüülkarbodiimiidi, N,N'-ditsüklo-  
 heksüülkarbodiimiidi/N-hüdroksüsuktsiinimiidi, N,N'-ditsükloheksüülkarbodiimiidi/1-  
 hüdroksübenstriasooli, 2-(1*H*-bensotriasool-1-üül)1,1,3,3-tetrametüülurooniumtetra-  
 fluoroboraadi, 2-(1*H*-bensotriasool-1-üül)-1,1,3,3-tetrametüülurooniumtetrafluoro-  
 boraadi/1-hüdroksübenstriasooli, N,N'-karbonüüldiimidiasooli või trifenüülfosfiini/tetra-  
 15 kloorüsünikus juuresolekul ning lisades konkreetsel juhul alust nagu püridiini, 4-  
 dimetüülaminopüridiini, N-metüülmorfoliini või trietüülamiini, temperatuuril vahemikus  
 0 kuni 150°C, eelistatult temperatuuril vahemikus 0 kuni 100 °C.

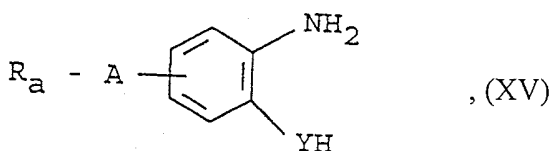
Vastava reaktsioonivõimelise ühendi üldvalemiga XIII nagu ka selle estri, imidasoliidi  
 20 või halogeniidide reaktsioon amiiniga üldvalemiga XIV teostatakse eelistatult vastavas  
 amiinis kui lahustis teise lahusti nagu metüleenkloriidi või eeteri juuresolekul ning  
 eelistatult tertsiaalse orgaanilise aluse nagu trietüülamiini, N-etüüldiisopropüülamiini või  
 N-metüülmorfoliini juuresolekul temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult  
 temperatuuril vahemikus 50 kuni 100 °C.

25

h. Bensimidasoül-, benstiasoül- või bensoksasoolühendi üldvalemiga I, kus B on  
 etüleenrühm, valmistamine:

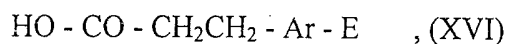
viiakse läbi ühendi üldvalemiga

30



kus

$R_a$ , A ja Y on nagu alguses defineeritud, reaktsioon ühendiga üldvalemiga



5

kus

Ar ja E on nagu alguses defineeritud, või selle ühendi reaktsioonivõimeliste derivaatidega.

- 10 Reaktsioon teostatakse lahustis või lahustisegus nagu metüleenkloriid, dimetüülformamiid, benseen, toluen, klorobenseen, tetrahüdrofuraan, benseen/tetrahüdrofuraan või dioksaan vett siduva agendi nagu klorometaanhappeisobutüülestri, ortosüsihappetetraetüülestri, ortoäädikhappetrimetüülestri, 2,2-dimetoksüpropaani, tetrametoksüsilani, tionüülkloriidi, trimetüülklorosilani, fosfortrikloriidi, fosforpentoksiidi, N,N'-
- 15 ditsükloheksüülkarbodiimiidi, N,N'-ditsükloheksüülkarbodiimiidi/N-hüdroksüsuksiinimiidi, N,N'-ditsükloheksüülkarbodiimiidi/1-hüdroksübenstriasooli, 2-(1*H*-bensotriasool-1-üül)-1,1,3,3-tetrametüülrooniumtetrafluoroboraadi, 2-(1*H*-bensotriasool-1-üül)-1,1,3,3-tetrametüülrooniumtetrafluoroboraadi/1-hüdroksübenstriasooli, N,N'-
- 20 karbonüüldiimidiasooli või trifenüülfosfiini/tetrakloorsüsinikus juuresolekul lisades vajadusel alust nagu püridiini, 4-dimetüülaminopüridiini, N-metüülmorfoliini või trietüülamiini, temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 0 kuni 100 °C.

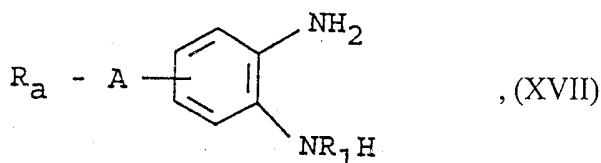
Vastava reaktsioonivõimelise ühendi üldvalemiga XVI nagu selle estri, imidasoliidi või

25 halogeniidide reaktsioon amiiniga üldvalemiga XV teostatakse eelistatult lahustis nagu metüleenkloriid, eeter või tetrahüdrofuraan, eelistatult tertsiarse orgaanilise aluse nagu trietüülamiini, N-etüüldiisopropüülamiini või N-metüülmorfoliini juuresolekul, mis võivad olla samaaegselt lahustiks, temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 50 kuni 100 °C.

30

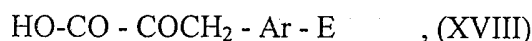
i. Üldvalemile vastava kinoliin-2-oonühendi valmistamine:

viiakse läbi ühendi üldvalemiga



5 kus

$R_a$ ,  $R_1$  ja  $A$  on nagu alguses defineeritud, reaktsioon ühendiga üldvalemiga



10 kus  $\text{Ar}$  ja  $\text{E}$  on nagu alguses defineeritud, või selle reaktsioonivõimeliste derivaatidega.

Reaktsioon teostatakse lahustis või lahustisegus nagu metüleenkloriid, dimetüülformamiid, benseen, toluen, klorobenseen, tetrahüdrofuraan, bensen/tetrahüdrofuraan, etanool või dioksaan vett siduva agendi nagu klorometaanhappeisobutüülestri, ortosüsihappetetraetüülestri, ortoäädikhappetrimetüülestri, 2,2-dimetoksüpropani, tetrametoksüsilaani, tionüülkloriidi, trimetüülklorosilaani, fosfortrikloriidi, fosforpentoksiidi,  $N,N'$ -ditsükloheksüülkarbodiimiidi,  $N,N'$ -ditsükloheksüülkarbodiimiidi/ $N$ -hüdrosüsuktsiinimiidi,  $N,N'$ -ditsükloheksüülkarbodiimiid/1-hüdrosübenstriasooli, 2-(1*H*-bensotriasool-1-üül)-1,1,3,3-tetrametüülrooniumtetrafluoroboraadi, 2-(1*H*-bensotriasool-1-üül)-1,1,3,3-tetrametüülrooniumtetrafluoroboraadi/1-hüdrosübenstriasooli,  $N,N'$ -karbonüüldiimidiasooli või trifenüülfosfiini/tetrakloorsüsinikus juuresolekul ning lisades konkreetset juhul alust nagu püridiini, 4-dimetüülaminopüridiini,  $N$ -metüülmorfoliini või trietüülamiini, temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 0 kuni 100 °C.

25

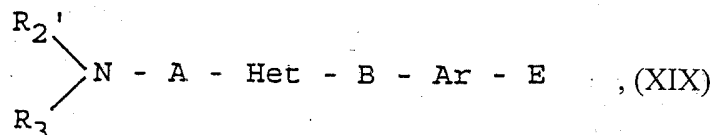
Siiski teostatakse vastava reaktsioonivõimelise ühendi üldvalemiga XVIII nagu selle estri, imidasoliidi või halogeniidide reaktsioon amiiniga üldvalemiga XVII lahustis nagu metüleenkloriid, eeter, etanool või tetrahüdrofuraan ning konkreetset juhul tertsiarse orgaanilise aluse nagu trietüülamiini,  $N$ -etüüldiisopropüülamiini või  $N$ -metüülmorfoliini juuresolekul, mis võivad olla samaaegselt lahustiks, temperatuuril vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 50 kuni 100 °C.

30

j. Ühendi üldvalemiga I, milles  $R_2$  on alküülsulfonüülaminokarbonüülrühmaga asendatud  $C_{1-4}$ -alküülrühm, valmistamine:

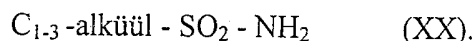
viiakse läbi ühendi üldvalemiga

5



kus

10  $R_3$ , A, B, E ja Het on nagu alguses defineeritud ja  $R_2'$  on karboksüülrühmaga asendatud  $C_{1-4}$ -alküülrühm, või selle reaktsioonivõimeliste derivaatide reaktsioon järgneva üldvalemiga ühendi soolaga



15

Reaktsioon teostatakse eelistatult vastava reaktsioonivõimelise ühendi üldvalemiga XIX nagu selle ester, imidasoliid või halogeniid ja ühendi üldvalemiga XX soolaga, eelistatult selle leelismetalli soolaga nagu näiteks selle naatriumisoolaga, lahustis nagu metüleenkloriid, eeter, etanool, tetrahüdrofuraan või dimetüülformamiid temperatuuril 20 vahemikus 0 kuni 150 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 50 kuni 100 °C.

Eelnevalt kirjeldatud reaktsioonide puhul võivad konkreetsel juhul esinevad aktiivsed rühmad nagu hüdroksüül-, karboksüül-, amino-, alküülamino- või iminorühm olla reaktsiooni ajal kaitstud tavaliste kaitserühmadega, mis reaktsiooni järel uuesti 25 eemaldatakse.

Hüdroksüülrühma kaitsejääkideks on näiteks trimetüülsilüül-, atsetüül-, bensoüül-, *tert*-butüül-, tritüül-, bensüül- või tetrahüdropüranüülrühm,

30 karboksüülrühma puhul on kaitsejääkideks näiteks trimetüülsilüül-, metüül-, etüül-, *tert*-butüül-, bensüül- või tetrahüdropüranüülrühm, ja

amino-, alküülamino- või iminorühma kaitsejäägiks on atsetüül-, trifluoroatsetüül-, bensoüül-, etoksükarbonüül-, *tert*-butoksükarbonüül-, bensüül-, metoksübensüül- või 2,4-dimetoksübensüülrühm ning aminorühma puhul lisaks ka ftalüülrühm.

5

Kasutatud kaitsejäagi järgnev eemaldamine võib toimuda näiteks hüdrolüütiliselt vett sisaldavas lahustis, nt vees, isopropanool/vees, tetrahüdrofuraan/vees või dioksaan/vees happe nagu trifluoroetaanhappe, soolhappe või väävelhappe juuresolekul või leeliseluse nagu liitiumhüdroksiidi, naatriumhüdroksiidi või kaaliumhüdroksiidi juuresolekul, või eeterlõhustamise kaudu, nt jodotrimetüülsilaani juuresolekul, temperatuuril vahemikus 0 kuni 100 °C, eelistatult temperatuuril vahemikus 10 kuni 50 °C.

Bensüül-, metoksübensüül- või bensüül-oksükarbonüüljäagi eemaldamine toimub see-eest näiteks hüdrogenolüütiliselt, nt vesinikuga katalüsaatori nagu pallaadium/süsi juuresolekul lahustis nagu metanool, etanool, etüülatsetaat, dimetüülformamiid, dimetüülformamiid/atsetoon või jää-äädikhape, vastaval juhul happe nagu soolhappe lisamisel temperatuuril vahemikus 0 kuni 50 °C, eelistatult toatemperatuuril, ning vesinikurõhul 1 kuni 7 baari, eelistatult 3 kuni 5 baari.

20 Metoksübensüülrühma eemaldamine võib toimuda ka oksüdeeriva agendi nagu Cer(IV)ammooniumnitraadi juuresolekul lahustis nagu metüleenkloriid, atsetonitriil või atsetonitriil/vesi, temperatuuril vahemikus 0 kuni 50 °C, eelistatult toatemperatuuril.

2,4-dimetoksübensüüljäagi eemaldamine toimub eelistatult trifluoroetaanhappes anisooli juuresolekul.

25

*Tert*-butüül- või *tert*-butüül-oksükarbonüüljäagi eemaldamine toimub eelistatult happega nagu trifluoroetaanhape või soolhape, kasutades lahustit nagu metüleenkloriid, dioksaan või eeter.

30

Ftalüüljäagi eemaldamine toimub eelistatult hüdrasiini või primaarse amiini nagu näiteks metüülamiini, etüülamiini või *n*-butüülamiini juuresolekul lahustis nagu metanool, etanool, isopropanool, toluen/vesi või dioksaan, temperatuuril vahemikus 20 kuni 50 °C.

Allüüloksükarbonüüljäägi eemaldamine toimub katalüütilise koguse tetrakis-(trifenüülfosfiin)pallaadium(0)-ga käsitlemisel eelistatult lahustis nagu tetrahüdrofuraan ja eelistatult aluse nagu morfoliini või 1,3-dimedooni liia juuresolekul temperatuuril vahemikus 0 kuni 100 °C, eelistatult toatemperatuuril ning inertgaasi all, või  
5 katalüütilise koguse tris-(trifenüülfosfiin)roodium(I)kloriidiga käsitlemisel lahustis nagu etanool aluse nagu 1,4-diasabitsüklo[2.2.2]oktaan juuresolekul temperatuuril vahemikus 20 kuni 70 °C.

Lähteainetena kasutatud ühendid üldvalemiga II kuni XX, mis on osalt kirjanduse kaudu  
10 tuntud, saadakse kirjandusest teada olevatel meetoditel, seetõttu kirjeldatakse nende valmistamist näidetes.

Nii saadakse näiteks ühend üldvalemiga II vastava nitrili, mis omakorda saadakse otstarbekal viisil meetodite f kuni h kohaselt, reaktsioonil vastava tio- või alkoholiga  
15 vesinikkloriid- või vesinikbromiidhappe juuresolekul.

Lähteainena kasutatav ühend üldvalemiga IV, V, VIII, X ja XIX saadakse vastavalt käesolevas leiutises kirjeldatud meetodile.

20 Lähteaine üldvalemiga XI, milles U on halogenometüülrühm, saadakse otstarbekohasel viisil vastava estri, mis on asendatud o-asendis sobiva halogeeniaatomiga ning metoksüatsetamidorühmaga, tsükliiseerimisel vastavaks bitsükliiliseks 2-alkoksümetüülühendiks, järgneva hüdroolüüsiga ning nii saadud karboksüülhappe järgneval amideerimisel, nii saadud alkoksümetüülühendi üleviimisel vastavaks halogeno-  
25 metüülühendiks, mida on järgnevalt vajadusel võimalik vastava ühendi kaudu üle viia soovitud ühendiks. Kui tsükliiseerimine teostatakse sobiva süsihapperivaadiga, saadakse lähteühend üldvalemiga XI, kus U on hüdroksüül-, merkapt- või aminorühm.

Lähteühend üldvalemiga XIII saadakse vastava o-diasendatud estri tsükliiseerimisel, nii  
30 saadud estri järgneval seebistamisel ja nii saadud karboksüülhappe amideerimisel vastava amiiniga.

Edasi on võimalik tsükliceerimisel saadud 5-asendis metüleenrühmaga asendatud imidasopüridiini vastava N-oksiidi kaudu üle viia vastavaks hüdroksümetüülühendiks, mis viiakse oküdatsiooni abil üle soovitud karboksüülhappeks üldvalemiga XIII.

5 Lähteainetena kasutatavad ühendid üldvalemiga III, VI, VII, IX ja XII saadakse tavalistel meetoditel, näiteks aromaatses estri, mis on o-asendis asendatud teatud juhul asendatud aminorühma ja nitrorühmaga, taandamisega ja nii saadud o-diaminoühendi järgneval tsükliceerimisel vastava karboksüülhappega.

10 Edasi on võimalik saadud ühendeid üldvalemiga I lahutada nende enantiomeerideks ja/või diastereomeerideks.

Nii on võimalik näiteks saadud ühendeid üldvalemiga I, mis esinevad ratsemaadis, lahutada tuntud meetoditel (vt Allinger N. L. ja Eliel E. L. "Topics in Stereochemistry",  
15 Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) nende optilisteks antipoodideks ning ühendeid üldvalemiga I, milles on vähemalt 2 asümmeetrilist süsinikuaatomit, nende füüsikaliskemiliste erinevuste alusel tuntud meetoditel, nt kromatograafiliselt ja/või fraktsioneerival kristallisatsioonil nende diastereomeerideks, mida, kui nad esinevad ratseemilisel kujul, on võimalik lahutada järgnevalt enantiomeerideks nii nagu eespool  
20 on kirjeldatud.

Enantiomeeride lahutamine toimub eelistatult kolonneraldamisega kiraalsel faasil või ümberkristallimisel optiliselt aktiivsest lahustist või reaktsioonil optiliselt aktiivse ainega, eelkõige happega ning selle aktiveeritud derivaadiga või alkoholiga, mis  
25 moodustab ratseemilise ühendiga sooli või derivaate, nagu ester või amiid, ning sellisel viisil saadud diastereomeerse soola segu või derivaatide lahutamisel, nt erineva lahustuvuse alusel, kusjuures puhastest diastereomeersetest sooladest või derivaatidest on võimalik vabastada sobivate agentidega vabad antipoodid. Iseäranis kasutatavad optiliselt aktiivsed happed on nt viinhappe või dibensoüülviinhappe, di-o-tolüülviinhappe, õunhappe, mandelhappe, kampersulfoonhappe, glutamiinhappe, aspargiinhappe või kiinhappe D- ja L-vormid. Optiliselt aktiivse alkoholina tuleb arvesse näiteks (+)- või (-)-mentool ning optiliselt aktiivse alküüljäägina amiidis näiteks (+)- või (-)-mentüüloksükarbonüüljääk.

Edasi on võimalik saadud ühendeid valemiga I farmatseutilise kasutamise jaoks anorgaaniliste või orgaaniliste hapetega üle viia nende sooladeks, eelkõige nende füsioloogiliselt sobivateks sooladeks. Hapetena tulevad sel juhul arvesse näiteks soolhape, vesinikbromiidhape, väävelhape, fosforhape, fumaarhape, merevaikhape, piimhape, sidrunhape, viinhape või maleiinhape.

Peale selle on võimalik nii saadud ühendeid, juhul kui nad sisaldavad karboksüülrühma, soovi korral anorgaaniliste või orgaaniliste alustega üle viia nende sooladeks, eelkõige nende farmatseutilise kasutatavateks füsioloogiliselt sobivateks sooladeks. Alustena võib asutada siinjuures näiteks naatriumhüdroksiidi, kaaliumhüdroksiidi, tsükloheksüülamiini, etanoolamiini, dietanoolamiini ja trietanoolamiini.

Nagu alguses mainitud, ilmutavad uued ühendid üldvalemiga I ning nende soolad väärtuslikke omadusi. Nii on ühendid üldvalemiga I, kus E on tsüanorühm, väärtuslikuks vaheproduktiks muude ühendite üldvalemiga I valmistamiseks ning ühendid üldvalemiga I, kus E on  $R_6NH-C(=NH)$ -rühm, samuti nende tautomeerid, nende stereoisomeerid, nende füsioloogiliselt sobivad soolad, ilmutavad väärtuslikke farmakoloogilisi omadusi, eelkõige trombiini pärssivat toimet, trombiinaega pikendavat toimet ning pärssivat toimet sellistele seriinproteasidele nagu nt trüpsiin, urokinaasi faktor VIIa, faktor Xa, faktor IX, faktor XI ja faktor XII, kusjuures mõned ühendid nagu näiteks ühend näitest 16, ilmutavad vähest trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet.

Näitena uuriti ühendeid:

25

A = 2-[N-(amidinofenüül)aminometüül]bensitiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-karboksüetüül)amiid,

30

B = 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdroksükarbonüülpropüül)amiid,

C = 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiid,



D = 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,

5 E = 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiid,

F = 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-  
fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiid ja

10 G = 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

nende toime kohta trombiinajale järgnevalt:

15 Material: plasma, inimverest valmistatud tsitraatverest.

Test-trombiin (veise), 30 ü/ml, Behring Werke, Marburg

Dietüülbarbituraatsetaat-puhver, ORWH 60/61, Behring Werke,  
Marburg

Biomatic B10 koagulomeeter, Sarstedt

20

Teostamine:

Trombiinaja määramine toimus firma Sarstedt Biomatic B10-koagulomeetriga.

25 Testitav aine paigutati tootja poolt ette nähtud testanumatesse koos 0,1 ml inimpäritolu  
tsitraat-plasma ning 0,1 ml dietüülbarbituraat-puhvriga (DBA-puhver). Segu inkubeeriti  
üks minut 37°C juures. Hüübimisreaktsioon vallandati 0,3 ü test-trombiini 0,1 ml DBA-  
puhvris lisamisega. Meetodi kohaselt toimub koos trombiini lisamisega aja mõõtmise  
kuni segu hüübimiseni. Kontrollkatsena toimivad segud, kuhu lisatakse 0,1 ml DBA-  
30 puhvrit.

Definitsiooni kohaselt määratakse doosi-toimekõvera järgi efektiivne aine  
kontsentratsioon, mille juures trombiiniaeg kontrollkatse suhtes kahekordistub.

Saadud andmed on toodud alljärgnevas tabelis:

Aine	Trombiinaeg (ED <sub>200</sub> μM-s)
A	0,04
B	0,06
C	0,15
D	0,03
E	0,09
F	0,03
G	0,03

Näiteks ühendite A, D, E ning G kasutamise korral rottidel doosis kuni 1 mg/kg kohta polnud võimalik täheldada mingeid akuutseid toksilisi kõrvaltoimeid. Järelikult on need ühendid hästi talutavad.

Uued ühendid ning nende füsioloogiliselt sobivad soolad sobivad oma farmakoloogiliste omaduste poolest venoosete ja arteriaalsete tromboosete haiguste ennetamiseks ja raviks nagu näiteks sügavate jalaveenitrombooside raviks, möödavooluoperatsioonide või angioplastika (PT(C)A) järgse taassulgumise vältimiseks, samuti soonte sulgumisel perifeersete arteriaalset haiguste nagu kopsuemboolia korral, laialdasel soonesisesel hüübimisel, koronaartomboosi profülaktikaks, ajurabanduse profülaktikaks ning vereringe takistustest või soonesisestest liistakutest põhjustatud soonte sulgumise vältimiseks. Lisaks on leiutisekohased ühendid sobilikud antitrombooseks toetuseks trombolüütilise ravi korral nagu näiteks koos rt-PA või streptokinaasiga PT(C)A järgse pikaajalise restenoosi vältimiseks, koagulatsioonist sõltuvate kasvajate metastaseerumise ja kasvu ning põletikuliste protsesside tõkestamiseks.

Vastava toime saavutamiseks tarvilik doos on veenisesesel manustamisel 0,1 kuni 30 mg/kg, eelistatult 0,3 kuni 10 mg/kg, ja suu kaudu manustamisel 0,1 kuni 50 mg/kg, eelistatult 0,3 kuni 30 mg/kg, igakord 1 kuni 4 korda päevas. Seejuures võimaldavad leiutisekohaselt valmistatud ühendid valemiga I, soovitatavalt kombinatsioonis muude toimeainetega, koos ühe või enama inertse tavalise kandeaine ja/või täiteainega, nt maisitärklise, piimasuhkru, roosuhkru, mikrokristallilise tselluloosi, magneesium-

stearaadi, polüvinüülpürrolidooni, sidrunhappe, viinhappe, vee, vesi/etanooli, vesi/glütseriini, vesi/sorbiidi, vesi/polüetüleenglükooli, propüleenglükooli, tsetüülstearüülalkoholi, karboksümetüülselluloosi või rasva sisaldavate ainete nagu tahkestatud rasv või nende sobilike segudega paigutada end tavapärastesse galeenilistesse valmistoodetesse, nagu tabletid, dražeed, kapslid, pulbrid, suspensioonid või ravimküünlad.

Järgnevad näited selgitavad leiutist lähemalt:

#### Eelmärkused

- 10 R<sub>f</sub>-väärtuse määramisel kasutati alati, kui pole midagi muud nimetatud, firma E. Merck, Darmstadt, Polygram-silikageelplaate.

EKA-massispektreid (katioonide elektronkiir-massispektrid) kirjeldatakse näiteks väljaandes *Chemie unserer Zeit* 6, 308-316 (1991).

15

#### Näide 1

3-metüül-2-[2-(4-amidino fenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

#### a) 6-metüülamino-5-nitronikotiinhappemetüülester

- 20 1,6 g (7,4 mmol) 6-kloro-5-nitronikotiinhappemetüülestrit (vt. Bernie jt., J. Chem. Soc. 1951, 2590) segati 20 ml metüülamiini 40% vesilahuses 30 min. toatemperatuuril. Seejärel reaktsioonisegu lahjendati jääveega, väljalangenud kollane sade filtreeriti välja ja kuivatati.

Saagis: 1,2 g (80% teoreetilisest),

- 25 R<sub>f</sub>-väärtus: 0,66 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/jää-äädikhape = 90:5:5)

#### b) 5-amino-6-metüülaminonikotiinhappemetüülester

- Lahusele, mis sisaldas 3,1 g (15 mmol) 6-metüülamino-5-nitronikotiinhappemetüülestrit 100 ml etanooli ja diklorometaani segus (3:1), lisati 1 g pallaadiumi söel (10%) ja saadud suspensiooni hüdrogeeniti toatempeatuuril ja vesinikurõhul 5 baari 1,5 tundi. Seejärel filtreeriti katalüsaator välja ja lahusti destilleeriti vaakumis ära. Saadud õlist toorprodukti kasutati järgEVates etappides.

Saagis: 2,4 g (92% teoreetilisest),

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,44 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

c) 5-[2-(4-tsüanofenüül)etüülkarbonüülamino]-6-metüülaminonikotiinhappemetüülester

2,6 g (15 mmol) 3-(4-tsüanofenüül)propioonhappe lahusele 25 ml absoluutses tetra-  
 5 hüdofuraanis lisati 2,4 g (15 mmol) N,N'-karbonüüldiimidasooli ja segati toatempera-  
 tuuril 20 min. Seejärel segati imidasoliidi 2,3 g (13 mmol) 5-amino-6-metüülamino-  
 nikotiinhappemetüülestri lahusega 25 ml dimetüülformamiidis ja kuumutati 3 tundi 100  
 °C juures. Pärast lahusti vaakumis eemaldamist lahustati saadud toorprodukt etüül-  
 atsetaadis, orgaanilist faasi pesti veega ja naatriumsulfaadi peal kuivatamise järel eemal-  
 10 dati lahusti uuesti. Järelejäänud jääk puhastati kiirkromatograafiliselt (silikageel;  
 gradient: diklorometaan kuni diklorometaan/etanool = 19:1).

Saagis: 2,1 g beeži tahket ainet (50% teoreetilisest),

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,54 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

15 d) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-  
 metüülester

Lahust, mis koosnes 2,0 g (5,9 mmol) 5-[2-(4-tsüanofenüül)etüülkarbonüülamino]-6-  
 metüülaminonikotiinhappemetüülestrist 50 ml jää-äädikhappes, kuumutati 1 tund 100 °C  
 juures. Pärast lahusti eemaldamist lahustati diklorometaanis, pesti naariumvesinikkarbo-  
 20 naadi lahusega, kuivatati naatriumsulfaadi peal ja lahusti eemaldati destilleerimisega.

Saagis: 1,7 g pruuni tahket ainet (89% teoreetilisest),

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,50 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

e) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhape

25 Lahusele, mis sisaldas 3,2 g (10 mmol) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso-  
 [4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappemetüülestrit 150 ml metanoolis, lisati 1,5 g liitium-  
 hüdrosiidi lahust 20 ml vees ja segati toatemperatuuril 24 tundi. Seejärel reaktsiooni-  
 segu lahjendati 50 ml veega, alkohol destilleeriti välja ja vesifaasi pesti etüülatsetaadiga.  
 Pärast lahjendatud soolhappega hapestamist ekstraheeriti veelkord diklorometaani/-  
 30 metanooli seguga (9:1), orgaaniline faas kuivatati naatriumsulfaadi peal ja lahusti  
 eraldati destilleerimisega.

Saagis: 2,1 g beeži tahket ainet (70% teoreetilisest),

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,38 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

f) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

2,0 g (6,5 mmol) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe lahusele 100 ml diklorometaanis lisati 20 ml tionüülkloriidi ja keedeti  
 5 2 tundi tagasivooluga. Pärast vedelfaasi äradestilleerimist lahustati toorprodukt kaks korda diklorometaanis ja kummalgi korral destilleeriti lahusti ära. Saadud toorhappekloriid (2 g) suspendeeriti 100 ml tetrahüdrofuraanis ja lisati 1,2 g (6,5 mmol) N-(2-etoksükarbonüületüül)aniliini. Seejärel lisati tilkhaaval 5 minuti jooksul 0,73 g (7,2 mmol) trietüülamiini. Pärast 1-tunnilist segamist destilleeriti lahusti vaakumis ära, jääb  
 10 lahustati etüülatsetaadis, orgaaniline faas pesti veega ja kuivatati naatriumsulfaadi peal. Pärast lahusti äradestilleerimist ja kiirkromatografeerimist (silikageel; diklorometaan kuni diklorometaan/etanool = 49:1) eraldati soovitud ühend pruunika õlina.

Saagis: 1,9 g (65% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1).

15

g) 3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

1,8 g (3,7 mmol) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi segati 100 l vesinikkloriidiga küllastatud etanoolis 16 tundi esialgu 0 °C juures ja seejärel toatemperatuuril seni, kuni lähteainet õhukesekihilise kromatograafia järgi enam polnud. Seejärel destilleeriti lahusti ära, õline jääb lahustati 50 ml absoluutses etanoolis ja lisati 3,6 g (37 mmol) ammooniumkarbonaati. Nelja tunni pärast destilleeriti lahusti vaakumis ära, saadud toorprodukt puhastati kiirkromatograafiliselt (silikageel; gradient: diklorometaan/-  
 20 etanool 19:1 kuni 4:1) ja aurutati uuesti kokku.

Saagis: 1,6 g beeži tahket ainet (80% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,30 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:5:5)

#### Näide 2

30 3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

535 mg (1,0 mmol) 3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi lahusele 10 ml etanoolis

lisati 5 ml 2N naatriumhüdrosiidi ja segati 2 tundi toatemperatuuril. Seejärel reaktsioonisegu lahjendati 10 ml vee lisamisega, alkohol destilleeriti ära, vesifaasi pesti 20 ml etüülatsetaadiga ja viidi kontsentreeritud soolhappega happeliseks, kusjuures soovitud ühend sadenes valgete kristallidena.

5 Saagis: 375 mg (74% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,23 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:5:5)

$C_{26}H_{26}N_6O_3$  (470,54)

Massispekter:  $(M+H)^+ = 471$

10 Näide 3

3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 1 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]-püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidist,

15 soolhappe metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 75% teoreetilisest,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485,55)

$R_f$ -väärtus: 0,31 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 486$

20

Näide 4

3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-etoksükarbonüülmetüülamiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 1 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]-

25 püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-etoksükarbonüülmetüülamiidist, vesinikklooriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 84% teoreetilisest,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,56)

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

30 EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 485$

Näide 5

3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-hüdrosükarbonüülmetüülamiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 2 3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[4,5-b]-püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-etoksükarbonüülmetüülamiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 85% teoreetilisest,

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  (456,51)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 457$

Näide 6

2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]-3-metüül-6-(2-metoksükarbonüül-2,3-dihüdroidool-1-üülkarbonüül)imidaso[4,5-b]püridiinhüdrokloriid

15 Valmistati analoogselt näitega 1 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]-3-metüül-6-(2-metoksükarbonüül-2,3-dihüdroidool-1-üülkarbonüül)imidaso[4,5-b]püridiinist, vesinikkloriidi metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 20% teoreetilisest,

$C_{27}H_{26}N_6O_3$  (482,54)

20  $R_f$ -väärtus: 0,30 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 483$

Näide 7

2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]-3-metüül-6-(2-karboksü-2,3-dihüdroidool-1-üülkarbonüül)imidaso[4,5-b]püridiinhüdrokloriid

25 Valmistati analoogselt näitega 2 2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]-3-metüül-6-(2-metoksükarbonüül-2,3-dihüdroidool-1-üülkarbonüül)imidaso[4,5-b]püridiinhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 90% teoreetilisest,

30  $C_{26}H_{24}N_6O_3$  (468,52)

$R_f$ -väärtus: 0,24 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 469$

$(M+Na)^+ = 491$

Näide 8

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-5-üülkarboksüül-  
happe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

a) 2-amino-3-metüülamino-6-metüülpüridiin

5 8,35 g (50 mmol) 2-metüül-5-metüülamino-6-nitropüridiin (Heterocycles 38, 529  
(1994)) lahustati 300 l etüülatsetaadis ja hüdrogeeniti 1,5 g Raney nikliga 3,5 tundi  
toatemperatuuril. Seejärel filtreeriti katalüsaator välja ja filtraat aurutati kokku. Jäägi  
kristalliseerimisega petrooleestrist saadi 5,75 g (84% teoreetilisest) oliivrohelisi kristalle.  
 $C_7H_{11}N_3$  (137,20)

10 Sulamistemperatuur: 112-113 °C

b) 1,5-dimetüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin

11,4 g (63 mmol) 4-tsüanofenoksüädikhapet lahustati 200 ml absoluutses tetrahydro-  
furaanis ja toatemperatuuril lisati 10,2 g (63 mmol) N,N'-karbonüüldiimidasooli. 15  
15 minuti pärast lisati 60 °C juures 5,70 g (41,5 mmol) 2-amino-3-metüülamino-6-  
metüülpüridiini. Pärast 2 tundi 60 °C juures hoidmist destilleeriti lahusti ära,  
kristallilisele jäägile lisati vett, pesti veega ja kuivatati. Kristalliseerimisega etanoolist  
saadi 9,95 g (91% teoreetilisest) valgeid kristalle.

$C_{16}H_{14}N_4O$  (278,32)

20 Massispekter:  $M^+ = 278$

c) 1,5-dimetüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-4-N-oksiid

2,62 g (10 mmol) 1,5-dimetüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiini  
suspendeeriti 125 ml diklorometaanis ja lisati 2,62 g (12,7 mmol) m-kloroperbensoe-  
25 hapet, kusjuures saadi selge lahus. Pärast 2 tundi toatemperatuuril hoidmist destilleeriti  
lahusti ära ja saadud jäägile lisati naatriumvesinikkarbonaadi lahust. 30 minuti pärast  
filtreeriti saadud valge kristalliline produkt välja, pesti veega ja kuivatati 40 °C juures.

Saagis: 2,45 g (83% teoreetilisest),

$C_{16}H_{14}N_4O_2$  (294,30)

30 Massispekter:  $M^+ = 294$

d) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]-5-hüdrosümetüülimidaso[4,5-b]püridiin

2,40 g (8,2 mmol) 1,5-dimetüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-



4-N-oksiidi suspendeeriti 75 ml diklorometaanis ja lisati 2,4 ml trifluoroetaanhappeanhüdriidi (16,9 mmol), kusjuures tekkis selge lahus. 16 tunni toatemperatuuril seismise järel destilleeriti lahusti ära, lahustati saadud viskoosne jääk 50 ml dikloromeraanis ning kaeti 50 ml 2M naatriumvesinikkarbonaadi lahuse kihiga. Pärast 3-tunnilist tugevat segamist filtreeriti moodustunud sade välja, pesti veega ja kuivatati 40 °C juures.

Saagis: 1,85 g valget pulbrit (78% teoreetilisest),

$C_{16}H_{14}N_4O_2$  (294,30)

Sulamistemperatuur: 172 °C

10 e) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-5-karbaldehüüd  
3,65 g (12,5 mmol) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]-5-hüdroksümetüülimidaso[4,5-b]püridiini lahustati 500 ml diklorometaanis ja lisati 15,0 g mangaandioksiidi. Pärast 96 tundi hoidmist toatemperatuuril filtreeriti silikageelil ja destilleeriti lahusti ära. Saadud filtraat aurutati kokku, hõõruti eetriga peeneks, filtreeriti välja ja kuivatati.

15 Saagis: 3,05 g valget pulbrit (84% teoreetilisest),

$C_{16}H_{12}N_4O_2$  (292,30)

Sulamistemperatuur: 231-234 °C

f) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]-5-karboksüimidaso[4,5-b]püridiin

20 1,25 g (4,3 mmol) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-5-karbaldehüüdi lahustati 10 ml sipelghappes ja lisati 0 °C juures 1,0 ml vesinikperoksiidi (33%-ne). Pärast hoidmist 12 tundi 4 °C juures filtreeriti moodustunud valge sade välja, pesti veega ja kuivatati 40 °C juures.

Saagis: 0,81 g (61% teoreetilisest),

25  $C_{16}H_{12}N_4O_3$  (308,7)

g) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-5-üül-

karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

30 308 mg (1,0 mmol) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]-5-karboksüimidaso[4,5-b]püridiini suspendeeriti 5 ml dimetüülformamiidis ning lisati 303 mg (3,0 mmol) N-metüülmorfoliini ja 321 mg (1,0 mmol) O-(bensotriasool-1-üül)-N,N,N',N'-tetrametüülurooniumtetrafluoroboraati. Pärast hoidmist 10 minutit toatemperatuuril lisati lahus 215 mg (1,2 mmol) N-(2-püridüül)-3-aminopropioonhappemetüülestrit 2 ml

dimetüülformamiidis, kusjuures tekkis selge lahus. Pärast hoidmist 12 tundi toatemperatuuril segati reaktsioonisegu jäävette. Kolmekordse etüülatsetaadiga ekstraheerimise järel pesti ühendatud orgaanilist ekstrakti keedusoola lahusega, kuivatati naatriumsulfaadil ja aurutati kokku. Saadud jääk kromatografeeriti silikageelil diklorometaan/etanooliga (90:1 kuni 25:1).

Saagis: 165 mg valget pulbrit (35% teoreetilisest),

$C_{25}H_{12}N_6O_4$  (407,50)

Sulamistemperatuur: 139-140 °C

10 h) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 1g 140 mg (0,3 mmol) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)-oksümetüül]imidaso[4,5-b]püridiin-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi reaktsioonil vesinikkloriidiga küllastatud etanooli ja ammoniumkarbonaat/etanooliga. Saadud produkt puhastati kromatograafiliselt silikageelil diklorometaan/etanooliga (19:1 kuni 4:1).

Saagis: 48 mg valget pulbrit (36% teoreetilisest),

$C_{26}H_{27}N_7O_4$  (501,57)

Massispekter:  $(M+H)^+ = 502$

20

#### Näide 9

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

a) 4-fluoro-3-metoksüatsetamidobensoehappeetüülester

25 2,8 g (15,3 mmol) 3-amino-4-fluorobensoehappeetüülestri (vt L. S. Fosdick, A. F. Dodds, J. Amer. Chem. Soc. 65, 2305 (1943)) ja 1,56 ml (1,85 g = 17,0 mmol) metoksüatsetüülkloriidi lahust 50 ml klorobenseenis segati 1 tund 50 °C juures ja järgnevalt 15 minutit keemisel. Siis destilleeriti lahusti vaakumis ära ja puhastati saadud toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; diklorometaan/etanool=100:1). Esialgu  
30 öline sadenud soovitud produkt tahkus mõne päeva jooksul.

Saagis: 3,8 g (98% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,38 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

b) 2-metoksümetüülbensotiasool-5-karboksüülhappeetülester

3,0 g (11,7 mmol) 4-fluoro-3-metoksüatsetamidobensoehappe ja 2,1 g (5,2 mmol) Lawesson'i reagenti segu keedeti 6 tundi 90 ml toluenis, lisati uuesti 1,0 g Lawesson'i reagenti ja kuumutati veel 8 tundi 120 °C juures. Pärast lahustite asendamist ksüleeniga  
5 kuumutati veel 8 tundi surveanumas 180 °C juures. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära, puhastati saadud toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; etüül-atsetaat/petrooleeter = 5:95) ja aurutati uuesti kokku.

Saagis: 2,1 g kollaseid kristalle (72% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,55 (silikageel; etüül-atsetaat/petrooleeter = 3:7)

10

c) 2-metoksümetüülbensotiasool-5-karboksüülhape

2,1 g (8,36 mmol) 2-metoksümetüülbensotiasool-5-karboksüülhappeetülestri ja 16 ml 2N naatriumhüdroksiidi segu segati 60 ml etanoolis 1 tund toatemperatuuril. Seejärel destilleeriti alkohol ära, laustati toorprodukt 20 ml vees, pesti 50 ml dietüüleetriga ja  
15 hapestati vee faas kontsentreeritud soolhappega jääga jahutamisel. Pärast seda sadenenud beežikasroosat värvi ühend filtreeriti välja, pesti veega ja kuivatati.

Saagis: 1,6 g (86% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,12 (silikageel; diklorometaan/etanool = 29:1)

20 d) 2-metoksümetüülbensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-etüül)amiid

1,6 g (7,2 mmol) 2-metoksümetüülbensotiasool-5-karboksüülhappe suspensioonile 60 ml diklorometaanis lisati 1,6 ml (22 mmol) tionüülkloriidi ja keedeti 1 tund tagasivooluga. Seejuures tahke aine lahustus 20 minuti jooksul. Pärast vedelate  
25 komponentide ära destilleerimist lahustati toorprodukt veel kaks korda diklorometaanis ning iga kord destilleeriti lahusti ära. Nii saadud toorhappekloriid lahustati 50 ml tetrahüdrofuraanis, tilgutati 1,4 g (7,2 mmol) N-(2-etoksükarbonüületüül)aniliini ja 3,0 ml (21 mmol) trietüülamiini segusse 50 ml tetrahüdrofuraanis ning segati üleöö toatemperatuuril. Järgnevalt destilleeriti lahusti vaakumis ära, lahustati jääk 30 ml  
30 diklorometaanis, pesti lahus veega ja kuivatati naatriumsulfaadil. Pärast lahustite äradestilleerimist ning kiirkromatograafiat (silikageel; gradient: diklorometaan/etanool 98,5:1,5 kuni 80:20) eraldati soovitud ühend pruunika õlina.

Saagis: 2,05 (72% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,40 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:1)

e) 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

- 5 2,05 g (5,14 mmol) 2-metoksümetüülbensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi ja 5,7 ml (5,7 mmol) 1M boortribromiidi lahuse diklorometaanis segu lahustati järgnevalt 60 ml diklorometaanis ning segati 16 tundi toatemperatuuril. Seejärel pesti 40 ml küllastatud naatriumvesinikkarbonaadi lahusega, kuivatati orgaaniline faas naatriumsulfaadiga ja destilleeriti lahusti ära. Nõnda saadud toor-2-
- 10 bromometüülbensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-amiid (2,4 g) lahustati 5,0 ml N,N-diisopropüületüülamiinis ja lisati 0,64 g (5,4 mmol) 4-aminobensonitriili. Pärast 1-tunnilist kuumutamist 130 °C juures lahusti destilleeriti vaakumis ära ja puhastati saadud toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel-  
gradient: etüülatsetaat/petrooleeter = 1:3 kuni 1:1), kusjuures eluaadi kokkuaurutamisel  
15 saadi oranživärviline vaht.

Saagis: 1,1 g (44% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,35 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 7:3)

f) 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

- 20 1,1 g (2,27 mmol) 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi segati 100 ml vesinikkloriidiga küllastatud etanoolis esmalt 0 °C juures ja siis toatemperatuuril nii kaua, kuni lähteainet õhukese-  
kihilise kromatograafia järgi enam polnud. Seejärel destilleeriti lahusti ära vanni  
25 maksimumtemperatuuri 30 °C juures, lahustati õline jääk 100 ml absoluutses etanoolis ja  
lisati 1,6 g (22 mmol) ammoniumkarbonaati. Pärast 18-tunnilist segamist toatempera-  
tuuril destilleeriti lahusti ära vaakumis ja puhastati toorprodukt kiirkromatograafiliselt  
(silikageel; gradient: vesi/metanool = 19:1 kuni 4:1). Eluaadi kokkuaurutamisel saadi  
soovitud ühend valge vahuna.

30 Saagis: 0,77 g (63% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; diklorometaan/etanool = 3:7)

$C_{27}H_{27}N_5O_3S$  (501,60)

Massispekter:  $(M+H)^+ = 502$

Näide 10

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-karboksüetüül)amiid

0,45 g (0,84 mmol) 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 15 ml etanoolis, lisati 2 ml 2N naatriumhüdrosiidi ja segati 4 tundi toatemperatuuril. Järgnevalt hapestati 3 ml 2N soolhappega ning destilleeriti lahusti ära. Saadud toorprodukt lahustati 5 ml dikloro-metaani/etanooli (2:1) segus ja filtreeriti välja mittelahustuv naatriumkloriid. Pärast lahustite äradestilleerimist saadi soovitud ühend kollase vahuna.

10 Saagis: 0,26 g (67% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,47 (silikageel; metanool/5% naatriumkloriidi vesilahus = 6:4)

$C_{25}H_{23}N_5O_3S$  (473,55)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 474$

15 Näide 11

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 9 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

20 Saagis: 68% teoreetilisest,

$C_{25}H_{24}N_6O_3S$  (488,57)

$R_f$ -väärtus: 0,13 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 489$

25

Näide 12

2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 9 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

30 Saagis: 95% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487,58)

$R_f$ -väärtus: 0,20 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 488

Näide 13

- 5 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 9 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

- 10 Saagis: 68% teoreetilisest,

$C_{25}H_{24}N_6O_3S$  (488,57)

$R_f$ -väärtus: 0,14 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 489

- 15 Näide 14

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 10 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiiddihüdrokloriidist

- 20 ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 90% teoreetilisest,

$C_{23}H_{20}N_6O_3S$  (460,52)

$R_f$ -väärtus:

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 461

25  $(M+Na)^+$  = 483

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

Näide 15

- 30 2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 9e 4-tsüano-N-metüülaniiliniinist ja 2-metoksümetüülbenso-

tiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist.

Saagis: 57% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,46 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

- 5 b) 2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 9 2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

- 10 Saagis: 73% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}N_5O_3S$  (515,64)

$R_f$ -väärtus: 0,29 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 516

- 15 Näide 16

2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 10 2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist

- 20 ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 96% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487,58)

$R_f$ -väärtus: 0,48 (Merck RP-8, metanool/5% NaCl lahus = 6:4)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 488

- 25  $(M+2Na)^{++}$  = 266,5

Näide 17

2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- 30 Valmistati analoogselt näitega 9 2-[(4-tsüanofenüül)tiometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 61% teoreetilisest,

$C_{27}H_{26}N_4O_3S_2$  (518,66)

$R_f$ -väärtus: 0,27 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 519$

5 Näide 18

2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 10 2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 95% teoreetilisest,

$C_{25}H_{22}N_4O_3S_2$  (490,61)

$R_f$ -väärtus: 0,25 (Merck RP-8, metanool/5% NaCl lahus = 6:4)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 491$

15  $(M+Na)^+ = 513$

Näide 19

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

20 Valmistati analoogselt näitega 9 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 82% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487,58)

25  $R_f$ -väärtus: 0,21 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 488$

Näide 20

30 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 10 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.



Saagis: 75% teoreetilisest,

$C_{24}H_{21}N_5O_3S$  (459,53)

$R_f$ -väärtus: 0,14 (silikageel; metüleenkloriid/etanol = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 460

5  $(M+Na)^+$  = 482

#### Näide 21

2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 9 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 80% teoreetilisest,

$C_{28}H_{28}N_4O_3S$  (500,62)

15  $R_f$ -väärtus: 0,30 (silikageel; metüleenkloriid/etanol = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 501

#### Näide 22

20 2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 10 2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 77% teoreetilisest,

25  $C_{26}H_{24}N_4O_3S$  (472,57)

$R_f$ -väärtus: 0,18 (silikageel; metüleenkloriid/etanol = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 473

$(M+Na)^+$  = 495

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

Näide 23

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 9 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üül-  
 5 karboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi  
 etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 83% teoreetilisest,

$C_{24}H_{29}N_5O_3$  (467,59)

$R_f$ -väärtus: 0,31 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 468  
 $(2M+H)^+$  = 935

Näide 24

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 10 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-  
 15 üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja  
 naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 75% teoreetilisest,

20  $C_{22}H_{25}N_5O_3S$  (439,54)

$R_f$ -väärtus: 0,14 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõni tilk äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 440  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 231,6

25 Näide 25

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 4-metüülamino-3-nitrobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

24,7 g (0,115 mol) 4-metüülamino-3-nitrobensoehappekloriidi ja 22,3 g (0,115 mol) N-  
 30 (2-etoksükarbonüületüül)aniliini lahusesse 300 ml tetrahüdrofuraanis tilgutati 15 minuti  
 jooksul toatemperatuuril segamisel 13,1 g (0,13 mol) trietüülamiini. Pärast 2-tunnilist  
 segamist destilleeriti lahusti veejoavaakumis ning jääk lahustati segamisel 700 ml veega.  
 Segu ekstraheeriti kolm korda 200 ml diklorometaaniga, orgaanilist ekstrakti pesti 200

ml 2N soolhappega ja kaks korda 300 ml veega ning kuivatati naatriumsulfaadil. Seejärel destilleeriti lahusti ära ja puhastati nii saadud õline produkt kolonnkromatograafiliselt (1 kg silikageeli; eluent: petrooleeter/etüülatsetaat = 2:1).

Saagis: 35,0 g (82% teoreetilisest),

5  $R_f$ -väärtus: 0,28 (silikageel; diklorometaan/etanool = 50:1)

b) 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

12,1 g (0,0326 mol) 4-metüülamino-3-nitrobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi hüdrogeeniti 300 ml etanoolis ja 150 ml diklorometaanis umbes 4 g

10 pallaadium/söel (10%) lisamise järel toatemperatuuril vesiniku rõhul 5 baari. Seejärel filtreeriti katalüsaator välja ja aurutati filtraat kokku. Nii saadud toorprodukt kasutati reaktsioonis ilma täiendava puhastamiseta.

Saagis: 10,6 g (95% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; diklorometaan/etanool = 50:1)

15

c) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

6,17 g (0,035 mol) N-(4-tsüanofenüül)glütsiini ja 5,68 g (0,035 mol) N,N'-karbonüüldiimidasooli kuumutati 300 ml tetrahüdrofuraanis 30 minuti jooksul keemiseni, seejärel

20 lisati 10,6 g (0,032 mol) 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi ja keedeti järgnevalt viis tundi. Lahusti destilleeriti vaakumis, jääk lahustati 150 ml jää-äädikhappes ja kuumutati tunni jooksul keemiseni. Järgnevalt destilleeriti jää-äädikhape vaakumis ära, jääk lahustati umbes 300 ml diklorometaanis, lahust pesti kaks korda ligikaudu 150 ml veega ja kuivatati seejärel naatriumsulfaadil.

25 Pärast lahusti aurustamist puhastati nii saadud toorprodukt kolonnkromatograafiliselt (800 g silikageeli; eluent: diklorometaan 1-2% etanooliga).

Saagis: 8,5 g (57% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,51 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

30 d) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

1,2 g (2,49 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi segati 100 ml küllas-

tatud soolhappe etanooli lahuses 6 tundi toatemperatuuril. Seejärel aurutati vaakumis kuivaks, jääk lahustati 100 ml etanoolis, lisati 2,5 g (26 mmol) ammooniumkarbonaati ning segati üleöö toatemperatuuril. Lahusti äradestilleerimise järel puhastati nii saadud toorprodukt kolonnkromatograafiliselt (100 g silikageeli; eluent: diklorometaan/etanool = 4:1). Eluaadi kokkuaurutamisel saadi soovitud ühend valge amorfse tahke ainaena.

Saagis: 1,10 g (83% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,18 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{28}H_{30}N_6O_3 \times HCl$  (498,6)

Massispekter:  $(M+H)^+$  = 499

10  $(M+2H)^{++}$  = 250

$(M+H+Na)^{++}$  = 261

#### Näide 26

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

300 mg (0,56 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidi, 15 ml etanooli, 4 ml vee ja 120 mg (3,0 mmol) naatriumhüdroksiidi segu segati kaks tundi toatemperatuuril. Seejärel lahjendati umbes 20 ml veega ning hapestati jää-äädikhappega nõrgalt happeliseks. Seejuures väljakristallunud produkt filtreeriti, pesti veega ning kuivatati vaakumis 60 °C juures.

Saagis: 250 mg (95% teoreetilisest),

$C_{26}H_{26}N_6O_3$  (470,5)

Massispekter:  $(M+H)^+$  = 471

25  $(M+H+Na)^{++}$  = 247

$(M+2Na)^{++}$  = 258

#### Näide 27

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 4-metüülamino-3-kloroatsetamidobensoehappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

1,8 g (5,9 mmol) 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksü-

karbonüületüül)amiidi [valmistamine toimub analoogselt 3-amino-4-etüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidile], 1,1 g (6,8 mmol) N,N'-karbonüüldiimidiasooli ja 0,65 g (6,9 mmol) kloroäädikhappe lahust 75 ml tetrahüdrofuraanis segati 1 tund toatemperatuuril. Seejärel destilleeriti lahusti ära vaakumis ja puhastati

5 toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 49:1).

Saagis: 1,7 g (77% teoreetilisest) kollane õli,

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,58 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

b) 2-klorometüül-1-metüülbensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-

10 etoksükarbonüületüül)amiid

1,6 g (4,3 mmol) 4-metüülamino-3-kloroatsetamidobensoehappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi kuumutati 25 ml äädikhappes 30 minutit 100 °C juures.

Seejärel destilleeriti lahusti ära, lahustati toorprodukt 40 ml metüleenkloriid/etanool (9:1) segus ning pesti 20 ml küllastatud naatriumvesinikkarbonaadi lahusega.

15 Orgaaniline faas kuivatati naariumsulfaadiga ja aurutati kokku.

Saagis: 1,5 g (100% teoreetilisest) pruun õli,

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,63 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

c) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)tiometüül]bensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-

20 propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

1,5 g (4,1 mmol) 2-klorometüül-1-metüülbensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi ja 0,65 g (4,8 mmol) p-tsüanotiofenooli

segu 10 ml dimetüülformamiidis ja 10 ml diisopropüületüülamiinis kuumutati 1 tund 100 °C juures. Lahusti destilleeriti ära vaakumis, toorprodukt lahustati 30 ml etüülatsetaadis, pesti 30 ml veega ning puhastati pärast kontsentreerimist kiirkromatograafiliselt

25 (silikageel; metüleenkloriid/etanool (49:1 kuni 19:1).

Saagis: 1,5 g (79% teoreetilisest) pruun õli,

R<sub>F</sub>-väärtus: 0,65 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

30 d) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-

propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

1,4 g (3,01 mmol) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)tiometüül]bensimidiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi segati 50 ml vesinikklorii-

diga küllastatud etanoolis 5 tundi esmalt 0 °C juures, hiljem toatemperatuuril, kuni lähteainet õhukesekihilise kromatograafia järgi enam polnud. Järgnevalt destilleeriti lahusti ära vanni maksimaaltemperatuuri 30 °C juures, lahustati õline jääk 40 ml absoluutses etanoolis ja lisati 2,8 g ammooniumkarbonaati. 18 tunni pärast destilleeriti

5 lahusti ära vaakumis ja puhastati toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool (19:1 kuni 4:1).

Saagis: 1,3 g (83% teoreetilisest) helebeeži tahke aineina.

$R_f$ -väärtus: 0,29 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

$C_{25}H_{31}N_6O_3S$  (481,62)

10 Massispekter:  $(M+H)^+ = 482$

#### Näide 28

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

15 0,52 g (1,0 mmol) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidi lahustati 15 ml etanoolis, lisati 5 ml 2N naatriumhüdrosiidi ja segati 2 tundi toatemperatuuril. Seejärel lisati 5 ml vett ja hapestati kontsentreeritud soolhappega. Vesi destilleeriti ära vaakumis, toorprodukt lahustati 5 ml etanoolis ning destilleeriti välja lahustumatu naatriumkloriid.

20 Pärast lahusti äradestilleerimist sadenes pealkirjas toodud ühend valge tahke aineina.

Saagis: 0,43 g (88% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

$C_{23}H_{27}N_5O_3S$  (453,57)

Massispekter:  $(M+H)^+ = 454$

25  $(M+Na)^+ = 476$

#### Näide 29

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-metüülpropüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

30 Valmistati analoogselt näitega 27 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-(N-(2-metüülpropüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 83% teoreetilisest,

$C_{25}H_{31}N_6O_3S$  (495,65)

$R_f$ -väärtus: 0,30 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 496

5 Näide 30

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 27 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi

10 etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 90% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}N_5O_3S$  (515,64)

$R_f$ -väärtus: 0,24 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 516

15  $(M+H+Na)^{++}$  = 269,7

Näide 31

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

20 Valmistati analoogselt näitega 28 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 76% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487,58)

25  $R_f$ -väärtus: 0,31 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 488

$(M+Na)^+$  = 510

Näide 32

30 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)-N-metüülamiidhüdrokloriid

a) 4-kloro-3-nitrobenseensulfoonhappe-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)-N-metüülamiid

2,2 ml (15 mmol) 1-metüül-4-metüülaminopiperidiini lahusele 60 ml püridiinis lisati

portsjonhaaval 3,8 g (15 mmol) 4-kloro-3-nitrobenseensulfoonhappekloriidi. Seejärel segati veel kaks tundi jahutamisel, aurutati järgnevalt kokku, lisati jäägile ligikaudu 50 ml vett ja leelistati kontsentreeritud ammoniaagiga intensiivsel segamisel. Sadenenud toorprodukt filtreeriti välja ja puhastati kolonnkromatograafiliselt (250 g silikageeli, eluent: diklorometaan 1,5% etanooliga).

Saagis: 1,6 g (31% teoreetilisest),

$C_{13}H_{18}ClN_3O_4S$  (347,8)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

10 b) 4-metüülamino-3-nitrobenseensulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiid

1,6 g (4,6 mmol) 4-kloro-3-nitrobenseensulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiidile lisati 30 ml 40% metüülamiini lahust ning segati suletud kolvis neli tundi toatemperatuuril. Seejärel lahjendati ligikaudu 40 ml veega, filtreeriti sadenenud produkt välja, pesti veega ja kuivatati.

Saagis: 1,5 g (95% teoreetilisest),

$C_{14}H_{22}N_4O_4S$  (343,4)

$R_f$ -väärtus: 0,45 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

20 c) 3-amino-4-metüülaminobenseensulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiid

1,5 g (4,4 mmol) 4-metüülamino-3-nitrobenseensulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiidi lahustati 100 ml metanoolis ja hüdromeeniti toatemperatuuril vesiniku rõhul 5 baari katalüütiliselt (10% pallaadiumi sõel). Katalüsaator filtreeriti välja ja filtraat aurutati kokku. Nii saadud produkti kasutati järgnevalt reaktsioonis ilma puhastamiseta.

Saagis: 1,4 g (100% teoreetilisest),

$C_{14}H_{24}N_4O_2S$  (312,4)

$R_f$ -väärtus: 0,33 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

30

d) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiid

532 mg (3,0 mmol) 4-tsüanofenüüloksüädikhapet ja 486 mg (3,0 mmol) 1,1'-karbo-



nüüldiimidiasooli lahustati 40 ml tetrahüdrofuraanis ja kuumutati 15 minuti jooksul keemiseni. Seejärel lisati 700 mg (2,24 mmol) 3-amino-4-metüülaminobenseensulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiidi ja keedeti edasi kaheksa tundi. Seejärel aurutati kokku ja kuumutati saadud õlist jääki 30 ml jää-äädikhappes üks tund keemiseni. Jää-äädikhape destilleeriti ära, lisati jäägile ligikaudu 30 ml vett ning leelistati kontsentreeritud ammoniaagiga ja ekstraheeriti lahust kolm korda ligikaudu 20 ml diklorometaaniga. Orgaanilised faasid kuivatati ja aurutati kokku. Nii saadud produkti kasutati edasi reaktsioonis ilma puhastamiseta.

Saagis: 400 mg (39% teoreetilisest),

10  $C_{23}H_{27}N_5O_3S$  (453,6)

$R_f$ -väärtus: 0,37 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

e) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidiasool-5-üülsulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiidhüdrokloriid

15 Valmistati analoogselt näitega 25d 400 mg 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]-bensimidiasool-5-üülsulfoonhappe-N-metüül-N-(1-metüülpiperidiin-4-üül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 370 mg (83% teoreetilisest),

$C_{23}H_{30}N_6O_3S$  (470,6)

20 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 471

$(M+2H)^{++}$  = 236

### Näide 33

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidiasool-5-üülsulfoonhappe-N-metüül-N-fenüülamiidhüdrokloriid

25 Valmistati analoogselt näitega 32 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidiasool-5-üülsulfoonhappe-N-metüül-N-fenüülamiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 46% teoreetilisest,

30  $C_{23}H_{23}N_5O_3S$  (449,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 450

$(M+H+metanool)^+$  = 482

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

Näide 34

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-(3-etoksükarbonüül-n-propüül)-N-fenüülamiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 32 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidaso-  
 5 sool-5-üülsulfoonhappe-N-(3-etoksükarbonüül-n-propüül)-N-fenüülamiidist, vesinik-  
 kloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 57% teoreetilisest,

$C_{28}H_{31}N_5O_5S$  (549,7)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 550$

10

Näide 35

1-metüül-2-[(3-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappepürrolidiid-  
 hüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 32 1-metüül-2-[(3-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimida-  
 15 sool-5-üülsulfoonhappepürrolidiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja  
 ammoo-niumkarbonaadist.

Saagis: 71% teoreetilisest,

$C_{20}H_{23}N_5O_3S$  (413,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 414$

20

Näide 36

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-  
 N-(3-metoksükarbonüülpropüül)amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-  
 25 5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-*tert*-butüüloksükarbonüülpropüül)amiidist,  
 vesinikkloriidi metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 83,5% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,17 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{29}H_{31}N_5O_3$  (497,6)

30 EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 498$

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

Näide 37

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdrosükarbonüülpropüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-metoksükarbonüülpropüül)amiiddihüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 92% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,09 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{28}H_{29}N_5O_3$  (483,6)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 484  
 $(M+Na)^+$  = 506  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 253,7

Näide 38

15 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-etoksükarbonüülpropüül)amiiddihüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-tert-butüüloksükarbonüülpropüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 25c N-(4-tsüanofenüül)glütsiinist ja 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(3-tert-butüüloksükarbonüülpropüül)amiidist.

Saagis: 65% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,17 (silikageel; diklorometaan/metanool = 19:1)

b) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-etoksükarbonüülpropüül)amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-tert-butüüloksükarbonüülpropüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 68% teoreetilisest,

30  $R_f$ -väärtus: 0,12 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{29}H_{32}N_6O_3$  (512,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 513  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 268

Näide 39

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdrosükarbonüülpropüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-etoksükarbonüülpropüül)amiidihüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 73,5% teoreetilisest,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 485

10  $(M+2H)^{++}$  = 243

$(M+H+Na)^{++}$  = 254

Näide 40

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 73% teoreetilisest,

20  $R_f$ -väärtus: 0,15 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{28}H_{29}N_5O_3$  (483,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 484

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

25 Näide 41

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(hüdrosükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 97% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_3$  (455,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 456

$$(M+Na)^+ = 478$$

$$(M+2Na)^{++} = 250,6$$

Näide 42

- 5 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

- 10 Saagis: 76% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,17 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{27}H_{27}N_5O_4$  (485,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 486

$$(M+H+Na)^{++} = 254,7$$

15

Näide 43

- 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(hüdrosükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

- 20 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 58% teoreetilisest,

$C_{25}H_{23}N_5O_4$  (457,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 458

- 25  $(M+Na)^+$  = 480

$$(M+2Na)^{++} = 251,6$$

Näide 44

- 30 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 74% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,12 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 485

5  $(M+H+Na)^{++}$  = 254

#### Näide 45

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(hüdrosükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 84% teoreetilisest,

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  (456,5)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 457

$(M+Na)^+$  = 479

$(M+2Na)^{++}$  = 251

#### Näide 46

20 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-pürimidüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-pürimidüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

25 Saagis: 14% teoreetilisest,

$C_{26}H_{27}N_7O_4$  (501,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 502

#### Näide 47

30 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist,

vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 44% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,12 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

$C_{26}H_{26}N_6O_4$  (486,5)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 487  
 $(M+2H)^{++}$  = 244  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 255

Näide 48

- 10 1-metüül-2-[(4-amidino fenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdrosükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[(4-amidino fenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

- 15 Saagis: 85% teoreetilisest,

$C_{24}H_{22}N_6O_4$  (458,5)

- EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 459  
 $(M+Na)^+$  = 481  
 $(M+2Na)^{++}$  = 252

20

Näide 49

1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

- 25 a) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-etoksükarbonüülmetüülamiid

Valmistati analoogselt näitega 25c N-(4-tsüanofenüül)glütsiin ja 3-amino-4-metüülaminobenseenhape-N-(2-püridüül)-N-etoksükarbonüülmetüülamiidist.

Saagis: 24% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,56 (silikageel; diklorometaan/metanool = 4:1)

30

b) 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]beni-

midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 70% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,16 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

5  $C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+2H)^{++}$  = 243,7  
 $(M+H-Na)^{++}$  = 254,6

10 Näide 50

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidid-

15 hüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 91% teoreetilisest,

$C_{24}H_{23}N_7O_3$  (457,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 458  
 $(M+Na)^+$  = 480  
 $(M+2Na)^{++}$  = 251,7

20

Näide 51

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidihüdrokloriid

25 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidist,

vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 90% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,17 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

30  $C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 485  
 $(M+2H)^{++}$  = 243  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254



Näide 52

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

- Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 89% teoreetilisest,

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  (456,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 457

10  $(M+Na)^+$  = 479

Näide 53

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- 15 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 87% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,11 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

20  $C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 485

$(M+2H)^{++}$  = 243

$(M+H+Na)^{++}$  = 254

25 Näide 54

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 79,5% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}N_5O_4$  (499,6)

$R_f$ -väärtus: 0,15 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 500,0

$(M+H+Na)^{++}$  = 261,7

Näide 55

- 5 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

- 10 Saagis: 82% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_4$  (471,5)

$R_f$ -väärtus: 0,11 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 472

$(M+H+Na)^{++}$  = 247,6

- 15  $(M+Na)^+$  = 494

$(M+2Na)^{++}$  = 258,6

Näide 56

- 20 1-metüül-2-[2-(2-amidinotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[2-(2-tsüanotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 25c 3-(2-tsüanotiofeen-5-üül)propioonhappe ja 3-amino-4-metüülaminobenseenihappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist.

- 25 Saagis: 18% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,66 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

b) 1-metüül-2-[2-(2-amidinotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- 30 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(2-tsüanotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 53% teoreetilisest,

$C_{26}H_{28}N_6O_3S$  (504,6)

$R_f$ -väärtus: 0,22 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 505

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

5

Näide 57

1-metüül-2-[2-(2-amidinotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[2-(2-amidinotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-hüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 98% teoreetilisest,

$C_{24}H_{24}N_6O_3S$  (476,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 477

15  $(M+Na)^+$  = 499

$(M+2H)^{++}$  = 239

Näide 58

20 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 25c N-(4-tsüanofenüül)glütsiinist ja 3-amino-4-metüülaminobenseenhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist.

25 Saagis: 61% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,62 (silikageel; diklorometaan/metanool = 19:1)

b) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

30 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 71% teoreetilisest,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499,6)

$R_f$ -väärtus: 0,28 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 500

$(M+H+Na)^{++}$  = 261,8

5  $(M+2H)^{++}$  = 250,8

Näide 59

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-hüdrokloriidist ja naatriumhüdrokksiidist.

Saagis: 91% teoreetilisest,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471,5)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 472

$(M+H+Na)^{++}$  = 247,6

$(M+2H)^{++}$  = 236,7

$(M+2Na)^{++}$  = 258,6

20 Näide 60

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

25 Valmistati analoogselt näitega 149a 3-(4-tsüanofenüül)propioonhapest ja 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist.

Saagis: 22% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,68 (silikageel; diklorometaan/metanool = 19:1)

30 b) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist,

vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 85% teoreetilisest,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$  (498,6)

$R_f$ -väärtus: 0,30 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 499  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 261

Näide 61

- 10 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 97% teoreetilisest,

- 15  $C_{26}H_{26}N_6O_3$  (470,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 471  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 247  
 $(M+Na)^+$  = 493

- 20 Näide 62

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- 25 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 86% teoreetilisest,

$C_{29}H_{31}N_5O_3$  (497,6)

$R_f$ -väärtus: 0,11 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

- 30 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 498  
 $(M+2H)^{++}$  = 249,8

Näide 63

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 71% teoreetilisest,

$C_{27}H_{27}N_5O_3$  (469,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 470  
 10  $(M+H+Na)^{++}$  = 246,6  
 $(M+Na)^+$  = 492  
 $(M+2H)^{++}$  = 235,6

Näide 64

15 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(metoksükarbonüületüül)amiidihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(metoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

20 Saagis: 73% teoreetilisest,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471,5)

$R_f$ -väärtus: 0,12 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 472  
 25  $(M+H+Na)^{++}$  = 247,8

Näide 65

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi metanoolilahusest, metanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 78% teoreetilisest,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485,6)

$R_f$ -väärtus: 0,31 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 486

$(M+H+Na)^{++}$  = 254,8

5 Näide 66

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 25c 3-(4-tsüanofenüül)propioonhappest ja 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiidist.

Saagis: 67% teoreetilisest,

IR-massispekter (KBr): iseloomuslikud piigid

3439,5  $\text{cm}^{-1}$  (N-H); 2235,5  $\text{cm}^{-1}$  (C≡N); 1631,6  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

15

b) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiidist, vesinikkloriidi

20 etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 92% teoreetilisest,

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}$  (493,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 494

$(M+Na)^+$  = 516

25  $(M+2H)^{++}$  = 258,7

Näide 67

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiidhüdrokloriid

30 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiidist,

vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 29% teoreetilisest,

$C_{26}H_{26}N_{10}O$  (494,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 495$

Näide 68

- 5 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-n-heksüüloksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Ligikaudu 30 ml vesinikkloriidiga küllastatud n-heksanooli lisati 0,60 g (1,1 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidi ja segati 19 tundi toatemperatuuril. Siis destilleeriti heksanool ära vaakumis, lisati jäägile segamisel ligikaudu 5 ml 1N ammoniaagi lahust ja aurutati uuesti kokku. Nii saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiliselt (silikageel, diklorometaan/metanool = 5:1).

10 Saagis: 53% teoreetilisest,

$C_{31}H_{37}N_7O_3$  (555,7)

- 15  $R_f$ -väärtus: 0,36 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 556$

Näide 69

- 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
20 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25c N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülglütsiinist ja 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist.

- 25 Saagis: 71% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,66 (silikageel; diklorometaan/metanool = 19:1)

b) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- 30 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülamino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 77% teoreetilisest,



$C_{28}H_{31}N_7O_3$  (513,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 514

$(M+H+Na)^{++}$  = 268,7

Näide 70

- 5 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

- 10 Saagis: 66% teoreetilisest,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 486

$(M+Na)^+$  = 508

$(M+2Na)^{++}$  = 265,6

15

Näide 71

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklo-  
pentüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-

- 20 5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklopentüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist,  
vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 65% teoreetilisest,

$C_{28}H_{35}N_5O_3$  (489,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 490

25

Näide 72

1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklo-  
pentüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-

- 30 5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklopentüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist  
ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 89% teoreetilisest,

$C_{26}H_{31}N_5O_3$  (461,6)

EKA-massispekter: (M+H) <sup>+</sup>	= 462
(M+H+Na) <sup>++</sup>	= 242,6
(M+Na) <sup>+</sup>	= 484
(M+2H) <sup>++</sup>	= 231,6

5

Näide 73

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklopentüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklopentüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 60% teoreetilisest,

$C_{27}H_{34}N_6O_3$  (490,6)

EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 491

15

Näide 74

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklopentüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

20 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-tsüklopentüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 45% teoreetilisest,

$C_{25}H_{30}N_3O_4$  (462,6)

EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 463

25 (M+H+Na)<sup>++</sup> = 243

(M+Na)<sup>+</sup> = 485

(M+2Na)<sup>++</sup> = 254

Näide 75

30 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüülmetüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüül-

metüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 54% teoreetilisest,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 500

5  $(M+2H)^{++}$  = 250,7

#### Näide 76

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdrosükarbonüülmetüül)amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(etoksükarbonüül-  
metüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 68% teoreetilisest,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471,5)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 472

$(M+Na)^+$  = 494

$(M+2Na)^{++}$  = 258,6

#### Näide 77

20 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-  
püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]bensimidasool-  
5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist,  
vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

25 Saagis: 91% teoreetilisest,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$  (498,6)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 499

#### 30 Näide 78

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-  
(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]beni-

midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 86% teoreetilisest,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499,6)

5  $R_f$ -väärtus: 0,09 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 500

#### Näide 79

10 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiididihüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 85% teoreetilisest,

15  $C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471,5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 472

$(M+2H)^{++}$  = 236,6

$(M+2Na)^{++}$  = 258,6

#### 20 Näide 80

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidihüdrokloriid

25 Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 64% teoreetilisest,

$C_{28}H_{31}N_7O_3$  (513,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 514

#### 30 Näide 81

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-

metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 70% teoreetilisest,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485,6)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+Na)^+$  = 508  
 $(M+2Na)^{++}$  = 265,6

### Näide 82

- 10 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

- Valmistati analoogselt näitega 25c N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülglütsiinist ja 3-amino-4-  
15 metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist.

Saagis: 71% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,38 (silikageel; diklorometaan/metanool = 19:1)

- b) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
20 karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-metüülamino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-  
amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 74% teoreetilisest,

- 25  $C_{29}H_{32}N_6O_3$  (512,6)  
 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 513  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 268  
 $(M+2H)^{++}$  = 257

### 30 Näide 83

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-

metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-  
amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrokksiidist.

Saagis: 80% teoreetilisest,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,6)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 485  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254  
 $(M+Na)^+$  = 507  
 $(M+2Na)^+$  = 265

10 Näide 84

1-etüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-  
(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-etüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]benzi-  
midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist,

- 15 vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 85% teoreetilisest,

$C_{28}H_{31}N_7O_3$  (513,6)

$R_f$ -väärtus: 0,21 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

- EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 514  
 20  $(M+H+Na)^{++}$  = 268,6  
 $(M+2H)^{++}$  = 257,7

Näide 85

- 1-etüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-  
25 (2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-etüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]benzi-  
midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-  
hüdrokloriidist ja 2N naatriumhüdrokksiidist.

Saagis: 49% teoreetilisest,

30  $C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485,6)

- EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254,6  
 $(M+2H)^{++}$  = 243,6

$$(M+2Na)^{++} = 265,7$$

Näide 86

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 88% teoreetilisest,

10  $C_{28}H_{29}FN_6O_3$  (516,6)

$R_f$ -väärtus: 0,08 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 517

$(M+H+Na)^{++}$  = 270

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

15

Näide 87

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-fluorofenüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 45% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}FN_6O_3$  (488,5)

$R_f$ -väärtus: 0,05 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

25 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 489

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

$(M+2H)^{++}$  = 256

Näide 88

30 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-metüülfenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-metüülfenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-

dist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 79% teoreetilisest,

$C_{29}H_{32}N_6O_3$  (512,6)

$R_f$ -väärtus: 0,10 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 513  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 268

#### Näide 89

- 10 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-metüülfenüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-metüülfenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-hüdrokloriidist ja naatriumhüdrokloriidist.

Saagis: 62% teoreetilisest,

- 15  $C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 485  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254  
 $(M+Na)^+$  = 507  
 $(M+2Na)^{++}$  = 265

20

#### Näide 90

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

- 25 1,1 g (2,06 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidi lahustati 40 ml tetrahüdrofuraani ja 10 ml vee segus, lisati järgnevalt 570 mg (4,12 mmol) kaaliumkarbonaati ja 362 mg (2,2 mmol) klorometaanhappe-n-heksüülestriit ja segati kaks tundi toatemperatuuril. Siis destilleeriti lahusti ära, lisati jäägile ligikaudu 50 ml küllastatud keedusoolalahust ja ekstraheeriti nii saadud lahust kolm korda 20 ml diklorometaaniga.
- 30 Ekstrakt kuivatati naatriumsulfaadil ja aurutati kokku. Nii saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiliselt (100 g silikageeli; diklorometaan + 5% etanooli).

Saagis: 78% teoreetilisest,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$  (626,8)



$R_f$ -väärtus: 0,49 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 627

$(M+H+Na)^{++}$  = 325

$(M+2H)^{++}$  = 314

5

Näide 91

1-metüül-2-[N-[4-(N-metoksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappeetüülestrist.

Saagis: 41% teoreetilisest,

$C_{30}H_{32}N_6O_5$  (556,6)

$R_f$ -väärtus: 0,85 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 557

$(M+H+Na)^{++}$  = 290

$(M+Na)^+$  = 579

Näide 92

20 1-metüül-2-[N-[4-(N-etoksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappeetüülestrist.

25 Saagis: 62% teoreetilisest,

$C_{30}H_{32}N_6O_5$  (556,6)

$R_f$ -väärtus: 0,51 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 557

$(M+H+Na)^{++}$  = 290

30  $(M+2H)^{++}$  = 279

Näide 93

1-metüül-2-[N-[4-(N-tsükloheksüülloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

5 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappetsükloheksüülestrist.

Saagis: 25% teoreetilisest,

$C_{34}H_{38}N_6O_5$  (610,7)

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 611

$(M+2H)^{++}$  = 306

Näide 94

1-metüül-2-[N-[4-[N-[2-(metüülsulfonüül)etüülloksükarbonüül]amidino]fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

15 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-2-(metüülsulfonüül)etüülestrist.

20 Saagis: 66% teoreetilisest,

$C_{32}H_{36}N_6O_7S$  (648,8)

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 649

$(M+H+Na)^{++}$  = 336

25  $(M+2H)^{++}$  = 325

Näide 95

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüülloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid ja klorometaanhappe-n-oktüülester

30 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-oktüülestrist.

Saagis: 41% teoreetilisest,

$C_{36}H_{44}N_6O_5$  (640,8)

$R_f$ -väärtus: 0,43 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 641

5  $(M+Na)^+$  = 663

#### Näide 96

1-metüül-2-[N-[4-(N-hüdroksüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

10 1,44 g (3,0 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi, 0,625 g (9,0 mmol)  
hüdroksüülamiinhüdrokloriidi ja 0,425 g (4,0 mmol) naatriumkarbonaati lahustati 80 ml  
etanoolis ja kuumutati 7 tundi keemiseni. Siis lisati veel 210 mg hüdroksüülamiinhüdro-  
kloriidi ja 170 mg naatriumkarbonaati, keedeti veel 5 tundi ja aurutati seejärel vaakumis  
15 kokku. Jääk lahustati ligikaudu 30 ml diklorometaanis, saadud lahust pesti 20 ml veega,  
orgaaniline faas kuivatati ja aurutati kokku. Nii saadud toorprodukt puhastati  
kolonnkromatograafiliselt (200 g silikageeli, diklorometaan + 4% etanooli).

Saagis: 39% teoreetilisest,

$C_{28}H_{30}N_6O_4$  (514,6)

20  $R_f$ -väärtus: 0,15 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 515

$(M+Na)^+$  = 537

$(2M+H)^+$  = 1029

$(2M+Na)^+$  = 1051

25

#### Näide 97

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heptüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimida-  
sool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

30 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]benzi-  
midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdroklo-  
riidist ja klorometaanhappe-n-heptüülestrist.

Saagis: 43% teoreetilisest,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$  (626,8)

$R_f$ -väärtus: 0,40 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 627

$(M+H+Na)^{++}$  = 325

$(M+Na)^+$  = 649

5

Näide 98

1-metüül-2-[N-[4-(N-bensoüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja bensoüülkloriidist.

Saagis: 88% teoreetilisest,

$C_{34}H_{32}N_6O_4$  (588,7)

$R_f$ -väärtus: 0,37 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

15  $^1H$ -NMR-spekter ( $D_6$ -DMSO): 2,61 (t,2H), 3,54 (s,3H), 3,76 (s,3H), 4,10 (t,2H), 4,61 (d,2H), 6,83 (d,2H), 7,05 kuni 7,55 (m,12H), 8,03 (d,2H), 8,25 (dd,2H), 8,98 (s,1H), 10,48 (s,1H)

Näide 99

20 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heksüülestrist.

25 Saagis: 54% teoreetilisest,

$C_{34}H_{40}N_6O_5$  (612,7)

$R_f$ -väärtus: 0,45 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 613

30 Näide 100

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-n-propüüloksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimid-

midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-n-propüüloksükarbonüületüül)amiid-  
hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heksüülestrist.

Saagis: 31% teoreetilisest,

$C_{36}H_{44}N_6O_5$  (640,8)

5  $R_f$ -väärtus: 0,42 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 641

$(M+H+Na)^{++}$  = 332

$(M+Na)^+$  = 663

10 Näide 101

1-metüül-2-[N-[4-(N-etoksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-  
üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-

15 hüdrokloriidist ja klorometaanhappeetülestrist.

Saagis: 72% teoreetilisest,

$C_{29}H_{31}N_7O_5$  (557,6)

$R_f$ -väärtus: 0,58 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 558

20  $(M+H+Na)^{++}$  = 290,8

$(M+Na)^+$  = 580

Näide 102

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüüloksükarbonüülamidiino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-

hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-oktüülestrist.

Saagis: 57% teoreetilisest,

30  $C_{35}H_{43}N_7O_5$  (641,8)

$R_f$ -väärtus: 0,60 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 642

$(M+H+Na)^{++}$  = 332,8

$$(M+Na)^+ = 664$$

Näide 103

1-metüül-2-[N-[4-(N-metoksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-  
 5 üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-hüdrokloriidist ja klorometaanhappemetüülestrist.

Saagis: 48% teoreetilisest,

10  $C_{29}H_{31}N_7O_5$  (557,6)

$R_f$ -väärtus: 0,62 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 558$

$(M+H+Na)^{++} = 290,7$

$(M+Na)^+ = 580$

15

Näide 104

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

0,7 g (1,1 mmol) 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi segati 0,12 g (3,0 mmol) naatriumhüdroksiidi, 5 ml vee ja 10 ml metanooli segus üks tund toatemperatuuril. Siis lahjendati 20 ml veega ja hapestati jää-äädik-  
 20 happega kuni pH 6. Seejärel lisati ligikaudu 5 ml dietüületrit ja segati intensiivselt tund aega. Sadenenud produkt filtreeriti välja, pesti vähese veega, seejärel dietüüleetriga ja  
 25 kuivatati.

Saagis: 80% teoreetilisest,

$C_{34}H_{41}N_7O_5$  (627,8)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 628$

$(M+H+Na)^{++} = 325,7$

30  $(M+Na)^+ = 650$

$(M+2Na)^{++} = 337,7$

Näide 105

1-metüül-2-[N-[4-[N-(2-metüülsulfonüületüüloksükarbonüül)amidino]fenüül]amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiid

- 5 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]benzi-  
midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-  
hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-2-(metüülsulfonüül)etüülestrist.

Saagis: 65% teoreetilisest,

$C_{31}H_{35}N_7O_7S$  (649,7)

- 10  $R_f$ -väärtus: 0,54 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 650  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 336,6  
 $(M+Na)^+$  = 672  
 $(M+2Na)^{++}$  = 347,6

15

Näide 106

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-butüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimida-  
sool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

- 20 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]benzi-  
midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-  
hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-butüülestrist.

Saagis: 30% teoreetilisest,

$C_{31}H_{35}N_7O_5$  (585,7)

$R_f$ -väärtus: 0,62 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

- 25 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 586  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 304,7  
 $(M+2H)^{++}$  = 293,7

Näide 107

- 30 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimida-  
sool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]benzi-  
midasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-

hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heksüülestrist.

Saagis: 51% teoreetilisest,

$C_{33}H_{39}N_7O_5$  (613,7)

$R_f$ -väärtus: 0,56 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 614  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 318,7  
 $(M+2H)^{++}$  = 307,6

#### Näide 108

- 10 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heptüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heptüülestrist.

- 15 Saagis: 21% teoreetilisest,

$C_{34}H_{41}N_7O_5$  (627,8)

$R_f$ -väärtus: 0,60 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

- EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 628  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 325,7  
 $(M+2H)^{++}$  = 314,7

20

#### Näide 109

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-pentüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

- 25 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-pentüülestrist.

Saagis: 66% teoreetilisest,

$C_{32}H_{37}N_7O_5$  (599,7)

- 30  $R_f$ -väärtus: 0,58 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

- EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 600  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 311,7  
 $(M+Na)^+$  = 622



Näide 110

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-nonüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-  
5 hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-nonüülestrist.

Saagis: 60% teoreetilisest,

$C_{36}H_{45}N_7O_5$  (655,8)

$R_f$ -väärtus: 0,48 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 656  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 339,8  
 $(M+Na)^+$  = 678

Näide 111

15 1-metüül-2-[N-[4-(N-bensoüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid-  
hüdrokloriidist ja bensoüülkloriidist.

20 Saagis: 62% teoreetilisest,

$C_{33}H_{31}N_7O_4$  (589,7)

$R_f$ -väärtus: 0,50 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 590  
 $(M+Na)^+$  = 612

25

Näide 112

1-metüül-2-[N-[4-(N-nikotinoüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-  
30 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)-  
amiidhüdrokloriidist ja nikotiinhappekloriidist.

Saagis: 40% teoreetilisest,

$C_{32}H_{30}N_8O_4$  (590,7)

$R_f$ -väärtus: 0,47 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 591

$(M+H+Na)^{++}$  = 307

$(M+Na)^+$  = 613

5

Näide 113

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-  
10 hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heksüülestrist.

Saagis: 51% teoreetilisest,

$C_{34}H_{41}N_7O_5$  (627,8)

$R_f$ -väärtus: 0,53 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 628

$(M+H+Na)^{++}$  = 325,7

$(M+2H)^{++}$  = 314,7

Näide 114

20 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-  
hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-oktüülestrist.

25 Saagis: 57% teoreetilisest,

$C_{36}H_{45}N_7O_5$  (655,8)

$R_f$ -väärtus: 0,46 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 656

$(M+H+Na)^{++}$  = 339,7

30  $(M+2H)^{++}$  = 328,7

Näide 115

1-metüül-2-[N-[4-[N-(2-metüülsulfonüületüüloksükarbonüül)amidino]fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-etoksükarbonüülmetüülamiid

- 5 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-etoksükarbonüülmetüülamiid-hüdrokloriidist ja klorometaanhappe-2-(metüülsulfonüül)etüülestrist.

Saagis: 72% teoreetilisest,

$C_{30}H_{33}N_7O_7S$  (635,7)

- 10  $R_f$ -väärtus: 0,23 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 636

$(M+H+Na)^{++}$  = 329,8

Näide 116

- 15 1-metüül-2-[N-[4-(N-tsükloheksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-metoksükarbonüülmetüülamiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-metoksükarbonüülmetüülamiid-hüdrokloriidist ja klorometaanhappetsükloheksüülestrist.

- 20 Saagis: 40% teoreetilisest,

$C_{32}H_{35}N_7O_5$  (597,7)

$R_f$ -väärtus: 0,26 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 598

$(M+Na)^+$  = 620

25

Näide 117

1-metüül-2-[N-[4-(N-metoksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-etoksükarbonüülmetüülamiid

- 30 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-etoksükarbonüülmetüülamiid-hüdrokloriidist ja klorometaanhappemetüülestrist.

Saagis: 62% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}N_7O_5$  (543,6)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 544  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 283,8  
 $(M+Na)^+$  = 566

5

Näide 118

1-metüül-2-[N-[4-(N-etoksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-  
 üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-metoksükarbonüülmetüülamiid

10 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-  
 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-metoksükarbonüülmetüül-  
 amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappeetülestrist.

Saagis: 42% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}N_7O_5$  (543,6)

$R_f$ -väärtus: 0,20 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 544

Näide 119

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimida-  
 sool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

20 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-  
 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)-  
 amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-oktüülestrist.

Saagis: 35% teoreetilisest,

$C_{36}H_{45}N_7O_5$  (655,8)

25  $R_f$ -väärtus: 0,28 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 656  
 $(M+2H)^{++}$  = 328,7

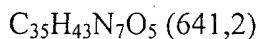
Näide 120

30 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]-N-metüülaminometüül]-  
 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-  
 metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-

etüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heksüülestrist.

Saagis: 58% teoreetilisest,



R<sub>F</sub>-väärtus: 0,42 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

$$\begin{aligned} 5 \quad \text{EKA-massispekter: } (M+H)^+ &= 642 \\ &(M+H+Na)^{++} = 332,7 \end{aligned}$$

#### Näide 121

10 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-oktüüloksükarbonüülamidino)fenüül]-N-metüülaminometüül]-  
bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-oktüülestrist.

Saagis: 36% teoreetilisest,

$$\begin{aligned} 15 \quad C_{37}H_{47}N_7O_5 \text{ (669,8)} \\ \text{EKA-massispekter: } (M+H)^+ &= 670 \\ &(M+H+Na)^{++} = 346,8 \\ &(M+2H)^{++} = 335,6 \end{aligned}$$

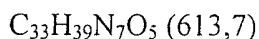
#### 20 Näide 122

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-butüüloksükarbonüülamidino)fenüül]-N-metüülaminometüül]-  
bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-

25 etüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-butüülestrist.

Saagis: 34% teoreetilisest,



$$\begin{aligned} \text{EKA-massispekter: } (M+H)^+ &= 614 \\ &(M+H+Na)^{++} = 318,7 \\ 30 \quad &(M+Na)^+ = 636 \end{aligned}$$

Näide 123

1-metüül-2-[N-[4-(N-bensoüülamidino)fenüül]-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-  
 üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülamino-  
 5 metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
 etüül)amiidhüdrokloriidist ja bensoüülkloriidist.

Saagis: 63% teoreetilisest,

$C_{35}H_{35}N_7O_4$  (617,7)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 618

10  $(M+H+Na)^{++}$  = 320,7

$(M+Na)^+$  = 640

Näide 124

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üül-(1-etoksükarbonüül-  
 15 metüültsükloheks-1-üül)ketoonhüdrokloriid

a) 4-klorofenüül(1-hüdroksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketoon

8,4 g (40 mmol) 3-(4-klorobensoüül)propioonhapet lahustati 300 ml tetrahüdrofuraanis  
 ja lisati potsjonhaaval 5,8 g (120 mmol) naatriumhüdriidi (50-60% parafiinõli suspen-  
 sioonis). Segati 1,5 tundi keemiseni kuumutades, seejärel tilgutati juurde 8,9 ml (60  
 20 mmol) 1,5-dijodopentaani ja keedeti veel kolm tundi. Pärast jahutamist valati lahus  
 segamisel 200 ml jäävette, destilleeriti tetrahüdrofuraan vaakumis ära, hapestati nii  
 saadud vesilahus 2n soolhappega ja ekstraheeriti kolm korda 150 ml diklorometaaniga.  
 Orgaaniline faas kuivatati ja aurutati kokku, nii saadud toorprodukt puhastati  
 kolonnkromatograafiliselt (500 g silikageeli; eluent: diklorometaan 1-2% etanooliga).

25 Saagis: 6,2 g (55% teoreetilisest) õlitaoline produkt,

$C_{15}H_{17}ClO_3$  (280,8)

$R_f$ -väärtus: 0,56 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

b) 4-kloro-3-nitrofenüül-(1-hüdroksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketoon

30 7,0 g (25 mmol) 4-klorofenüül-(1-hüdroksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketooni  
 lisati segamisel -5 kuni -10 °C juures portsjonhaaval 80 ml suitsevasse lämmastikhap-  
 pesse. Järgnevalt segati veel 10 minutit, siis valati lahus segamisel 200 ml jäävette, pesti  
 sadenenud produkti veega ja kuivatati.

Saagis: 7,8 g (96% teoreetilisest),

$C_{15}H_{16}ClNO_5$  (325,8)

$R_f$ -väärtus: 0,41 (silikageel; petrooleeter/etüülatsetaat = 4:6)

- 5 c) 4-metüülamino-3-nitrofenüül-(1-hüdroksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketoon  
7,8 g (23,9 mmol) 4-kloro-3-nitrofenüül-(1-hüdroksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)-ketooni segati 100 ml 40% metüülamiini vesilahuses toatemperatuuril 14 tundi, seejärel lahjendati ligikaudu 150 ml veega ja muudeti jää-äädikhappega nõrgalt happeliseks. Sadenenud produkt filtreeriti välja, pesti veega ja kuivatati.

10 Saagis: 7,1 g (93% teoreetilisest),

$C_{16}H_{20}N_2O_5$  (320,4)

$R_f$ -väärtus: 0,34 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

d) 4-metüülamino-3-nitrofenüül-(1-metoksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketoon

- 15 4,9 g (15 mmol) 4-metüülamino-3-nitrofenüül-(1-hüdroksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketooni lahustati 100 ml tetrahüdrofuraanis, lisati 2,4 g (15 mmol) 1,1'-karbonüül-diimidasooli ja kuumutati 15 minutit keemiseni. Seejärel lahusti aurustati, lisati 30 ml metanooli ja keedeti segades kolm tundi. Metanooli äradestilleerimise järel puhastati nii saadud toorprodukt kolonnkromatograafiliselt (250 g silikageeli, eluent: diklorometaan 1  
20 kuni 5% etanooliga).

Saagis: 2,4 g (48% teoreetilisest),

$C_{17}H_{22}N_2O_5$  (334,4)

$R_f$ -väärtus: 0,76 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

- 25 e) 3-amino-4-metüülamino-3-nitrofenüül-(1-metoksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketoon  
2,4 g (7,2 mmol) 4-metüülamino-3-nitrofenüül-(1-metoksükarbonüülmetüültsükloheks-1-üül)ketooni hüdrogeeniti 100 ml metanoolis toatemperatuuril vesiniku rõhul 5 baari katalüütiliselt (10% pallaadiumi söel). Nii saadud toorprodukti kasutati edasi reaktsioonis ilma puhastamata.

30 Saagis: 2,1 g (96% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,34 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

f) 3-(4-tsüanofenüüloksüatsetüülamino)-4-metüülaminofenüül-(1-metoksükarbonüül-metüülsükloheks-1-üül)ketoon

620 mg (3,5 mmol) 4-tsüanofenüüloksüädikhapet ja 570 mg (3,5 mmol) 1,1'-karbo-  
nүүldiimidasooli kuumutati 50 ml tetrahüdrofuraanis 15 minuti jooksul keemiseni. Lisati  
5 1,0 g (3,28 mmol) 3-amino-4-metüülaminofenüül-(1-metoksükarbonüülmetüülsüklo-  
heks-1-üül)ketooni ja keedeti veel 4 tundi. Seejärel lahusti aurustati ja puhastati nii  
saadud toorprodukt kolonnkromatograafiliselt (150 g silikageeli, eluent: diklorometaan 0  
kuni 2% etanooliga).

Saagis: 1,4 g (93% teoreetilisest),

10  $C_{26}H_{29}N_3O_5$  (463,5)

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

g) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üül-(1-metoksükarbonüül-  
metüülsükloheks-1-üül)ketoon

15 1,4 g (3,02 mmol) 3-(4-tsüanofenüüloksüatsetüülamino)-4-metüülaminofenüül-(1-  
metoksükarbonüülmetüülsükloheks-1-üül)ketooni kuumutati 50 ml jää-äädikhappes üks  
tund keemiseni. Seejärel destilleeriti jää-äädikhape ära, lisati jäägile 20 ml vett ja  
leelistati kontsentreeritud ammoniaagiga. Lahust ekstraheeriti kolm korda 20 ml  
diklorometaaniga, orgaaniline ekstrakt kuivatati ja aurutati kokku. Nii saadud toor-  
20 produkt puhastati kolonnkromatograafiliselt (100 g silikageeli; eluent: diklorometaan 0  
kuni 2% etanooliga).

Saagis: 700 mg (52% teoreetilisest),

$C_{26}H_{27}N_3O_4$  (445,5)

25 h) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)oksümetüül]bensimidasool-5-üül-(1-etoksükarbonüül-  
metüülsükloheks-1-üül)ketoonhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 700 mg (1,57 mmol) 1-metüül-2-(4-tsüanofenüül-  
oksümetüül)bensimidasool-5-üül-(1-metoksükarbonüülmetüülsükloheks-1-üül)-  
ketoonist, vesinikkloriidi etanoolilahusest ja ammooniumkarbonaadist.

30 Saagis: 390 mg (50% teoreetilisest),

$C_{27}H_{32}N_4O_4$  (476,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 477$



<sup>1</sup>H-NMR-spekter (d<sub>6</sub>-DMSO): 1,10 (t, 3H); 1,00-2,15 (m, 10H); 3,36 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 3,94 (q, 2H); 5,60 (s, 2H); 7,25-7,40 (m, 3H); 7,56-7,75 (m, 2H); 7,90 (d, 2H); 9,20 (lai s, 4H) ppm.

5 Näide 125

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-*tert*-butüülketoonhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-*tert*-butüülketoonist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja

10 ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 59% teoreetilisest,

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O (363,5)

EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 364

15 Näide 126

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-(1-metüülsüklopent-1-üül)ketoonhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-(1-metüülsüklopent-1-üül)ketoonist, vesinikkloriidi etanoolilahusest,

20 etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 63,5% teoreetilisest,

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O (389,5)

EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 390

25 Näide 127

2-[(4-amidinofenüül)sulfinüülmetüül]benstiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Lahusele, mis sisaldab 0,15 g (0,27 mmol) 2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]benstiasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidi 10 ml

30 äädikhappes lisati 0,09 ml (ca 0,81 mmol) 30% vesinikperoksiidi lahust ja segati toatemperatuuril. 4 päeva pärast lisati uuesti 0,18 ml vesinikperoksiidi lahust ja segati veel kaks päeva. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud produkt kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 10:1 kuni 4:1)

Saagis: 58% teoreetilisest,

$C_{27}H_{26}N_4O_4S_2$  (534,66)

$R_f$ -väärtus: 0,24 (silikageel; metüleenkloriid/etanol = 4:1 + mõned tilgad äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 535$

5

#### Näide 128

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)sulfonüülmetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Lahusele, mis sisaldab 0,40 g (0,70 mmol) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidi 10 ml sipelghappes lisati 2 ml 30% vesinikperoksiidi lahust ja segati toatemperatuuril 16 tundi. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära ning saadi soovitud ühend beeži värvusega tahke ainenä (saastatuna vähese koguse 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)sulfonüülmetüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(n-propüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidiga).

15

Saagis: 95% teoreetilisest,

$C_{25}H_{31}N_6O_5S$  (513,62)

$R_f$ -väärtus: 0,50 (silikageel; äädikhape/etanol/1N soolhape = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 514$

20

#### Näide 129

2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]tiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

25 a) 5-amino-6-kloronikotiinhappemetüülester

Lahusele, mis sisaldab 1,08 g (5,00 mmol) 6-kloro-5-nitronikotiinhappemetüülestrit (vaata A. H. Berrie, G. T. Newbold, F. S. Spring, J. Chem. Soc., 2590, 1951) 25 ml absoluutses etanoolis lisati üksteise järel 0,53 ml (29 mmol) vett, 3,2 g (57 mmol) rauapulbrit ja 0,030 ml kontsentreeritud soolhapet ning keedeti tund aega. Seejärel lisati veel samasugused kogused vett, rauapulbrit ja soolhapet ning keedeti 30 minutit. Jahtumisel eralduv sade eraldati filtreerimisega, pesti etanooliga ja lahusti eemaldati destilleerides vaakumis. Saagis: 0,75 g kollakasrohelist tahket ainet (81% teoreetilisest)

$R_f$ -väärtus: 0,31 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:4)

30

$C_7H_7ClN_2O_2$  (186,60)

YEF-massispekter:  $M^+$  = 186 ja 188 (kloori isotoobid).

b) 6-kloro-5-metoksüatseetamidonikotiinhappemetüülester

5 Lahust, mis sisaldab 0,75 g (4,02 mmol) 5-amino-6-kloronikotiinhappemetüülestrit ja 0,43 g = 0,35 ml (4,5 mmol) metoksüatsetüülkloriidi 20 ml kloorbenseenis segati tund aega temperatuuril 110 °C. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud produkt kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanol = 100:1), aurutati uuesti vaakumis kokku ja seejärel tritureeriti petrooleetriga.

10 Saagis: 0,55 g helekollast amorfset tahket ainet (53% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,33 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:4)

c) 2-metoksümetüültiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappemetüülester

15 Segu, mis sisaldab 0,53 g (2,05 mmol) 6-kloro-5-metoksüatseetamidonikotiinhappemetüülestrit ja 0,42 g (1,0 mmol) Lawessoni reagenti kuumutati 25 ml ksülooliga 16 tundi tagasivooluga. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud produkt kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanol = 100:1) ja aurutati uuesti vaakumis kokku.

Saagis: 0,33 g kollast amorfset tahket ainet (67% teoreetilisest),

20  $R_f$ -väärtus: 0,52 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:4)

d) 2-metoksümetüültiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhape

25 Segu, mis sisaldab 1,1 g (4,62 mmol) 2-metoksümetüültiasolo[5,4-b]püridiin-6-karboksüülhappemetüülestrit ja 9,2 ml 2N naatriumhüdrosiidi segati 50 ml etanoolis toatemperatuuril 1 tund. Seejärel lisati 9,2 ml 2N soolhapet, alkohol destilleeriti ära ja lahjendati 20 ml veega. Vesifaas hapestati kontsentreeritud soolhappega (jäävannil), sealjuures eraldunud beeži värvusega sade eraldati filtreerimisega, pesti veega ja kuivatati.

Saagis: 1,03 g (100% teoreetilisest),

30  $R_f$ -väärtus: 0,10 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 3:7)

e) 2-metoksümetüültiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Suspensioonile, mis sisaldab 1,03 g (4,62 mmol) 2-metoksümetüültiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhapet 40 ml metüleenkloriidis lisati 1,6 g = 1,0 ml (13,5 mmol) tionüülkloriidi ning keedeti 90 minutit tagasivooluga, mille juures tahke aine järkjärgult lahustus. Pärast vedelate komponentide äradestilleerimist lahustati toorprodukt kaks korda metüleenkloriidis ja kontsentreeriti veelkord. Sel viisil saadud happekloriid (1,2 g) lahustati 40 ml tetrahüdrofuraanis, lisati tilgutades segule, mis koosneb 0,94 g (4,86 mmol) N-(2-etoksükarbonüületüül)aniliinist ja 2,1 ml (13,8 mmol) trietüülamiinist 30 ml tetrahüdrofuraanis ja segati toatemperatuuril 2 tundi. Seejärel lahjendati 200 ml etüülatsetaadiga, pesti 100 ml 14% keedusoola lahusega ja orgaaniline faas kuivatati naatriumsulfaadil. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 100:1).

Saagis: 1,57 g kollast õli (87% teoreetilisest),  
15 R<sub>F</sub>-väärtus: 0,55 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1)

f) 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]tiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Segu, mis sisaldab 1,54 g (3,85 mmol) 2-metoksümetüültiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi ja 4,3 ml (4,3 mmol) boortibromiidi ühemolaarset lahust metüleenkloriidis lahustati 30 ml metüleenkloriidis ja segati 5 tundi toatemperatuuril. Seejärel pesti 40 ml küllastatud naatriumvesinikkarbonaadi lahusega, orgaaniline faas kuivatati naatriumsulfaadil ja lahusti destilleeriti ära. Toorprodukt (1,9 g) lahustati 15,0 ml N,N-diisopropüületüülamiinis, segati 0,50 g (4,2 mmol) 4-aminobensonitriiliga ja keedeti tund aega. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära, toorprodukt lahustati 100 ml metüleenkloriidis, orgaanilist faasi pesti 100 ml veega ja kuivatati naatriumsulfaadil. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 35:65 kuni 1:1) ja aurutati uuesti vaakumis kokku.

30 Saagis: 0,45 g kollast amorfset tahket ainet (24% teoreetilisest),  
R<sub>F</sub>-väärtus: 0,34 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:1)

g) 2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]tiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

0,39 g (0,803 mmol) 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]tiasolo[5,4-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi segati 40 ml vesinik-  
 5 kloriidiga küllastatud etanooliga alguses 5 tundi temperatuuril 0 °C ja seejärel toatemperatuuril, kuni õhekihikromatograafiliselt lähteainet enam kindlaks teha ei olnud võimalik. Seejärel destilleeriti lahusti ära maksimaalsel vannitemperatuuril 30 °C, õline jääk lahustati 40 ml absoluutses etanoolis ja lisati 0,5 g ammooniumkarbonaati. 18 tunni pärast eemaldati lahusti vaakumis ja saadud toorprodukt puhastati kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1 kuni 4:1).

Saagis: 78% teoreetilisest kollase vahuna,

$C_{26}H_{26}N_6O_3S$  (502,60)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõned tilga äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 503$

15

Näide 130

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)metüültio]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

20 a) 1-metüül-2-merkaptobensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Lahus, mis sisaldab 6,5 g (19 mmol) 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi ja 4,5 g (22,8 mmol) N,N'-tiokarbonüüldiimidasooli lahustati lämmastikuaatmosfääris 100 ml tetrahüdrofuraanis, kuumutati 4 tundi 90 °C  
 25 juures ja lasti seista 16 tundi toatemperatuuril. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud toorprodukt kiirkromatograafiliselt (silikageel; petrooleeter/etüül-  
 atsetaat = 100:0 kuni 65:35).

Saagis: 6,8 g beeži värvusega kristallilist ainet (93% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,55 (silikageel; etüül-  
 atsetaat)

30

b) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)metüültio]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Lahus, mis sisaldab 1,30 g (3,4 mmol) 1-metüül-2-merkaptobensimidasool-5-üül-

karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi, 0,52 g (3,74 mmol) kaaliumkarbonaati ja 0,66 g (3,4 mmol) 4-bromometüülbensoniitriili lahustati 40 ml absoluutses etanoolis, segati 4 tundi 60 °C juures ja 16 tundi toatemperatuuril. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära, toorprodukt lahustati 30 ml metüleenkloriidis, pesti 40 ml veega ja kuivatati naatriumsulfaadil. Pärast filtreerimist ja lahusti äradestilleerimist saadi soovitud ühend beežikasvalge tahke ainena.

Saagis: 1,8 g (100% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,64 (silikageel; etüülatsetaat)

10 c) 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)metüültio]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

1,5 g (3,0 mmol) 1-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)metüültio]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi tritureeriti 80 ml vesinik-kloriidiga küllastatud etanooliga 6,5 tundi alguses temperatuuril 0 °C ja siis toatemperatuuril, kuni õhekihikromatograafiliselt lähteainet enam kindlaks teha ei olnud võimalik. Seejärel destilleeriti lahusti ära vannitemperatuuril maksimaalselt 30 °C, õline jääk lahustati 80 ml absoluutses etanoolis ja lisati 1,0 g (10,5 mmol) ammoniumkarbonaati. 18 tunni pärast eemaldati lahusti vaakumis destilleerimise teel ja saadud toorprodukt puhastati kiirkromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1 kuni 10:1)

20 Saagis: 78% teoreetilisest helebeeži värvusega tahke ainena,

$C_{28}H_{29}N_5O_3S$  (515,63)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 516

$(M+H+Na)^{++}$  = 269,7

25  $(M+2H)^{++}$  = 258,7

#### Näide 131

1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)metüültio]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

30 Valmistati analoogselt näitega 10 lähtudes 1-metüül-2-[(4-amidinofenüül)metüültio]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 57% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487,58)

$R_f$ -väärtus: 0,23 (pöördfaasiga silikageel RP-8; metanool/5% keedusoola lahus = 6:4)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 488

$(M+Na)^+$  = 510

5  $(M+Na+H)^{++}$  = 255,6

Näide 132

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-propargüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-propargüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 81% teoreetilisest,

$C_{25}H_{28}N_6O_3$  (460,6)

15  $R_f$ -väärtus: 0,094 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 461

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

$(M+2H)^{++}$  = 231

20 Näide 133

1-metüül-2-[2-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

25 Valmistati analoogselt näitega 90 lähtudes 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorosipelghappe-n-heksüülestrist.

Saagis: 72% teoreetilisest,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$  (626,8)

$R_f$ -väärtus: 0,54 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 627

30  $(M+Na)^+$  = 649

Näide 134

1-metüül-2-[2-[4-(N-bensoüülamidino)fenüül]etüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-  
 5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist  
 ja bensoüülkloriidist.

Saagis: 79% teoreetilisest,

$C_{35}H_{34}N_6O_4$  (602,7)

$R_f$ -väärtus: 0,52 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 603

$(M+Na)^+$  = 625

Näide 135

1-metüül-2-[2-[4-(N-nikotinoüülamidino)fenüül]etüül]bensimidasool-5-üül-  
 15 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 lähtudes 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]-  
 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-  
 hüdrokloriidist ja nikotiinhappekloriidist.

Saagis: 56% teoreetilisest,

20  $C_{34}H_{33}N_7O_4$  (603,7)

$R_f$ -väärtus: 0,52 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 604

$(M+Na)^+$  = 626

25 Näide 136

1-tsüklopropüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

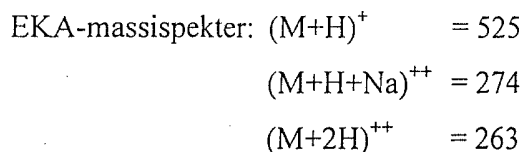
Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-tsüklopropüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-  
 aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
 30 etüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 31% teoreetilisest,

$C_{30}H_{33}N_6O_3$  (524,6)

$R_f$ -väärtus: 0,40 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)



5 Näide 137

1-tsüklopropüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-tsüklopropüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-  
 aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
 10 etüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 64% teoreetilisest,

$C_{28}H_{28}N_6O_3$  (496,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 497

$(M+H+Na)^{++}$  = 260

15  $(M+Na)^+$  = 519

$(M+2Na)^{++}$  = 271

Näide 138

20 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-(n-butüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-N-(n-  
 butüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksü-  
 karbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoonium-  
 karbonaadist.

25 Saagis: 62% teoreetilisest,

$C_{32}H_{38}N_6O_3$  (554,7)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 555

$(M+H+Na)^{++}$  = 289

$(M+2H)^{++}$  = 278

Näide 139

1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-klorofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüano-2-klorofenüül)-  
aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
5 etüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 82% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}ClN_6O_3$  (533,1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 533/5

10  $(M+H+Na)^{++}$  = 278/9

Näide 140

1-metüül-2-[N-[4-(n-oktüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-  
5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

15 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-  
bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdro-  
kloriidist ja klorosipelghappe-n-oktüülestrist.

Saagis: 34% teoreetilisest,

$C_{37}H_{46}N_6O_5$  (654,8)

20  $R_f$ -väärtus: 0,15 (silikageel; diklorometaan/etanool = 19:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 655

$(M+H+Na)^{++}$  = 339

$(M+Na)^+$  = 677

Näide 141

1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-etüülfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüano-2-etüülfenüül)-  
aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
30 etüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 61% teoreetilisest,

$C_{30}H_{34}N_6O_3$  (526,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 527

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

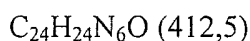
$$(M+2H)^{++} = 264$$

Näide 142

- 5 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüül-  
happebensüülamiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappebensüülamiidist, vesinikkloriidi etanooli-  
lahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

- 10 Saagis: 63% teoreetilisest,



R<sub>F</sub>-väärtus: 0,76 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

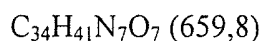
EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 413

- 15 Näide 143

1-metüül-2-[N-[4-(N-(2-(2-etoksüetoksü)etüüloksü)karbonüülamidino)fenüül]amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidhüdrokloriidist ja dietüleenglükoolmonoetüüleetri klorosipelghappeestrist.

- 20 Saagis: 43% teoreetilisest,



R<sub>F</sub>-väärtus: 0,56 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

- 25 EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 660

$$(M+H+Na)^{++} = 341,7$$

Näide 144

- 30 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-  
(1-metüülpürasool-4-üül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 60% teoreetilisest,

$C_{26}H_{30}N_8O_3$  (502,6)

$R_f$ -väärtus: 0,13 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 503

5  $(M+H+Na)^{++}$  = 263

$(M+2H)^{++}$  = 252

#### Näide 145

10 3-metüül-2-[(4-amidino fenüül)tiometüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-  
N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 1 lähtudes 3-metüül-2-[(4-tsüanofenüül)tiometüül]-  
imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüül-  
etüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 88% teoreetilisest,

15  $C_{27}H_{28}N_6O_3S$  (516,63)

$R_f$ -väärtus: 0,23 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 517

$(M+H+Na)^{++}$  = 270

#### 20 Näide 146

3-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 1 lähtudes 3-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]-  
imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)-

25 amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 82% teoreetilisest,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499,58)

$R_f$ -väärtus: 0,20 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 500

30  $(M+H+Na)^{++}$  = 261,7

Näide 147

3-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-  
N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 2 lähtudes 3-metüül-2-[(4-amidinofenüül)tiometüül]-  
5 imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-  
amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 88% teoreetilisest,

$C_{25}H_{24}N_6O_3S$  (488,56)

$R_f$ -väärtus: 0,21 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 489

$(M+Na)^+$  = 511

Näide 148

3-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üül-  
15 karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 2 lähtudes 3-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)amino-  
metüül]imidaso[4,5-b]püridiin-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
etüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 80% teoreetilisest,

20  $C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471,52)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 472

$(M+Na)^+$  = 494

$(M+2Na)^{++}$  = 258,6

25

Näide 149

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-  
fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-  
30 fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

2,54 g (6,2 mmol) 3-nitro-4-metüülaminobenseensulfoonhappe-N-fenüül-N-(2-etoksü-  
karbonüületüül)amiidi hüdrokeeniti toatemperatuuril ja 5 baari vesiniku rõhu all  
pallaadiumsüsiniku (10%) juuresolekul 75 ml etanooli ja 75 ml diklorometaani segus.

Nii saadud toorprodukt 3-amino-4-metüülaminobenseensulfoonhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid lahustati ilma puhastamata 30 ml fosforoksükloriidis, seejärel lisati 1,1 g (6,2 mmol) N-(4-tsüanofenüül)glütsiini ja segu keedeti kaks tundi tagasivooluga. Pärast toatemperatuurini jahutamist viidi reaktsioonisegu ca 70 ml jahutatavasse vette ja lagundati nii ülejäänud fosforoksükloriid. Nii saadud lahus neutraliseeriti tahke naatriumkarbonaadiga ja ekstraheeriti kolm korda iga kord 30 ml etüülatsetaadiga. Pärast lahusti äraaurutamist puhastati toorprodukt kolonnkromatograafiliselt (100 g silikageel; vooluti: tsükloheksaan/etüülatsetaat = 2:3).

Saagis: 860 mg (26,8% teoreetilisest),

10 Sulamistemperatuur: 188-191 °C

$C_{27}H_{27}N_5O_3S$  (517,6)

$R_f$ -väärtus: 0,52 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 518

$(M+Na)^+$  = 540

15

b) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

20

Saagis: 87% teoreetilisest,

$C_{27}H_{30}N_6O_4S$  (534,6)

$R_f$ -väärtus: 0,13 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 535

25

$(M+H+Na)^{++}$  = 279

#### Näide 150

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-(1-metüülpürasool-4-üül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

30

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-(1-metüülpürasool-4-üül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 38% teoreetilisest,

$C_{25}H_{30}N_8O_4S$  (538,6)

$R_f$ -väärtus: 0,09 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 539

5

Näide 151

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-5-(2,3-dihüdroidool-1-üülsulfonüül)-bensimidasoolhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)-aminometüül]-5-(2,3-dihüdroidool-1-üülsulfonüül)bensimidasoolist ja vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 15% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,36 (silikageel; diklorometaan/metanool = 4:1)

$C_{24}H_{24}N_6O_2S$  (460,6)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 461

Näide 152

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

20 Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 24% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,55 (pöördfaasiga silikageel RP-18; metanool/5% keedusoolalahus = 3:2)

25  $C_{25}H_{26}N_6O_4S$  (506,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 507

$(M+Na)^+$  = 529

$(M+2Na)^{++}$  = 276

30 Näide 153

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]-5-(isoindoliin-2-üülsulfonüül)-bensimidasoolhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminom

etüül]-5-(isoindoliin-2-üülsulfonüül)bensimidasoolist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 33% teoreetilisest,

$R_f$ -väärtus: 0,32 (silikageel; diklorometaan/metanool = 4:1)

5  $C_{24}H_{24}N_6O_2S$  (460,6)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 461$

#### Näide 154

2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]kinasoliin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksü-  
10 karbonüületüül)amiidhüdrokloriid

##### a. 4-metüül-3-nitrobensoehappeetüülester

Lahusele, mis sisaldab 3 ml kontsentreeritud soolhapet ja 4 ml kontsentreeritud  
väävelhapet lisati temperatuuril 5 °C segades tilkhaaval 4,9 g (0,03 mol) p-tolüülhappe-  
etüülestrit ja segati jäävannil jahutades 1 tund. Pärast toatemperatuurini soojenemist  
15 kallati jäävette ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga. Orgaanilist ekstrakti pesti naatrium-  
vesinikkarbonaadi lahusega, kuivatati ja aurutati kokku.

Saagis: 5,7 g (90% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,81 (silikageel; etüülatsetaat/tsükloheksaan = 1:1)

##### b. 4-(2-dimetüülaminovinüül)-3-nitrobensoehappemetüülester

1,0 g (4,8 mmol) 4-metüül-3-nitrobensoehappeetüülestrit, 0,74 g (6,2 mmol)  
dimetüülformamiiddimetüülatsetaali ja 2 ml dimetüülformamiidi kuumutati segades  
kolm tundi temperatuuril 140 °C. Seejärel destilleeriti lahusti ära ja saadud toorprodukti  
kasutati ilma täiendava puhastamiseta.

25 Saagis: 1,2 g (100% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,54 (silikageel; etüülatsetaat/tsükloheksaan = 1:1)

##### c. 4-formüül-3-nitrobensoehappemetüülester

1,2 g (4,8 mmol) 4-(2-dimetüülaminovinüül)-3-nitrobensoehappemetüülestrit lahustati  
30 120 ml segus tetrahüdrofuraan/vesi (1:1) ja pärast 3,0 g (14,3 mmol) naatriummetaper-  
jodaadi lisamist segati 20 tundi toatemperatuuril. Seejärel lahjendati suspensioon veega  
ja metüleenkloriidiga ning ekstraheeriti metüleenkloriidiga. Kokkukallatud orgaanilisi



ekstrakte pesti naatriumvesinikkarbonaadi lahusega, kuivatati ja aurutati kokku. Jääk kromatografeeriti silikageelil ja elueeriti seguga etüülatsetaat/tsükloheksaan (1:3).

Saagis: 0,6 g (63% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,63 (silikageel; etüülatsetaat/tsükloheksaan = 1:1)

5

d. 3-amino-4-formüülbensoehappemetüülester

25 ml etanooli/etüülatsetaadi/vee lahusele (2:2:1) lisati 0,6 g (2,9 mmol) 4-formüül-3-nitrobensoehappemetüülestrit, 1,2 g (21,4 mmol) rauapulbrit ja 0,01 ml kontsentreeritud soolhapet ning kuumutati segades tagasivooluga 15 minutit. Seejärel raud eraldati, lahus lahjendati veega ja ekstraheeriti metüleenkloriidiga. Kokkukallatud orgaanilised ekstraktid pesti veega, kuivatati ja aurutati kokku.

10

Saagis: 0,3 g (58% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,74 (silikageel; metüleenkloriid/metanool = 9,5:0,5)

15 e. 3-[3-(4-tsüanofenüül)propionüülamino]-4-formüülbensoehappemetüülester

1,0 g (5,6 mmol) 3-amino-4-formüülbensoehappemetüülestrit ja 1,1 g (5,6 mmol) 4-tsüanofenüülpropioonhappekloriidi lahustati 50 ml metüleenkloriidis ja peale 0,7 g (5,6 mmol) N-etüüldiisopropüülamiini lisamist segati 24 tundi toatemperatuuril. Seejärel ekstraheeriti naatriumvesinikkarbonaadi lahusega, kokkukallatud orgaanilised ekstraktid kuivatati ja aurutati kokku. Jääk kromatografeeriti silikageelil ja elueeriti seguga etüülatsetaat/tsükloheksaan (1:3).

20

Saagis: 0,6 g (32% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,60 (silikageel; etüülatsetaat/tsükloheksaan = 1:1)

25 f. 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]kinasoliin-7-karboksüülhappemetüülester

0,6 g (1,8 mmol) 3-[3-(4-tsüanofenüül)propionüülamino]-4-formüülbensoehappemetüülestrit ja 10 ml metanoolset ammoniaagilahust loksutati rõhuanumas 36 tundi. Seejärel destilleeriti lahusti ära, jääk kromatografeeriti silikageelil ja elueeriti metüleenkloriidiga, mis sisaldas 0 kuni 1% metanooli.

30

Saagis: 0,35 g (62% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,38 (silikageel; etüülatsetaat/tsükloheksaan = 1:1)

g. 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]kinasoliin-7-karboksüülhape

0,3 g (0,94 mmol) 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]kinasoliin-7-karboksüülhappemetüülestri  
lahustati 4,7 ml 1N liitiumhüdrosiidi lahuses ja 4 ml tetrahüdrofuraanis ning segati 3  
tundi toatemperatuuril. Seejärel lisati 4,7 ml 1N soolhapet ja segati 30 minutit. Välja-  
5 sadestunud produkt eraldati, pesti veega ja kuivatati.

Saagis: 0,30 g (100% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,1 (silikageel; etüülatsetaat/tsükloheksaan = 1:1)

h. 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]kinasoliin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksü-  
10 karbonüületüül)amiid

0,4 g (1,3 mmol) 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]kinasoliin-7-karboksüülhapet ja 5 ml  
tionüülkloriidi segati 60 minutit temperatuuril 50 °C. Seejärel destilleeriti tionüülkloriid  
ära, jääk lahustati metüleenkloriidis, viidi reaktsiooni 0,24 g (1,3 mmol) 3-(N-fenüül-  
amino)propioonhappemetüülestri ja 0,22 ml (1,3 mmol) N-etüüldiisopropüülamiiniga ja  
15 segati 18 tundi toatemperatuuril. Pärast lahusti äraaurutamist vaakumis kromatogra-  
feeriti silikageelil ja elueeriti metüleenkloriidiga, mis sisaldas 0 kuni 1% metanooli.

Saagis: 230 mg (37% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,64 (silikageel; metüleenkloriid/metanool = 9:1)

i. 2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]kinasoliin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksü-  
20 karbonüületüül)amiidhüdrokloriid

230 mg (0,5 mmol) 2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]kinasoliin-7-üülkarboksüülhappe-N-  
fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi segati 30 ml küllastatud vesinikkloriidi  
etanoolses lahuses toatemperatuuril 8 tundi. Seejärel aurutati vaakumis kuivaks, jääk  
25 lahustati 20 ml etanoolis, viidi reaktsiooni 0,5 g (5,0 mmol) ammooniumkarbonaadiga ja  
segati üleöö toatemperatuuril. Pärast lahusti äraaurutamist kromatografeeriti toorprodukt  
silikageelil ja elueeriti seguga metüleenkloriid/etanool (4:1).

Saagis: 100 mg (39% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,5 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1)

30  $C_{29}H_{29}N_5O_3$  (495,59)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 496$

## Näide 155

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-(1-metüülpürasool-4-üül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülsulfoonhappe-N-(1-metüülpürasool-4-üül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrokliidist.

Saagis: 95% teoreetilisest,

$C_{23}H_{26}N_8O_4S$  (510,6)

$R_f$ -väärtus: 0,53 (pöördfaasiga silikageel RP-18, metanool + 5% keedusoola lahus)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 511  
 $(M+Na)^+$  = 533  
 $(M+2Na)^{++}$  = 278

## Näide 156

15 1-metüül-2-[N-(3-amidinopüridiin-6-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 3-[(N-*tert*-butüülkarbonüülamino)atsetüülamino]-4-metüülaminobensoehappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

19,2 g (0,11 mol) N-*tert*-butüüloksükarbonüülglütsiini lahustati 175 ml dimetüülformamiidis, lisati 35,2 g (0,11 mol) O-bensotriasool-1-üül)-N,N,N',N'-tetrametüülurooniumtetrafluoroboraati, 11,0 g trietüülamiini ja 34,2 g (0,10 mol) 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi ning segati 2,5 tundi toatemperatuuril. Seejärel lisati reaktsioonisegule 5 l jäävett ja segati 2 tundi. Moodustunud hall sade eraldati filtreerimise teel, pesti veega, kuivatati ja lisades aktiivsütt kristalliseeriti ümber etüülatsetaadist.

Saagis: 39,85 g (80% teoreetilisest),

$C_{25}H_{33}N_5O_6$  (499,6)

$R_f$ -väärtus: 0,55 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1)

30 b) 1-metüül-2-(N-*tert*-butoksükarbonüülaminometüül)bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

10,0 g (0,02 mol) 3-[(N-*tert*-butüülkarbonüülamino)atsetüülamino]-4-metüülaminobensoehappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 50 ml jää-

äädikhappes ja kuumutati üks tund tagasivooluga. Seejärel destilleeriti lahusti ära, jäägile lisati jäävett ja lisades 2N ammoniaaki viidi pH väärtusele 8. Pärast kolmekordset ekstraheerimist etüülatsetaadiga pesti kokkukallatud orgaanilised faasid keedusoolalahusega ja kuivatati naatriumsulfaadi peal. Pärast lahusti äraaurutamist kromatografeeriti toorprodukt silikageelil, kusjuures alguses elueeriti metüleenkloriidiga, hiljem seguga metüleenkloriid/etanool (50:1) ja (25:1). Soovitavad fraktsioonid kallati kokku ja aurutati kokku.

Saagis: 5,85 g (61% teoreetilisest),

$C_{25}H_{31}N_5O_5$  (481,6)

10  $R_f$ -väärtus: 0,70 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1)

c) 1-metüül-2-aminometüülbensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidtrifluoroatsetaat

4,81 g (0,10 mol) 1-metüül-2-(N-*tert*-butoksükarbonüülaminometüül)bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 25 ml metüleenkloriidis, lisati 5 ml trifluoräädikhapet ja segati 5 tundi toatemperatuuril. Seejärel aurutati lahusti ära ja jääk tritureeriti eetris. Sealjuures moodustunud kristallid eraldati filtreerimise teel, pesti eetriga ja kuivatati.

Saagis: 3,15 g (68% teoreetilisest),

20  $C_{20}H_{23}N_5O_3$  (381,4)

$R_f$ -väärtus: 0,18 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1)

d) 1-metüül-2-[N-(3-tsüanopüridiin-6-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

25 1,5 g (3,25 mmol) 1-metüül-2-aminometüülbensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidtrifluoroatsetaati tritureeriti 10 ml N-ettüül-diisopropüülamiinis ja kuumutati 15 minutit temperatuuril 100 °C. Pärast 720 mg (5,25 mmol) 2-kloro-5-tsüanopüridiini lisamist kuumutati reaktsioonisegu 2 tundi temperatuuril 125 °C. Pärast toatemperatuurini jahtumist ja ca 20 ml veega tritureerimist viidi 30 1N soolhappe lisamisega pH väärtusele 4 ja ekstraheeriti 3 korda etüülatsetaadiga. Kokkukallatud orgaanilisi faase pesti keedusoolalahusega ja kuivatati naatriumsulfaadi peal. Pärast lahusti äraaurutamist kromatografeeriti toorprodukt silikageelil, kusjuures

alguses elueeriti metüleenkloriidiga, hiljem seguga metüleenkloriid/etanool (25:1) ja (19:1). Soovitavad fraktsioonid kallati kokku ja aurutati kokku.

Saagis: 1,05 g (67% teoreetilisest),

$C_{26}H_{25}N_7O$  (483,6)

5 Massispekter:  $(M+H)^+ = 484$

e) 1-metüül-2-[N-(3-amidinopüridiin-6-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(3-tsüanopüridiin-6-üül)-  
aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksü-  
karbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoonium-  
karbonaadist.

Saagis: 38% teoreetilisest,

$C_{28}H_{28}N_8O_3$  (500,6)

15 EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 501$

#### Näide 157

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]indol-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-  
N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrosodiid

20 a) 4-nitrobensoehappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

16,7 g (0,1 mol) 4-nitrobensoehapet keedeti tagasivooluga 1 tund 50 ml tionüülkloriidis, kuhu oli lisatud 3 tilka dimetüülformamiidi. Pärast lahusti äradestilleerimist vaakumis lahustati toorprodukt 150 ml tetrahüdrofuraanis ja lisati tilkhaaval lahusele, mis sisaldab 18 g (0,1 mol) N-(2-metoksükarbonüületüül)aniliini 250 ml tertahüdrofuraanis ja 42 ml 25 (0,3 mol) trietüülamiinis. Pärast ühetunnist segamist toatemperatuuril lahjendati 250 ml etüülatsetaadiga ja pesti kaks korda 200 ml 14% keedusoolalahusega. Pärast lahusti äraaurutamist ja kromatograafiat (silikageel; metüleenkloriid) eraldati kollane õli, mis hangus aeglaselt.

Saagis: 32,6 g (100% teoreetilisest),

30  $R_f$ -väärtus: 0,37 (silikageel; metüleenkloriid/metanool = 50:1)

b) 4-aminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

22 g (67 mmol) 4-nitrobensoehappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi hüdroomit 500 ml metanoolis 2 g 10%lise pallaadiumsüsiniku juuresolekul 3 baari vesiniku rõhul 3 tundi. Pärast filtreerimist ja lahusti ärdestilleerimist pesti 100 ml  
5 eetriga ja valgekristallilist produkti kasutati kohe edasistes reaktsioonides.

Saagis: 18,6 g (94% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,70 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1)

c) 2-metüül-3-tiometüülindool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

26,8 g (91 mmol) 4-aminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 500 ml metüleenkloriidis, jahutati temperatuurini  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  ning lisati 30 minuti jooksul värskest valmistatud *tert*-butüülhüpokloritit (M. J. Mintz jt., Organic Synthesis, Coll. Vol. 5, Seite 184). Segati kaks tundi temperatuuril  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , siis lisati 10 minuti  
15 jooksul tilkhaaval 9,46 g (91 mmol) metüültoatsetooni 40 ml metüleenkloriidis ja segati veel 1,5 tundi. Seejärel lisati 12,7 ml (9,1 g, 91 mmol) trietüülamiini 25 ml metüleenkloriidis. Hoiti 30 minutit temperatuuril  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ja siis lasti aeglaselt öö jooksul soojeneda toatemperatuurini. Pärast kahekordset pesemist kummalgi korral 50 ml veega eraldati orgaaniline faas ja kuivatati naatriumsulfaadi peal. Pärast lahusti eemaldamist  
20 vaakumis ja puhastamist kromatograafiliselt (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 2:8 kuni 3:7) saadi valge amorfne aine.

Saagis: 24,1 g (69% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,58 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:1)

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (382,49)

25 Massispekter:  $(\text{M})^+ = 382$

d) 1-*tert*-butoksükarbonüül-2-metüülindol-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

8,9 g (23 mmol) 2-metüül-3-tiometüülindol-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-  
30 metoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 600 ml etanoolis, lisati ca 150 mg Raney niklit ja segati 2 tundi toatemperatuuril (analoogselt P. G. Gassman jt., Organic Synthesis Coll. Vol. 6, lk. 601). Seejärel filtreeriti ja lahusti eemaldati vaakumis. Sellisel viisil saadud toorprodukt (8 g) lahustati 200 ml absoluutses tetrahüdofuraanis, lisati 150 mg

dimetüülaminopüridiini ja 6,84 g (32 mmol) pürosüsihappe-di-*tert*-butüülestrit ja segati 2,5 tundi temperatuuril 50 °C. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära ja toorprodukt puhastati kromatograafiliselt (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:4).

Saagis: 10,0 g (98% teoreetilisest),

5  $R_f$ -väärtus: 0,40 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 3:7)

e) 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]indool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

3,5 g (8 mmol) 1-*tert*-butoksükarbonüül-2-metüülindool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 80 ml tetrakloorsüsinikus, lisati 10 1,5 g (8,4 mmol) N-bromosuktsiinimiidi ja 20 mg asobisisobutüronitriili ning keedeti 2,5 tundi tagasivooluga. Seejärel veel soe lahus filtreeriti, saadud filtraat pesti küllastatud naatriumvesinikkarbonaadi lahusega ja kuivatati naatriumsulfaadil. Pärast lahusti ärades- tillerimist lahustati toorprodukt 30 ml N-etüüldiisopropüülamiinis, lisati 1,0 g (8 mmol) 15 4-aminobensonitriili ja kuumutati 2,5 tundi tagasivooluga. Lahusti destilleeriti vaakumis ära ja saadud jääk puhastati kromatograafiliselt (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:4 kuni 1:1).

Saagis: 1,1 g (30% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,21 (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:1)

20

f) 1-metüül-2-[N-(4-tiokarbamoüülfenüül)aminometüül]indool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

1,5 g (3,3 mmol) 2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]indool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi lahustati 60 ml ksüloolis, lisati 0,45 g 25 (3,3 mmol) kaaliumkarbonaati ja 0,5 ml (3,3 mmol) p-tolueensulfoonhappemetüülestrit ning kuumutati 4 tundi tagasivooluga. Seejärel lisati veel samasugused kogused kaaliumkarbonaati ja tolueensulfoonhappemetüülestrit ja kuumutati tagasivooluga üleöö. Filtreeriti ja pesti atsetooniga. Sellisel viisil saadud filtraadi kokkuaurutamisel saadud jääk puhastati kromatograafiliselt (silikageel; etüülatsetaat/petrooleeter = 1:4 kuni 2:3). 30 Saadud N-metüleeritud indool (saagis: 0,64 g, 41% teoreetilisest) lahustati 20 ml püridiinis ja lisati 0,67 ml (1,37 mmol) trietüülamiini. Seejärel juhiti saadud lahusesse gaasilist väävelvesinikku. 4,5 päeva möödumisel juhiti läbi reaktsioonilahuse 30 minuti

jooksul lämmastikku, lahusti destilleeriti ära ja jääk puhastati kromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 99:1 kuni 98:2).

Saagis: 0,30 g (43% teoreetilisest),

$C_{28}H_{28}N_4O_3S$  (500,62)

- 5 Massispekter:  $(M+H)^+$  = 501  
 $(M+Na)^+$  = 523

g) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]indool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidhüdrojodiid

- 10 0,30 g (0,60 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-tiokarbamoüül)fenüül)aminometüül]indool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi lahustati koos 0,75 ml (12 mmol) metüüljodiidiga 20 ml atsetoonis ja segati kaks tundi toatemperatuuril. Seejärel destilleeriti lahusti ära ja toorprodukti segati koos 1,0 g ammooniumatsetaadiga 12 ml etanoolis ja 5 ml metüleenkloriidis 20 tundi temperatuuril 40 °C.
- 15 Lahusti destilleeriti vaakumis ära ja saadud jääk puhastati kromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1 kuni 4:1).

Saagis: 55% teoreetilisest,

$C_{28}H_{29}N_5O_3$  (483,58)

$R_f$ -väärtus: 0,20 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + 1 tilk äädikhapet)

- 20 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 484

#### Näide 158

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]tieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

- 25 a) metoksüädikhappeiminoetüülesterhüdrokloriid

- 35,5 g (0,50 mol) metoksüatsetonitriili lahus 29 ml (23 g, 0,50 mol) etanoolis ja 30 ml absoluutses dietüüleetris jahutati temperatuurini 0 °C ja 1 tunni jooksul juhiti segusse 22,5 g (0,62 mol) gaasilist vesinikkloriidi, kusjuures gaasi sissejuhtimise lõpul reaktsiooniprodukt kristalliseerus välja. Täielikuks eraldamiseks lisati 130 ml dietüüleetrit ja värvusetute nõeljate kristallide kujul olev produkt filtreeriti välja.

Saagis: 66,4 g (86% teoreetilisest),

Sulamistemperatuur: 117-118 °C.



b) 4-hüdrosümetüül-2-metoksümetüülimidasool

Segu, mis sisaldas 30,6 g (0,20 mol) metoksüaadikhappeiminoetüülesterhüdrokloriidi, 18 g (0,20 mol) 1,3-dihüdrosüatsetooni ja 200 ml vedelat ammoniaaki kuumutati segades 3 tundi autoklaavis rõhul 27 baari ja temperatuuril 68 °C (analoogselt: P. Dziuron jt. Arch. Pharm. 307, 1974, lk. 470). Seejärel ammoniaak eraldati ja lisati 5 200 ml metüleenkloriidi. Tekkinud valge sade filtreeriti välja ja pesti metüleenkloriidiga. Filtraat aurutati kokku ja saadud jääk puhastati kromatograafiliselt (alumiiniumoksiid; metüleenkloriid/etanool = 90:10 kuni 85:15).

Saagis: 26,7 g (94% teoreetilisest),

10  $R_f$ -väärtus: 0,43 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1)

$C_6H_{10}N_2O_2$  (142,20)

Massispekter:  $(M)^+ = 142$

c) 4-hüdrosümetüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasool 1:1 segus 5-hüdrosümetüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasooliga

15 Segu, mis koosnes 7,1 g (50 mmol) 4-hüdrosümetüül-2-metoksümetüülimidasoolist, 3,0 g (53 mmol) pulbrilisest kaaliumhüdrosiidist ja 3,4 ml (0,55 mmol) metüüljodiidist kuumutati 100 ml dimetüülformamiidis temperatuuril 50 °C 4 tundi (analoogselt: I. Sinclair jt., J. Med. Chem., 29, 1986, 261). Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära ja 20 toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiliselt (alumiiniumoksiid; metüleenkloriid/etanool = 99:1 kuni 95:5).

Saagis: 6,1 g (78% teoreetilisest; 1:1 segu mõlemast regioisomeerist)

$R_f$ -väärtus: 0,32 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1)

25 d) 5-kloro-4-hüdrosümetüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasool

Segu, mis sisaldas 7,7 g (49 mmol) 4-hüdrosümetüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasooli ja 5-hüdrosümetüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasooli ning 7,3 g (55 mmol) N-klorosuktiinimiidi kuumutati 48 ml etüleenglükoolmonoetüleetri ja 70 ml dioksaaniga 10 tundi temperatuuril 50 °C. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära ja 30 toorprodukt puhastati kromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 99:1 kuni 90:10) isomeerpuhtaks pealkirjas toodud ühendiks.

Saagis: 3,4 g (36% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,40 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1)

e) 5-kloro-4-formüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasool

3,4 g (18 mmol) 5-kloro-4-hüdroksümetüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasooli lahustati 100 ml metüleenkloriidis ja 2 tunni jooksul segati mangaandioksiidiga ( $2 \times 6,0$  g, kokku 0,14 mol). 4 tunni pärast filtreeriti anorgaanilised komponendid välja, eraldati lahusti ja saadud toorprodukt kasutati edasistes reaktsioonides ilma täiendava puhastamiseta.

Saagis: 3,0 g (89% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 50:1)

10 f) 1-metüül-2-metoksümetüüültieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappeetüülester

Värskelt valmistatud naatriumetanolaadi lahusele (lähtudes 391 mg, 17 mmol naatriumist) 15 ml etanoolis lisati tilkhaaval 1,9 ml (2,1 g, 17 mmol) tioglükoolhappeetüülestrit. Pärast ühetunnilist segamist toatemperatuuril lisati 1,6 g (8,5 mmol) 5-kloro-4-formüül-2-metoksümetüül-1-metüülimidasooli 20 ml absoluutses etanoolis ja kuumutati temperatuuril 80 °C (analoogselt B. Iddon jt., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 1457). Viie tunni pärast destilleeriti lahusti ära, jääk lahustati 50 ml metüleenkloriidis ja pesti 20 ml veega. Vesifaasi pesti veelkord 20 ml metüleenkloriidiga ja seejärel kuivatati kokkukallatud orgaanilised faasid naatriumsulfaadiga. Pärast lahusti eraldamist vaakumis puhastati saadud toorprodukt kolonnkromatograafiliselt (alumiiniumoksiid; metüleenkloriid).

Saagis: 1,0 g (46% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,48 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 50:1)

$C_{11}H_{14}N_2O_3S$  (254,31)

Massispekter:  $(M+H)^+$  = 255

25  $(M+Na)^+$  = 277

g) 1-metüül-2-metoksümetüüültieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhape

0,90 g (3,54 mmol) 1-metüül-2-metoksümetüüültieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappeetüülestri lahusele 30 ml etanoolis lisati tilkhaaval 5 ml 2N naatriumhüdroksiidi ja segati 2 tundi toatemperatuuril. Seejärel destilleeriti lahusti vaakumis ära, jääk lahustati 5 ml vees ja pesti 10 ml dietüüleetriga. Vesifaas hapestati 6 ml 2N soolhappega, jahutati temperatuurini 0 °C ja sadestunud kristallid filtreeriti välja.

Saagis: 0,50 g (63% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,21 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1 + mõned tilgad äädikhapet)

$C_9H_{10}N_2O_3S$  (226,26)

Massispekter:  $(M)^+ = 226$

- 5 h) 1-metüül-2-metoksümetüültieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

0,50 g (2,2 mmol) 1-metüül-2-metoksümetüültieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe suspensioon 20ml metüleenkloriidis segati 2,0 ml (3,2 g, 27 mmol) tionüülkloriidiga ja keedeti 60 minutit tagasivooluga, mille juures tahke aine järkjärguliselt lahustus. Pärast vedelate komponentide äradestilleerimist lahustati toorprodukt veel 2 korda metüleenkloriidis. Pärast lahusti veelkordset eraldamist lahustati toorproduktiks olev happekloriid 20 ml tetrahüdrofuraanis ja lisati tilkhaaval segule, mis koosnes 0,42 g (2,3 mmol) N-(2-metoksükarbonüületüül)aniliinist ja 0,92 ml (6,6 mmol) trietüülamiinist 30 ml tetrahüdrofuraanis. Pärast 16 tunnilist segamist temperatuuril 50 °C lahusti eemal-  
10 dati ja saadud toorprodukt puhastati kromatograafiliselt (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 100:1)

Saagis: 0,66 g (77% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,47 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 19:1)

- 20 i) 1-metüül-2-(N-4-tsüanofenüülaminometüül)tieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

0,73 g (1,88 mmol) 1-metüül-2-metoksümetüültieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi lahusele 30 ml metüleenkloriidis lisati tilkhaaval temperatuuril 5 °C 2,9 ml (2,9 mmol) 1 molaarset borotribromiidi lahust metüleenkloriidis. Pärast 16 tunnilist segamist toatemperatuuril pesti 20 ml küllastatud naatriumvesinikkarbonaadi lahusega, eraldati orgaaniline faas, kuivatati naatriumsulfaadiga ja filtreeriti. Filtraat segati 14 ml N-etiüüldiisopropüülamiini ja 0,43 g (3,64 mmol) 4-aminobensonitriiliga. Seejärel destilleeriti metüleenkloriid vaakumis ära, saadud jääki kuumutati 1 tund temperatuuril 50 °C ja ülejäänud lahusti destilleeriti  
25 vaakumis ära. Pärast kromatografeerimist (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 99:1 kuni 97:3) saadi kollane aeglaselt hanguv õli.

Saagis: 0,37 g (42% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,29 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 50:1 + mõned tilgad ammoniaaki)

j) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]tieno[2,3-d]imidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

0,38 g (0,80 mmol) 1-metüül-2-(N-4-tsüanofenüülaminometüül)tieno[2,3-d]imidasool-5-  
 5 üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi segati 40 ml vesinik-  
 kloriidiga küllstatud etanoolis 5 tundi esialgu temperatuuril 0 °C ja hiljem toatempera-  
 tuuril, kuni õhekihikromatograafiliselt ei olnud enam võimalik lähteaine olemasolu  
 tõestada. Seejärel destilleeriti lahusti ära vanni temperatuuril maksimaalselt 28 °C, õline  
 jääk lahustati 40 ml absoluutses etanoolis ja lisati 1,1 g ammoniumkarbonaati. 18 tunni  
 pärast destilleeriti lahusti vaakumis ära ja toorprodukt puhastati kromatograafiliselt  
 10 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 9:1 kuni 4:1)

Saagis: 57% teoreetilisest

$C_{26}H_{28}N_6O_3S$  (504,62)

$R_f$ -väärtus: 0,21 (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 4:1 + mõned tilgad äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 505

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

#### Näide 159

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]tieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüül-  
happe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

20 Valmistati analoogselt näitega 2 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)amino-  
 metüül]tieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
 etüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 85% teoreetilisest

$C_{24}H_{24}N_6O_3S$  (476,56)

25  $R_f$ -väärtus: 0,36 (pöördfaasiga silikageel RP-8; metanool + 5% keedusoola lahus)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 477

$(M+Na)^+$  = 499

$(M+2Na)^{++}$  = 250

Näide 160

1-metüül-3-[N-(4-amidinofenüül)tiometüül]kinoksaliin-2-oon-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 1-metüül-3-[N-(4-tsüanofenüül)tiometüül]kinoksaliin-2-oon-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid

5

2,5 g (7,6 mmol) 3-amino-4-metüülaminobensoehappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiidi ja 2,4 g (9,6 mmol) 3-(4-tsüanofenüül)tio-2-oksopropioonhappeetüül-estri lahust kuumutati 50 ml etanoolis keemistemperatuuril 30 minutit. Pärast lahusti eraldamist puhastati saadud toorprodukt kromatograafiliselt (silikageel; metüleen-

10

kloriid).  
Saagis: 1,6 g (40% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,63 (silikageel; äädikhape/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

b) 1-metüül-3-[N-(4-amidinofenüül)tiometüül]kinoksaliin-2-oon-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

15

Valmistati analoogselt näitega 1 lähtudes 1-metüül-3-[N-(4-tsüanofenüül)tiometüül]-kinoksaliin-2-oon-6-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 23% teoreetilisest

20  $C_{28}H_{27}N_5O_4S$  (543,64)

$R_f$ -väärtus: 0,25 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 544

$(M+Na)^+$  = 566

25 Näide 161

3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

a) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

30

1,4 g (4,6 mmol) 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappet (valmistatud 4-bromo-1-(4-tsüanofenüül)-1-penteen-3-oonist ja 2-aminopüridiin-4-karboksüülhappemetüülestrist analoogselt Y. Katsura jt. Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1424-1438) suspendeeriti 15 ml tionüülkloriidis ja kuumutati 1 tund

keemistemperatuuril kuni täieliku lahustumiseni. Pärast tionüülkloriidi äradestilleerimist lahustati happelkloriid ilma täiendava puhastamiseta 15 ml püridiinis ja lisati 0 °C juures 1,0 g (5,2 mmol) N-(2-etoksükarbonüületüül)aniliini. 1 tunni möödudes destilleeriti lahusti ära, jääk lahustati 30 ml metüleenkloriidis, pesti 15 ml 1N soolhappega ja kuivatati naatriumsulfaadiga. Pärast lahusti äradestilleerimist ja kromatograafiat (silikageel; metüleenkloriid/etanool = 0 kuni 2%) saadi pruun õli.

Saagis: 1,48 g (64% teoreetilisest),

$R_f$ -väärtus: 0,73 (silikageel; äädikhape/etanool/ammoniaak = 90:10:1)

- 10 b) 3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 1 lähtudes 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

- 15 Saagis: 62% teoreetilisest,

$C_{29}H_{31}N_5O_3$  (497,60)

$R_f$ -väärtus: 0,23 (silikageel; äädikhape/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 498$

- 20 Näide 162

3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 2 lähtudes 3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-

- 25 amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 92% teoreetilisest

$C_{27}H_{27}N_5O_3$  (469,55)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 470$

- 30  $(M+Na)^+ = 492$

$(M+2H)^{++} = 235,7$

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

$(M+2Na)^{++} = 257,7$

Näide 163

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[(N-etoksükarbonüületüül-N-metüül)-2-aminoetüül]amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[(N-etoksükarbonüületüül-N-metüül)-2-aminoetüül]amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 80% teoreetilisest

$C_{31}H_{37}N_7O_3$  (555,7)

10  $R_f$ -väärtus: 0,24 (silikageel; diklorometaan/metanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 556

$(M+H+Na)^+$  = 289,8

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

15 Näide 164

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[(N-hüdroksükarbonüületüül-N-metüül)-2-aminoetüül]amiiddihüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[(N-etoksükarbonüületüül-N-metüül)-2-aminoetüül]amiiddihüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 79% teoreetilisest

$C_{29}H_{33}N_7O_3$  (527,6)

$R_f$ -väärtus: 0,43 (pöördfaasiga silikageel RP-18; metanool/5% keedusoola vesilahus = 6:4)

25 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 528

$(M+H+Na)^{++}$  = 275,6

$(M+2H)^{++}$  = 264,6

Näide 165

30 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdroksü-n-propüül)amiidhüdrokloriid

Saadi lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-bensüülöksü-n-propüül)amiiddihüdrokloriidist hüdro-

geenimisega pallaadiumsüsinik (10%) katalüsaatoril vesiniku rõhul 5 baari ja toatemperatuuril.

Saagis: 61% teoreetilisest

$C_{26}H_{28}N_6O_2$  (456,6)

- 5  $R_f$ -väärtus: 0,70 (pöördfaasiga silikageel RP-18; metanool/5% keedusoola vesilahus = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 457

$(M+H+Na)^{++}$  = 240

10 Näide 166

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-

- 15 püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 97% teoreetilisest

$C_{32}H_{37}N_7O_5$  (599,7)

$R_f$ -väärtus: 0,22 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 600

- 20  $(M+H+Na)^{++}$  = 311,7

$(M+2H)^{++}$  = 300,8

$(M+2Na)^{++}$  = 322,8

Näide 167

- 25 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdroksü-n-propüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 165 lähtudes 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-bensüüloksü-n-propüül)amiidist katalüütilise debensüülimisega.

- 30 Saagis: 26% teoreetilisest

$C_{33}H_{40}N_6O_4$  (584,7)

$R_f$ -väärtus: 0,39 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 585



$$(M+H+Na)^{++} = 304$$

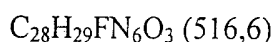
$$(M+Na)^+ = 607$$

Näide 168

- 5 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

- 10 Saagis: 42% teoreetilisest,



R<sub>F</sub>-väärtus: 0,31 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 517

$$(M+H+Na)^{++} = 270$$

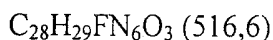
15

Näide 169

- 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 90% teoreetilisest



R<sub>F</sub>-väärtus: 0,29 (silikageel; diklorometaan/metanool = 5:1)

- 25 EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 517

$$(M+H+Na)^{++} = 270$$

Näide 170

- 30 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-fluorofenüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 97% teoreetilisest,

$C_{26}H_{25}FN_6O_3$  (488,5)

$R_f$ -väärtus: 0,13 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 489

5  $(M+Na)^+$  = 511

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

#### Näide 171

10 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-fluorofenüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidino fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-fluorofenüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 89% teoreetilisest,

15  $C_{26}H_{25}FN_6O_3$  (488,5)

$R_f$ -väärtus: 0,15 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 489

$(M+Na)^+$  = 511

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

20

#### Näide 172

1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

25 Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüano-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist, vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 89% teoreetilisest,

$C_{29}H_{32}N_6O_4$  (528,6)

$R_f$ -väärtus: 0,13 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

30 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 529

$(M+H+Na)^{++}$  = 276

$(M+2H)^{++}$  = 265

Näide 173

1-metüül-2-[N-[4-(N-4-etuülbensoüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-  
üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidino)fenüül]amino-  
5 metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etuül)amiidhüdrokloriidist ja 4-etuülbensoüülkloriidist.

Saagis: 64% teoreetilisest

$C_{36}H_{37}N_7O_4$  (631,7)

$R_f$ -väärtus: 0,78 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

10 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 632  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 327,8  
 $(M+Na)^+$  = 654

Näide 174

15 1-metüül-2-[N-[4-(N-bensüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]-  
bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidino)fenüül]amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
etuül)amiidhüdrokloriidist ja klorosipelghappebensüülestrist.

20 Saagis: 64% teoreetilisest

$C_{35}H_{35}N_7O_5$  (633,6)

$R_f$ -väärtus: 0,60 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 634  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 328,8  
25  $(M+Na)^+$  = 656

Näide 175

1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

30 Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)-  
aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüül-  
etuül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 71% teoreetilisest,

$C_{27}H_{28}N_6O_4$  (500,6)

$R_f$ -väärtus: 0,15 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 501

$(M+Na)^+$  = 523

5  $(M+2Na)^{++}$  = 273

#### Näide 176

1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 25d lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüano-2-metoksüfenüül)-  
aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksü-  
karbonüületüül)amiidist ja vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoonium-  
karbonaadist.

Saagis: 67% teoreetilisest

15  $C_{28}H_{31}N_7O_4$  (529,6)

$R_f$ -väärtus: 0,16 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 530

#### Näide 177

20 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)-  
aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksü-  
karbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdrosiidist.

25 Saagis: 78% teoreetilisest,

$C_{26}H_{27}N_7O_4$  (501,6)

$R_f$ -väärtus: 0,12 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 502

#### 30 Näide 178

1-metüül-2-[N-[4-(N-bensüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimida-  
sool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 104 lähtudes 1-metüül-2-[N-[4-(N-bensüüloksükarbo-

nüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-  
N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 62% teoreetilisest

$C_{33}H_{31}N_7O_5$  (605,7)

5  $R_f$ -väärtus: 0,26 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 606

$(M+Na)^+$  = 328

$(M-H+2Na)^+$  = 650

$(M+2H)^{++}$  = 303,8

10  $(M+H+Na)^{++}$  = 314,8

$(M+2Na)^{++}$  = 325,7

#### Näide 179

1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-  
15 fenüül-N-(3-bensüüloksü-n-propüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]-  
bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-bensüüloksü-n-propüül)amiidist ja  
vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 61% teoreetilisest,

20  $C_{33}H_{34}N_6O_2$  (546,7)

$R_f$ -väärtus: 0,19 (silikageel; diklorometaan/etanool = 4:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 547

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

#### 25 Näide 180

1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimida-  
sool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-bensüüloksü-n-propüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)amino-  
metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-bensüüloksü-n-propüül)-  
30 amiidhüdrokloriidist ja klorosipelghappe-n-heksüülestrist.

Saagis: 73% teoreetilisest,

$C_{40}H_{46}N_6O_4$  (674,9)

$R_f$ -väärtus: 0,46 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter: (M+H) <sup>+</sup>	= 675
(M+H+Na) <sup>++</sup>	= 349
(M+Na) <sup>+</sup>	= 697
(M+K) <sup>+</sup>	= 713

5

Näide 181

3-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

10 Valmistati analoogselt näitega 1 lähtudes 3-metüül-2-[2-(4-tsüanofenüül)etüül]imidaso[1,2-a]püridiin-7-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-metoksükarbonüületüül)-amiidhüdrokloriidist ja vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammoniumkarbonaadist.

Saagis: 53% teoreetilisest,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$  (498,59)

15  $R_f$ -väärtus: 0,42 (silikageel; etüülatsetaat/etanool/ammoniaak = 50:45:5)

EKA-massispekter: (M+H) <sup>+</sup>	= 499
(M+2Na) <sup>++</sup>	= 272
(M+H+Na) <sup>++</sup>	= 261
(M+2H) <sup>++</sup>	= 250

20

Näide 182

1-metüül-2-[N-(3-amidinopüridiin-6-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

25 Valmistati analoogselt näitega 26 lähtudes 1-metüül-2-[N-(3-tsüanopüridiin-6-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiidist ja naatriumhüdrosiidist.

Saagis: 40% teoreetilisest,

$C_{24}H_{24}N_8O_3$  (472,9)

$R_f$ -väärtus: 0,67 (pöördfaasiga silikageel RP-8; metanool/5% keedusoola lahus = 1:1)

30 EKA-massispekter: (M+H)<sup>+</sup> = 473

Näide 183

1-metüül-2-[N-[4-(N-hüdoksüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-[2-(metaansulfonüülaminokarbonüül)etüül]amiid

5 a. 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-  
 N-(2-püridüül)-N-[2-(metaansulfonüülaminokarbonüül)etüül]amiid

2,0 g (4,5 mmol) 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiidi ja 0,73 g (4,7  
 mmol) karbonüüldiimidasooli lahustati 80 ml tetrahüdrofuraanis ja 5 ml dimetüülforma-  
 miidis ning segati 30 minutit toatemperatuuril ja 2 tundi temperatuuril 90 °C. Paralleel-  
 10 selt sellega suspendeeriti 0,55 g (5,8 mmol) metaansulfoonhappeamiidi ja 0,28 g (5,8  
 mmol) naatriumhüdriidi 15 ml dimetüülformamiidis ning segati 2 tundi toatemperatuuril.  
 Seejärel lisati see suspensioon toatemperatuuril tetrahüdrofuraani lahusele. Pärast 12  
 tundi toatemperatuuril hoidmist lisati 50 ml vett ja pH viidi väärtusele 6,8. Lahust  
 ekstraheeriti 4 korda metüleenkloriidiga, kokkukallatud orgaanilised faasid kuivatati  
 15 naatriumsulfaadi peal ja aurutati kokku. Toorprodukt kromatografeeriti silikageelil  
 (metüleenkloriid/etanool (40:1)). Soovitud fraktsioonid kallati kokku ja aurutati kokku.  
 Saagis: 1,05 g (44% teoreetilisest),

$C_{26}H_{25}N_7O_4S$  (531,6)

$R_f$ -väärtus: 0,72 (silikageel; diklorometaan/metanool = 9:1)

20

b. 1-metüül-2-[N-[4-(N-hüdoksüülamidino)fenüül]aminometüül]bensimidasool-5-  
 üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-[2-(metaansulfonüülaminokarbonüül)etüül]amiid

Valmistati analoogselt näitega 96 lähtudes 1-metüül-2-[N-(4-tsüanofenüül)amino-  
 metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-[2-(metaansulfonüül-  
 25 aminokarbonüül)etüül]amiidist ja hüdrosüülamiinist.

Saagis: 27% teoreetilisest,

$C_{26}H_{28}N_8O_5S$  (564,6)

$R_f$ -väärtus: 0,75 (silikageel; diklorometaan/etanool = 7:3 + 1% jää-äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+ = 565$

30

$(M+Na)^+ = 587$

Näide 184

1-metüül-2-[N-(5-amidinotiasool-2-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(5-tsüanotiasool-2-üül)aminometüül]-  
 5 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)-  
 amiidist ja vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Näide 185

1-metüül-2-[N-(5-amidinotiasool-2-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-  
 10 karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(5-amidinotiasool-2-üül)aminometüül]-  
 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid-  
 hüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

15 Näide 186

1-metüül-2-[N-(2-amidinopürasiin-5-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüül-  
 happe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriid

Valmistati analoogselt näitega 25d 1-metüül-2-[N-(2-tsüanopürasiin-5-üül)amino-  
 metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
 20 etüül)amiidist ja vesinikkloriidi etanoolilahusest, etanoolist ja ammooniumkarbonaadist.

Saagis: 19% teoreetilisest,

$C_{25}H_{27}N_9O_3$  (501,6)

$R_f$ -väärtus: 0,28 (silikageel; diklorometaan/metanool = 4:1 + 1% jää-äädikhapet)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 502

25  $(M+H+Na)^{++}$  = 262,5

Näide 187

1-metüül-2-[N-(2-amidinopürasiin-5-üül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüül-  
 happe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid

30 Valmistati analoogselt näitega 26 1-metüül-2-[N-(2-amidinopürasiin-5-üül)amino-  
 metüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-  
 etüül)amiidhüdrokloriidist ja naatriumhüdroksiidist.

Saagis: 11% teoreetilisest,



$C_{23}H_{23}N_9O_3$  (473,5)

$R_f$ -väärtus: 0,55 (pöördfaasisilikageel RP-8; 5%line keedusoola lahus/metanool = 6:4)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 474

$(M+Na)^+$  = 496,6

5

Näide 188

1-metüül-2-[2-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1H-tetrasool-5-üül)etüül]amiid

10 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1H-tetrasool-5-üül)etüül]amiidist ja klorometaanhappe-n-heksüülestrist.

Näide 189

1-metüül-2-[N-(2-metoksü-4-n-pentoksükarbonüülamidinofenüül)aminometüül]-  
15 bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-pentüülestrist.

Saagis: 53% teoreetilisest,

20  $C_{35}H_{42}N_6O_6$  (642,7)

$R_f$ -väärtus: 0,54 (silikageel; diklorometaan/etanol = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 643

$(M+H+Na)^{++}$  = 333,4

25

Näide 190

1-metüül-2-[N-(4-n-heptüüloksükarbonüülamidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]-  
bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

30 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-etoksükarbonüületüül)-amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heptüülestrist.

Saagis: 68% teoreetilisest,

$C_{37}H_{46}N_6O_6$  (670,8)

$R_f$ -väärtus: 0,56 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 671

$(M+H+Na)^{++}$  = 347,4

5 Näide 191

1-metüül-2-[N-(4-etoksükarbonüülamidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-

10 etüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappeetüülestrist.

Saagis: 43% teoreetilisest,

$C_{31}H_{35}N_7O_6$  (601,7)

$R_f$ -väärtus: 0,44 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 602

15  $(M+H+Na)^{++}$  = 312,8

Näide 192

1-metüül-2-[N-(2-metoksü-4-n-pentoksükarbonüülamidinofenüül)aminometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

20 Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-pentüülestrist.

Saagis: 72% teoreetilisest,

$C_{34}H_{41}N_7O_6$  (643,7)

25  $R_f$ -väärtus: 0,49 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 644

$(M+H+Na)^{++}$  = 333,9

Näide 193

30 1-metüül-2-[N-(2-metoksü-4-n-heptüüloksükarbonüülamidinofenüül)aminometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid

Valmistati analoogselt näitega 90 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüül-

etüül)amiidhüdrokloriidist ja klorometaanhappe-n-heptüülestrist.

Saagis: 55% teoreetilisest,

$C_{36}H_{45}N_7O_6$  (671,8)

$R_f$ -väärtus: 0,54 (silikageel; diklorometaan/etanool = 9:1)

- 5 EKA-massispekter:  $(M+H)^+$  = 672  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 347,9

#### Näide 194

Kuivampullid, mis sisaldavad 75 mg toimeainet 10 ml kohta

- 10 Koostis:

toimeaine	75,0 mg
mannitool	50,0 mg
süstimisvesi	kuni 10,0 ml

- 15 Valmistamine:

Toimeaine ja mannitool lahustatakse vees. Pärast ampulli täitmist viiakse läbi külmuivatus. Üleslahustamine kasutusvalmis lahuseks toimub süstimisveega.

#### Näide 195

- 20 Kuivampullid, mis sisaldavad 35 mg toimeainet 2 ml kohta

Koostis:

toimeaine	35,0 mg
mannitool	100,0 mg
süstimisvesi	kuni 2,0 ml

- 25

Valmistamine:

Toimeaine ja mannitool lahustatakse vees. Pärast ampulli täitmist viiakse läbi külmuivatus.

- 30 Üleslahustamine kasutusvalmis lahuseks toimub süstimisveega.

Näide 196

Tabletid, mis sisaldavad 50 mg toimeainet

## Koostis:

	(1) toimeaine	50,0 mg
5	(2) piimasuhkur	98,0 mg
	(3) maisitärklis	50,0 mg
	(4) polüvinüülpürrolidoon	15,0 mg
	(5) magneesiumstearaat	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

10

## Valmistamine:

Valmistatakse komponentide (1), (2) ja (3) segu ja granuleeritakse komponendi (4) vesilahusega. Kuivatatud granulaat segatakse komponendiga (5). Saadud segust pressitakse

15 tabletid, tehakse fassetiga biplanaarseks ja ühele poolele tehakse jaotussälk. Tableti

Näide 197

Tabletid, mis sisaldavad 350 mg toimeainet

## Koostis:

20	(1) toimeaine	350,0 mg
	(2) piimasuhkur	136,0 mg
	(3) maisitärklis	80,0 mg
	(4) polüvinüülpürrolidoon	30,0 mg
	(5) magneesiumstearaat	<u>4,0 mg</u>
25		600,0 mg

## Valmistamine:

Valmistatakse komponentide (1), (2) ja (3) segu ja granuleeritakse komponendi (4) vesilahusega. Kuivatatud granulaat segatakse komponendiga (5). Saadud segust pressitakse

30 tabletid, tehakse fassetiga biplanaarseks ja ühele poolele tehakse jaotussälk. Tableti läbimõõt on 12 mm.

Näide 198

Kapslid, mis sisaldavad 50 mg toimeainet

---

Koostis:

	(1) toimeaine	50,0 mg
5	(2) kuivatatud maisitärklis	50,0 mg
	(3) piimasuhkur (pulber)	50,0 mg
	(4) magneesiumstearaat	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

## 10 Valmistamine:

Komponendid (1) ja (3) hõõrutakse koos peeneks. Saadud hõõrutis lisatakse intensiivsel segamisel komponentide (2) ja (4) segule.

Pulbriseguga täidetakse kapslitäitmisemasinal kõvaželatiinist pistekapslid suurusega 3.

15 Näide 199

Kapslid, mis sisaldavad 350 mg toimeainet

---

Koostis:

	(1) toimeaine	350,0 mg
	(2) kuivatatud maisitärklis	46,0 mg
20	(3) piimasuhkur (pulber)	30,0 mg
	(4) magneesiumstearaat	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

## Valmistamine:

25 Komponentid (1) ja (3) hõõrutakse koos peeneks. Saadud hõõrutis lisatakse intensiivsel segamisel komponentide (2) ja (4) segule.

Pulbriseguga täidetakse kapslitäitmisemasinal kõvaželatiinist pistekapslid suurusega 0.

Näide 200.

Suposiidid, mis sisaldavad 100 mg toimeainet

---

1 ravimküünal sisaldab:

	toimeaine	100,0 mg
5	polüetüleenglükool (M 1500)	600,0 mg
	polüetüleenglükool (M 6000)	460,0 mg
	polüetüleensorbitaanmonostearaat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

## PATENDINÕUDLUS

1. Diasendatud bitsüklilised heterotsükliid üldvalemiga



kus

A on jäägi Het benso-, pürido-, pürimido-, pürasino-, püridasino- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki

10  $R_1$ ,

B on etüleenrühm, kus jäägiga Het või Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliatomiga, sulfinüül-, sulfonüül-, karbonüül- või  $-\text{NR}_1$ -rühmaga, kus

15  $R_1$  on vesinikuaatom või  $\text{C}_{1-6}$ -alküülrühm,

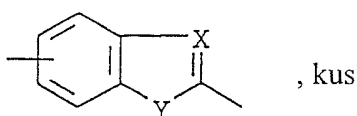
E on tsüano- või  $\text{R}_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -rühm, milles

20  $\text{R}_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüülrühm,  $\text{C}_{1-3}$ -alküülrühm või *in vivo* eemaldatav jääk,

Ar on fluori-, kloori- või broomiaatomiga, trifluorometüül-,  $\text{C}_{1-3}$ -alküül- või  $\text{C}_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüleen- või naftüleenrühm,

25 süsinikuaheles vastaval juhul  $\text{C}_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud tienüleen-, tiasolüleen-, püridinüleen-, pürimidinüleen-, pürasinüleen- või püridasinüleenrühm,

Het on bitsükliline heterotsükkel valemiga



30 X on lämmastikuaatom ja

Y on hapniku- või väevliaatom või vastaval juhul C<sub>1-6</sub>-alküül- või C<sub>3-7</sub>-tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom, kusjuures lisaks üks või kaks mitte nurga all olevat metiinrühma eelpool mainitud bitsükliilise heterotsükli fenüülosas võivad igaüks olla asendatud lämmastikuaatomiga,

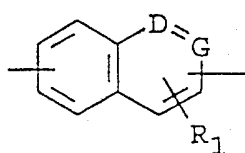
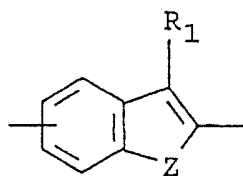
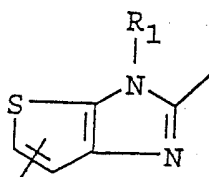
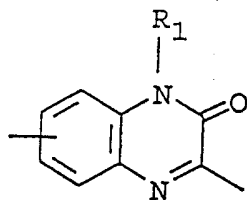
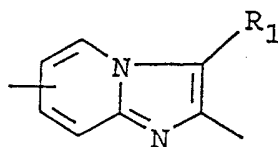
5

või X on vastaval juhul jäägiga R<sub>1</sub> asendatud metiinrühm, kusjuures R<sub>1</sub> omab eespool defineeritud tähendust, ja

Y on vastaval juhul C<sub>1-6</sub>-alküül- või C<sub>3-7</sub>-tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom.

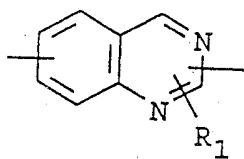
10

või Het on rühm valemiga



või





kus

5

$R_1$  omab eelpool mainitud tähendust,

Z on hapniku- või väävliatom,

10

üks jääkidest D või G on lämmastikuaatom ja teine jääkidest D või G on metiinrühm,

ja  $R_a$  on  $C_{1-6}$ -alküülrühm, vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm, kusjuures  $C_{1-3}$ -alküülrühm võib olla lisaks asendatud karboksüülrühmaga või *in-vivo* karboksüülrühmaks üleviidava rühmaga,

15

või  $R_2NR_3$ -rühm, milles

$R_2$  on  $C_{1-4}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksüülrühm, bensüüloksüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüülamino-, fenüülsulfonüülamino-, trifluorsulfonüülamino-, trifluorsulfonüülamino- või 1*H*-tetrasoolüülrühmaga,

20

hüdrosüül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksü-, karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino- rühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -alküülrühm, kusjuures eelpool mainitud rühmades lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom ei või olla asendatud, või

25

30

$C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud piperidinüülrühm ja

$R_3$  on vesinikuaatom,  $C_{1-6}$ -alküülrühm, vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm,  $C_{3-6}$ -alkenüül- või  $C_{3-6}$ -alkinüülrühm, kusjuures

küllastamata osa ei ole otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori-, kloori- või broomiaatomiga,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud bensüül-, oksasolüül-, isoksasolüül-, tiasolüül-, isotiasolüül-, pürasolüül-, püridinüül-, pürimidinüül-, pürasiinüül-, püridasiinüül-, pürrolüül-, tienüül- või imidasolüülrühm või

$R_2$  ja  $R_3$  koos nendevahelise lämmastikuaatomiga on vastaval juhul karboksüül- või  $C_{1-4}$ -alkoksükarbonüülrühmaga asendatud 5- kuni 7-lüliline tsükloalküleenimino- rühm, mille külge võib olla lisaks kondenseeritud fenüülitsükkel,

10 nende tautomeerid, nende stereoisomeerid, nende segud ja nende soolad.

2. Diasendatud bitsükklilised heterotsükliid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles

15 A on jäägi Het benso-, pürido-, pürimido-, pürasino-, püridasiino- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

20 B on etüleenrühm, kus jäägiga Het või Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliaatomiga, sulfinüül-, sulfonüül-, karbonüül- või  $-NR_1$ -rühmaga, kus

$R_1$  on vesinikuaatom või  $C_{1-4}$ -alküülrühm,

25 E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, milles

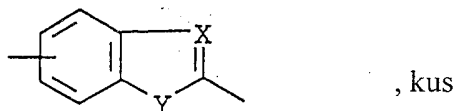
$R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühm või *in vivo* eemaldatav jääk,

30 Ar on fluori-, kloori- või broomiaatomiga, trifluorometüül-,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüleenrühm,

süsinikuaheles  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud tienüleen-, tiasolüleen-, püridinüleen-, pürimidinüleen-, pürasinüleen- või püridasinüleenrühm,

Het on bitsükliline heterotsükkel valemiga

5



X on lämmastikuaatom ja

10

Y on hapniku- või väevliaatom või vastaval juhul  $C_{1-6}$ -alküül- või  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom, kusjuures lisaks üks või kaks mitte nurga all olevat metiinrühma eespool mainitud bitsüklilise heterotsükli fenüülosas võivad igäüks olla asendatud lämmastikuaatomiga,

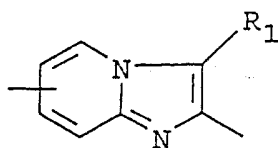
15

või X on jäägiga  $R_1$  asendatud metiinrühm, kusjuures  $R_1$  omab eespool mainitud tähendust ja

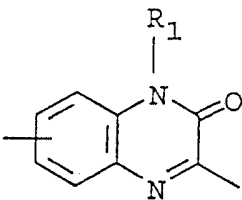
Y on  $C_{1-6}$ -alküül- või  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühmaga asendatud lämmastikuaatom,

20

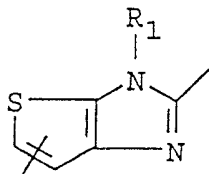
või Het on rühm valemiga

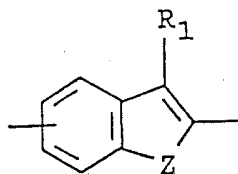


25

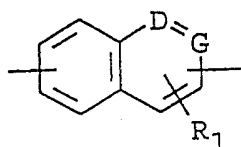


30



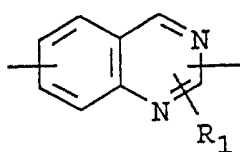


5



või

10



kus

$R_1$  omab eelpool mainitud tähendust,

15

Z on hapniku- või väevliaatom,

üks jääkidest D või G on lämmastikuaatom ja teine jääkidest D või G on metiinrühm,

20

ja  $R_a$  on  $C_{1-6}$ -alküülrühm, vastaval juhul  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm, kusjuures  $C_{1-3}$ -alküülrühm võib lisaks olla asendatud karboksüülrühmaga või *in-vivo* karboksüülrühmaks üleviidava rühmaga,

või  $R_2NR_3$ -rühm, kus

25

$R_2$  on  $C_{1-4}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-,  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüülaminokarbonüül-, fenüülsulfonüülaminokarbonüül-, trifluorosulfonüülamino-, trifluorosulfonüülaminokarbonüül- või 1*H*-tetrasolüülrühmaga,

30

hüdroksüül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksü-, karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksokarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino- rühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -

alküülrühm, kusjuures eelmainitud rühmades lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom ei või olla asendatud, või

$C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud piperidinüülrühm ja

5

$R_3$  on vesinikuaatom,  $C_{1-6}$ -alküülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm,  $C_{3-6}$ -alkenüül- või alkinüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei või olla otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori-, kloori- või broomiaatomiga,  $C_{1-3}$ -alküül- või  $C_{1-3}$ -alkoksürühmaga asendatud fenüülrühm,  $C_{1-3}$ -alküülrühmaga asendatud bensüül-, oksasolüül-, isoksasolüül-, tiasolüül-, isotiasolüül-, pürasolüül-, pürrolüül-, tienüül-, püridinüül-, pürimidinüül-, pürasiinüül-, püridasinüül-, imidasolüül- või piperidinüülrühm või

10

$R_2$  ja  $R_3$  koos nendevahelise lämmastikuaatomiga on karboksüül- või  $C_{1-4}$ -alkoksükarbonüülrühmaga asendatud 5- kuni 7-lüliline tsükloalküleeniminorühm, mille külge võib lisaks olla kondenseeritud fenüülitsükkel,

15

nende tautomeerid, eelravimid, topelt-eelravimid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

20

3. Diasendatud bitsükliilised heterotsükliid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles

25

A on jäägi Het benso-, pürido-, pürimido-, pürasino-, püridasino- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

B on etüleenrühm, kus jäägiga Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väävliaatomiga või  $-NR_1$ -rühmaga, kusjuures

30

$R_1$  on vesinikuaatom või  $C_{1-4}$ -alküülrühm,

E on  $R_6NH-C(=NH)$ -rühm, milles

5  $R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül-,  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüül-, tsükloheksüül-oksükarbonüül-, fenüül- $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül-, bensoüül-, p- $C_{1-3}$ -alküülbensoüül- või püridinöüülrühm, kusjuures eespool mainitud  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüülrühma etoksüosa asendis 2 võib olla lisaks asendatud  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüül- või 2-( $C_{1-3}$ -alkoksü)etüülrühmaga,

Ar on klooriaatomiga, metüül-, etüül- või metoksürühmaga asendatud 1,4-fenüleenrühm või 2,5-tienüleenrühm,

10 Het on 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-bensimidazolüleen-, 1-tsüklopropüül-2,5-bensimidazolüleen-, 2,5-benstiasolüleen-, 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-indolüleen-, 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-imidaso[4,5-b]püridinüleen-, 3-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,7-imidaso[1,2-a]püridinüleen- või 1-( $C_{1-3}$ -alküül)-2,5-tieno[2,3-d]imidazolüleenrühm ja

15  $R_a$  on  $R_2NR_3$ -rühm, milles

$R_2$  on  $C_{1-4}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksükarbonüül-, bensüül-oksükarbonüül-,  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüülaminokarbonüül- või 1H-tetrasool-5-üülrühmaga,

20

hüdroksüül-, bensüül-oksü-, karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksokarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülaminorühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -alküülrühm, kusjuures eespool mainitud rühmades ei või lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom olla asendatud,

25

$R_3$  on  $C_{3-7}$ -tsükloalküülrühm, propargüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei ole otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori- või klooriaatomiga, metüül- või metoksürühmaga asendatud fenüülrühm, vastaval juhul metüülrühmaga asendatud pürasolüül-, püridasolüül- või püridinöüülrühm või

30

$R_2$  ja  $R_3$  koos nende vahelise lämmastikuaatomiga on karboksüül- või  $C_{1-4}$ -alkoksükarbonüülrühmaga asendatud 5- kuni 7-lüliline tsükloalküleeniminorühm, mille külge võib olla lisaks kondenseeritud fenüülitsükel,

5 nende tautomeerid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

4. Diasendatud bitsüklilised heterotsüklid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles

10 A on jäägi Het benso-, pürido- või tienoosaga seotud karbonüül- või sulfonüülrühm, kusjuures eelpool nimetatud osad ei või sisaldada jääki  $R_1$ ,

B on etüleenrühm, kus jäägiga Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud hapniku- või väevliaatomiga või  $-NR_1$ -rühmaga, milles

15

$R_1$  on vesinikuaatom või metüülrühm,

E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, milles

20  $R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül-,  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüül-, tsükloheksüüloksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-, bensoüül-, p- $C_{1-3}$ -alküülbensoüül- või nikotinoüülrühm, kusjuures eespool mainitud  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüülrühma etoksüosa asendis 2 võib olla lisaks asendatud  $C_{1-3}$ -alküülsulfonüül- või 2-( $C_{1-3}$ -alkoksü)etüülrühmaga,

25

Ar on klooriaatomiga, metüül-, etüül- või metoksürühmaga asendatud 1,4-fenüleenrühm või 2,5-tienüleenrühm,

30 Het on 1-metüül-2,5-bensimidazolüleen-, 1-tsüklopropüül-2,5-bensimidazolüleen-, 2,5-benstiasolüleen-, 1-metüül-2,5-indolüleen-, 1-metüül-2,5-imidaso[4,5-b]püridinüleen-, 3-metüül-2,7-imidaso[1,2-a]püridinüleen- või 1-metüül-2,5-tieno[2,3-d]imidazolüleenrühm ja

$R_a$  on  $R_2NR_3$ -rühm, milles

5  $R_2$  on  $C_{1-3}$ -alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-,  $C_{1-6}$ -alkoksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-, metüülsulfonüülaminokarbonüül- või 1*H*-tetrasool-5-üülrühmaga,

10 hüdroksüül-, bensüüloksü-, karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino-,  $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülamino-, N-( $C_{1-3}$ -alküül)karboksü- $C_{1-3}$ -alküülamino- või N-( $C_{1-3}$ -alküül)- $C_{1-3}$ -alkoksükarbonüül- $C_{1-3}$ -alküülaminorühmaga asendatud  $C_{2-4}$ -alküülrühm, kusjuures eespool mainitud rühmades ei või lämmastikuaatomi kõrval olev  $\alpha$ -süsinikuaatom olla asendatud,

15  $R_3$  on propargüülrühm, kusjuures küllastamata osa ei ole otse seotud  $R_2NR_3$ -rühma lämmastikuaatomiga, vastaval juhul fluori- või klooriaatomiga, metüül- või metoksürühmaga asendatud fenüülrühm või püridinüülrühm,

nende tautomeerid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

20 5. Diasendatud bitsüklilised heterotsüklid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles

A on jäägi Het benso- või tienoosaga seotud karbonüülrühm,

25 B on etüleenrühm, kus jäägiga Ar seotud metüleenrühm võib olla asendatud  $-NR_1$ -rühmaga, milles

$R_1$  on vesinikuaatom või metüülrühm,

30 E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, milles

$R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül-,  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüül-, tsükloheksüüloksükarbonüül-, bensüüloksükarbonüül-, bensoüül-, p- $C_{1-3}$ -alküülbensoüül- või nikotinoüülrühm, kusjuures eespool mainitud  $C_{1-9}$ -alkoksükarbonüülrühma



etoksüosa asendis 2 võib olla lisaks asendatud metüülsulfonüül- või 2-etoksü-  
etüülrühmaga,

Ar on metoksürühmaga asendatud 1,4-fenüleenrühm või 2,5-tienüleenrühm,

5

Het on 1-metüül-2,5-bensimidazolüleen-, 2,5-benstiasolüleen-, 1-metüül-2,5-indolüleen-  
või 1-metüül-2,5-tieno[2,3-d]imidazolüleenrühm ja

R<sub>a</sub> on R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-rühm, milles

10

R<sub>2</sub> on C<sub>1-3</sub>-alküülrühm, mis võib olla asendatud karboksüül-, C<sub>1-6</sub>-alkoksü-  
karbonüül-, bensüüloksükarbonüül-, metüülsulfonüülaminokarbonüül- või 1*H*-  
tetrasool-5-üülrühmaga,

15

hüdrosüül-, bensüüloksü-, karboksü-C<sub>1-3</sub>-alküülamino-, C<sub>1-3</sub>-alkoksükarbonüül-  
C<sub>1-3</sub>-alküülamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-alküül)karboksü-C<sub>1-3</sub>-alküülamino- või N-(C<sub>1-3</sub>-alküül)-  
C<sub>1-3</sub>-alkoksükarbonüül-C<sub>1-3</sub>-alküülaminorühmaga asendatud C<sub>2-3</sub>-alküülrühm,  
kusjuures eespool mainitud rühmades ei või lämmastikuaatomi kõrval olev α-  
süsinikuaatom olla asendatud,

20

R<sub>3</sub> on fluoriaatomiga asendatud fenüülrühm või 2-püridinüülrühm,

nende tautomeerid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.

25 6. Järgmised ühendid üldvalemiga I:

(a) 2- [N- (4-amidinofenüül)aminometüül]bensotiasool-5-karboksüülhappe-N-fenüül-  
N-(2-karboksüetüül)amiid,

30

(b) 2- [N- (4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensotiasool-5-üül-  
karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid,

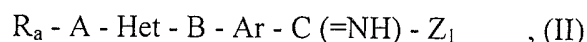
- (c) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (d) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(3-hüdroksükarbonüülpropüül)amiid,
- (e) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(hüdroksükarbonüülmetüül)amiid,
- (f) 1-metüül-2-[2-(2-amidinotiofeen-5-üül)etüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (g) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (h) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (i) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (j) 1-metüül-2-[2-(4-amidinofenüül)etüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiid,
- (k) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-[2-(1*H*-tetrasool-5-üül)etüül]amiid,
- (l) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (m) 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-(3-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,

- (n) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)-N-metüülaminometüül]bensimidasool-5-üül-karboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 5 (o) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-[(N-hüdroksükarbonüületüül-N-metüül)-2-aminoetüül]amiid,
- (p) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(3-fluorofenüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 10 (q) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(4-fluorofenüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (r) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 15 (s) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- (t) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)aminometüül]indool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-metoksükarbonüületüül)amiid ja
- 20 (u) 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)aminometüül]tieno[2,3-d]imidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid,
- 25 nende tautomeerid, nende eelravimid, nende topelt-eelravimid, nende stereoisomeerid ja nende soolad.
7. 1-metüül-2-[N-(4-amidino-fenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-fenüül-N-(2-hüdroksükarbonüületüül)amiid, selle eelravimid, topelt-eelravimid
- 30 ja soolad.

8. 1-metüül-2-[N-(4-amidinofenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid, selle eelravimid, topelt-eelravimid ja soolad.
- 5 9. 1-metüül-2-[N-(4-amidino-2-metoksüfenüül)aminometüül]bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-hüdrosükarbonüületüül)amiid, selle eelravimid, topelt-eelravimid ja soolad.
- 10 10. 1-metüül-2-[N-[4-(N-n-heksüüloksükarbonüülamidino)fenüül]aminometüül]-bensimidasool-5-üülkarboksüülhappe-N-(2-püridüül)-N-(2-etoksükarbonüületüül)amiid ja selle soolad.
11. Nõudluspunktile 1 kuni 10 vastavate ühendite füsioloogiliselt sobivad soolad, milledes E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm.
- 15 12. Ravim, mis sisaldab ühele nõudluspunktide 1 kuni 10 vastavat ühendit, milles E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, või nõudluspunktile 11 vastavat soola koos ühe või mitme inertse kandeainega ja/või lahjendajaga.
- 20 13. Ühele nõudluspunktide 1 kuni 10 vastavat ühendit, milles E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, või nõudluspunktile 11 vastavat soola kasutamine trombiiniaega pikendava toimega, trombiini pärssiva toimega ja seriinproteaase pärssiva toimega ravimi valmistamiseks.
- 25 14. Meetod nõudluspunktile 123 vastava ravimi valmistamiseks, mida **iseloostab** see, et nõudluspunktile 1 kuni 10 vastav ühend, milles E on  $R_bNH-C(=NH)$ -rühm, või nõudluspunktile 11 vastavat sool segatakse mittekeemilisel teel ühe või mitme inertse kandeainega ja/või lahjendajaga.

15. Meetod nõudluspunktidele 1 kuni 11 vastavate ainete valmistamiseks, mida iseloomustab see, et

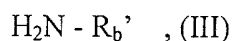
a) ühendi üldvalemiga I, kus E tähendab  $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -rühma, milles  $R_b$  on vesinikuaatom, hüdroksüül- või  $C_{1-3}$ -alküülrühm, valmistamiseks viiakse läbi reaktsioonisegus saadud ühendi üldvalemiga



10 kus

A, B, Ar, Het ning  $R_a$  omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja  $Z_1$  on alkoksü- või arüülalkoksü-, alküültio- või arüülalküültiorühm, reaktsioon amiiniga üldvalemiga

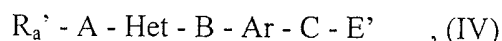
15



kus

$R_b'$  on vesinikuaatom, hüdroksüül- või  $C_{1-3}$ -alküülrühm või

20 b) ühendi üldvalemiga I, milles  $R_a$ -A-rühm ja E omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, nii et  $R_a$ -A-rühm sisaldab karboksüülrühma ning E omab nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust või  $R_a$ -A-rühm omab nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja E on  $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -rühm, või  $R_a$ -A-rühm sisaldab karboksüülrühma ja E on  $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -rühm, valmistamiseks viiakse ühend  
25 üldvalemiga



milles

30 A, B, Ar ja Het omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja  $R_a'$ -A-rühm ja  $E'$  omavad  $R_a$ -A-rühma ja E jaoks nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, nii et  $R_a'$ -A-rühm sisaldab hüdrolüüsil, happega või alusega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil karboksüülrühmaks üleviidavat rühma ja E omab

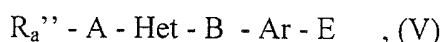
nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, või E' on hüdroolüüsil, happega või alusega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil NH<sub>2</sub>-C(=NH)-rühmaks üleviidav rühm ja R<sub>a</sub>'-A-rühm omab R<sub>a</sub>-A-rühma jaoks nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, või R<sub>a</sub>'-A-rühm sisaldab hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, 5 termolüüsil või hüdrogenolüüsil karboksüülrühmaks üleviidavat rühma ja E' on hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil NH<sub>2</sub>-C(=NH)-rühmaks üleviidav rühm,

hüdroolüüsil, happe või leelisega käsitlemisel, termolüüsil või hüdrogenolüüsil üle 10 ühendiks üldvalemiga I, kus R<sub>a</sub>-A-rühm ja E omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, nii et R<sub>a</sub>-A-rühm sisaldab karboksüülrühma ja E omab nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, või R<sub>a</sub>-A-rühm omab nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja E on NH<sub>2</sub>-C(=NH)-rühm, või R<sub>a</sub>-A-rühm sisaldab karboksüülrühma ja E on NH<sub>2</sub>-C(=NH)-rühm või

15

c) ühendi üldvalemiga I, kus R<sub>a</sub>-A-rühm sisaldab nõudluspunktides 1 kuni 10 oleva R<sub>a</sub>-A-rühma definitsiooni juures mainitud esterrühma, valmistamiseks viiakse läbi ühendi üldvalemiga

20



kus

B, E, Ar ja Het omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja R<sub>a</sub>''-A-rühm omab R<sub>a</sub>-A-rühma jaoks nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, nii 25 et R<sub>a</sub>''-A-rühm sisaldab karboksüülrühma või alkoholi abil esterrühmaks üleviidavat rühma, reaktsioon alkoholiga üldvalemiga



30 kus

R<sub>7</sub> on nõudluspunktides 1 kuni 10 mainitud *in-vivo* eemaldatava jäägi, välja arvatud R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>5</sub>CR<sub>6</sub>)-rühm karboksüülrühma tarvis, alküülosa, või selle formamiid-atsetaalidega

või ühendiga üldvalemiga

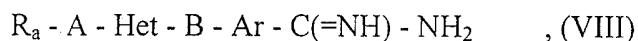


5 kus

$R_8$  on nõudluspunktides 1 kuni 10 mainitud *in-vivo* eemaldatava jäägi, välja arvatud  $R_6$ -CO-O-( $R_5CR_6$ )-rühm karboksüülrühma tarvis, alküülosa, ja

$Z_2$  on lahkuv rühm või

10 d) ühendi üldvalemiga I, kus  $R_b$  on *in vivo* eemaldatav jääk, saamiseks viiakse läbi ühendi üldvalemiga



kus

15  $R_a$ , A, Het, B ja Ar omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, reaktsioon ühendiga üldvalemiga

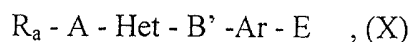


20 kus

$R_5$  on *in vivo* eemaldatav jääk ning

$Z_2$  on nukleofuugne lahkuv rühm või,

25 e) ühendi üldvalemiga I, kus B tähistab etüleenrühma, milles üks metüleenrühm on asendatud sulfinüül- või sulfonüülrühmaga, valmistamiseks viiakse läbi ühendi üldvalemiga



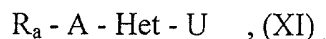
30 kus

A, E, Ar, Het ja  $R_a$  omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja

$B'$  on etüleenrühm, milles üks metüleenrühm on asendatud sulfenüül- või sulfinüülrühmaga, oksüdatsioon või

f) ühendi üldvalemiga I, kus E on tsüanorühm ja B on etüleenrühm, milles üks metüleenrühm, mis on ühendatud jäägiga Het või Ar, on asendatud hapniku- või väävliaatomiga, sulfinüül-, sulfonüül-, karbonüül- või -NR<sub>1</sub>-rühmaga, valmistamiseks ühend üldvalemiga

5



viiakse reaktsiooni ühendiga üldvalemiga

10



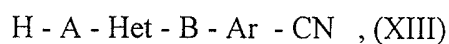
kus

R<sub>a</sub>, A, Ar ja Het omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, üks jääkidest U või V on HO-, HS-, HOSO-, HOSO<sub>2</sub>- või HNR<sub>1</sub>-rühm ning teine jääkidest on Z<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-rühm, kusjuures R<sub>1</sub> omab nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja Z<sub>3</sub> on nukleofuugne lahkuv rühm või

15

g) ühendi üldvalemiga I, kus E on tsüanorühm ja R<sub>a</sub> on R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-rühm, valmistamiseks ühend üldvalemiga

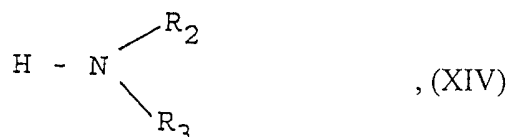
20



kus

A, B, Het ja Ar omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, viiakse reaktsiooni amiiniga üldvalemiga

25

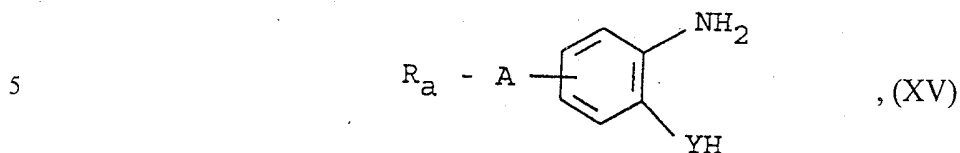


30 kus

R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, või selle reaktsioonivõimeliste derivaatidega või



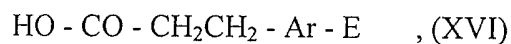
h) bensimidasoöül-, benstiasoöül- või bensoksasolüülühendi üldvalemiga I, kus B on etüleenrühm, valmistamiseks viiakse ühend üldvalemiga



kus

$R_a$ , A ja Y omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, reaktsiooni ühendiga üldvalemiga

10

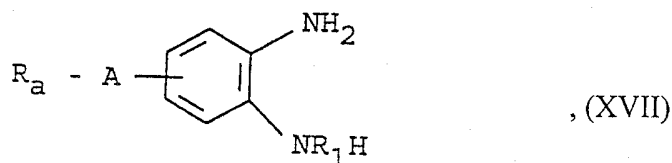


kus

Ar ja E omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, või selle ühendi  
15 reaktsioonivõimeliste derivaatidega või

i) üldvalemile vastava kinoliin-2-oonühendi valmistamiseks ühend üldvalemiga

20



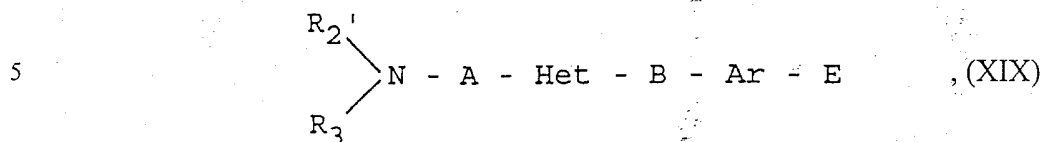
kus

$R_a$ ,  $R_1$  ja A omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, viiakse reaktsiooni  
25 ühendiga üldvalemiga



kus Ar ja E omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust, või selle  
30 reaktsioonivõimeliste derivaatidega või

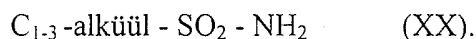
j) ühendi üldvalemiga I, milles  $R_2$  on alküülsulfonüülaminokarbonüülrühmaga asendatud  $C_{1-4}$ -alküülrühm valmistamiseks viiakse läbi ühendi üldvalemiga



kus

$R_3$ , A, B, E ja Het omavad nõudluspunktides 1 kuni 10 toodud tähendust ja

10  $R_2'$  on karboksüülrühmaga asendatud  $C_{1-4}$ -alküülrühm, või selle reaktsioonivõimeliste derivaatide reaktsioon järgneva üldvalemiga ühendi soolaga



ja

15

vajadusel reaktsioonijaks reaktiivsete rühmade kaitseks kasutatud kaitsejäägid eemaldatakse ja/või

20 soovi korral saadud ühend üldvalemiga I viiakse järgnevalt üle selle stereoisomeeriks ja/või

saadud ühend üldvalemiga I viiakse üle selle soolaks, eelkõige anorgaanilise või orgaanilise happe või alusega saadavaks füsioloogiliselt sobivaks soolaks farmatseutiks kasutamiseks.

25