



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **58 522** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51)МПК ⁷ **C 07D 401/12, 401/14, A 61K 31/44, 31/415, C 07D 417/14**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99042001, 11.09.1997
 (24) Дата начала действия патента: 15.08.2003
 (30) Приоритет: 12.09.1996 US 08/713,066
 27.08.1997 US 08/920,319
 (46) Дата публикации: 15.08.2003
 (86) Заявка РСТ:
 РСТ/ЕР97/04961, 19970911

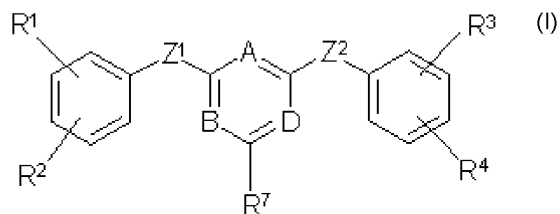
(72) Изобретатель:
 Кохання Моника, US,
 Морриссей Майкл, US,
 Нг Ховард П., US
 (73) Патентовладелец:
 ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАМИДИНА, ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ И ЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСИКИСЛОТ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ КАК АНТИКОАГУЛЯНТОВ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к производным бензамидина, замещенных производными циклических аминокислот и циклических гидроксикислот, которые полезны как антикоагулянты, которые представлены формулой (I), где А представляет собой $-C(R^8)=$ или $-N=$; Z^1 и Z^2 независимо представляют собой $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-OCH_2-$; R^2 представляет собой $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ или $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$; R^7 представляет собой $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (где n равняется от 0 до 4), $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (где n равняется от 0 до 4) или $-N(R^{14})R^{15}$; R^1 и R^3-R^6 имеют значение, которое приведено в описании. Это изобретение также касается фармацевтической композиции,

которая содержит соединения соответствующие изобретению, и способы использования соединений для лечения болезненных состояний, которые характеризуются тромботической активностью.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **58 522** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07D 401/12, 401/14, A 61K**
31/44, 31/415, C 07D 417/14

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99042001, 11.09.1997
 (24) Effective date for property rights: 15.08.2003
 (30) Priority: 12.09.1996 US 08/713,066
 27.08.1997 US 08/920,319
 (46) Publication date: 15.08.2003
 (86) PCT application:
 PCT/EP97/04961, 19970911

(72) Inventor:
 Kochanny Monica, US,
 Morrissey Michael M., US,
 Ng Howard P., US
 (73) Proprietor:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) **BENZAMIDINE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY CYCLIC AMINO ACID OR CYCLIC HYDROXY ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTI-COAGULANTS**

(57) Abstract:

This invention is directed to benzamidine derivatives substituted by cyclic amino acid and cyclic hydroxy acid derivatives which are useful as anti-coagulants as represented by formulae (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) wherein; A is -C(R⁸)= or -N=; Z¹ and Z² are independently -O-, -N(R⁹)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, or -OCH₂-; R² is -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)OR¹², -C(NH)N(H)C(O)R⁹, C(NH)N(H)S(O)₂R¹², or -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁹; R⁷ is -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (where n is 0 to 4), -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (where n is 0 to 4), or

-N(R¹⁴)R¹⁵; R¹ and R³ - R⁶ are as defined in the description. This invention is also directed to pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention, and methods of using the compounds to treat disease-states characterized by thrombotic activity.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 8, 15.08.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 8 5 2 2 C 2

U A 5 8 5 2 2 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **58 522** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51)МПК ⁷ **C 07D 401/12, 401/14, A 61K**
31/44, 31/415, C 07D 417/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99042001, 11.09.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 12.09.1996 US 08/713,066
27.08.1997 US 08/920,319

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.08.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/ЕР97/04961, 19970911

(72) Винахідник(и):

Коханні Моніка , US,
Морріссей Майкл М. , US,
Нг Ховард П. , US

(73) Власник(и):

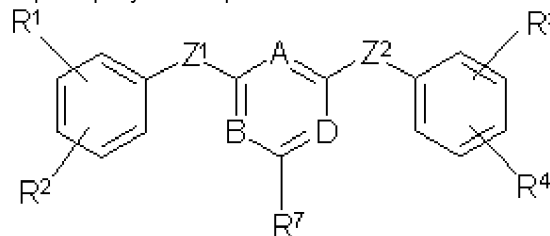
ШЕРІНГ АКЦІЄНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ПОХІДНІ БЕНЗАМІДИНУ, ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНИМИ ЦИКЛІЧНИХ АМІНОКИСЛОТ І ЦИКЛІЧНИХ ГІДРОКСИКИСЛОТ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТИКОАГУЛЯНТІВ

(57) Реферат:

Даний винахід відноситься до похідних бензамідину, заміщених похідними циклічних амінокислот і циклічних гідроксикислот, які корисні як антикоагулянти, що їх представлено формулою (I), де А являє собою -C(R⁸)= або -N=; Z¹ і Z² незалежно являють собою -O-, -N(R⁹)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або -OCH₂-; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)OR¹², -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁹; R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4), -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до

4) або -N(R¹⁴)R¹⁵; R¹ і R³-R⁶ мають значення, що їх наведено в описі. Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуки відповідно до винаходу, і способів використання сполук для лікування хворобливих станів, що характеризуються тромботичною активністю.



(I)

Опис винаходу

Даний винахід стосується моноциклічних N-гетероциклів, заміщених похідними циклічних амінокислот або циклічних гідроксикислот, та їх фармацевтичне прийнятних солей, які інгібують фермент, фактор Ха, будучи таким чином корисними як антикоагулянти. Він також стосується фармацевтичних композицій, що містять похідні або їх фармацевтичне прийнятні солі, та способів їх застосування.

Фактор Ха є представником класу ферментів трипсиноподібних серинпротеаз. Зв'язування один-до-одного факторів Ха і Va з іонами кальцію і фосфоліпідом веде до утворення комплексу протромбінази, що перетворює протромбін на тромбін. Тромбін, у свою чергу, перетворює фібриноген на фібрин, який полімеризується з утворенням нерозчинного фібрину.

У системі згортання крові комплекс протромбінази являє собою точку злиття власних внутрішньо притаманних (з активованою поверхнею) і зовнішніх (фактор пошкодження судин-тканин) шляхів метаболізму (Biochemistry (1991), Vol. 30, p. 10363; і Cell (1988), Vol. 53, pp.505-518). Модель системи згортання крові було додатково уточнено з відкриттям способу дії інгібітору шляху метаболізму тканинного фактора (TFPI) (Seminars in Hematology (1992), Vol. 29, pp.159-161). TFPI являє собою циркулюючий мультидоменний інгібітор серинпротеази з трьома доменами Куніц-типу, які конкурують з фактором Va за вільний фактор Ха. Один раз утворившись, бінарний комплекс фактора Ха і TFPI стає сильно діючим інгібітором фактора VIIa і комплексу тканинного фактора.

Фактор Ха може активуватися двома різними комплексами, комплексом тканинного фактора-VIIa на "вибуховому" шляху метаболізму Ха і комплексом фактор IXa-VIIIa (TENasa) на "стійкому" шляху метаболізму Ха в системі згортання крові. Після пошкодження судини "вибуховий" шлях метаболізму Ха активується тканинним фактором (ТФ). Регуляція системи, що підвищує, коагулювання крові відбувається шляхом збільшеного продукування фактора Ха по "стійкому" шляху метаболізму Ха. Регуляція, що зменшує, системи згортання крові відбувається з утворенням комплексу фактор Ха-TFPI, який не лише виводить фактор Ха, але також інгібуює додаткове утворення фактора через "вибуховий" шлях метаболізму Ха. Отже, система згортання крові природним шляхом регулюється фактором Ха.

Першорядна перевага інгібуння фактора Ха перед тромбіном для запобігання коагулюванню крові полягає у фокальній ролі фактора Ха порівняно з численними функціями тромбіну. Тромбін не лише каталізує перетворення фібриногену на фібрин, фактора VIII на VIIa, фактора V на Va і фактора XI на XIa, але також активує тромбоцити, являє собою моноцитний хемотактичний фактор і мітоген для лімфоцитів та клітин гладкої мускулатури. Тромбін активує протеїн C, in vivo антикоагулянтний інактиватор факторів Va і VIIa при зв'язуванні з тромбомодуліном. У кровообігу тромбін швидко інактивується антитромбіном III (ATIII) та гепаринним кофактором II (HCII) при реакції, яка каталізується гепарином або іншими протеоглікан-асоційованими глікозаміногліканами, тоді як в тканинах тромбін інактивується протеазою, нек-сином. Тромбін здійснює свої численні функції клітинної активації через єдиний "прив'язний лігандний" тромбіновий рецептор (Cell (1991), Vol. 64, p. 1057), якому потрібен такий самий аніонний сайт зв'язування і активний сайт, що використовується у фібриногенному зв'язуванні та розщепленні, і через зв'язування тромбомодуліну та активацію протеїну C. Таким чином, різні групи молекулярних мішеней in vivo конкурують за зв'язування тромбіну, і подальші протеолітичні події будуть мати фізіологічні наслідки, що дуже відрізняються залежно від того, який тип клітин і який рецептор, модулятор, субстрат чи інгібітор зв'язує тромбін.

Опубліковані дані по протеїнам антистасину і антикоагулянтному пептиду кліща (TAP) показують, що інгібітори фактора Ха являють собою ефективні антикоагулянти (Thrombosis and Haemostasis (1992), Vol. 61, pp.371-376; і Science (1990), Vol. 248, pp.593-596).

Активний сайт фактора Ха може блокуватися або інгібітором на основі механізму, або інгібітором тісного зв'язування (інгібітор тісного зв'язування відрізняється від інгібітору на основі механізму відсутності ковалентного зв'язку між ферментом та інгібітором). Відомі два типи інгібіторів на основі механізму, оборотний і необоротний, які розрізняються легкістю гідролізу зв'язку фермент-інгібітор (Thrombosis Res (1992), Vol. 67, pp. 221-231; і Trends Pharmacol. Sci. (1987), Vol. 8, pp. 303-307). Ряд гуанідинових сполук являє собою приклад інгібіторів тісного зв'язування (Thrombosis Res. (1980), Vol. 19, pp.339-349).

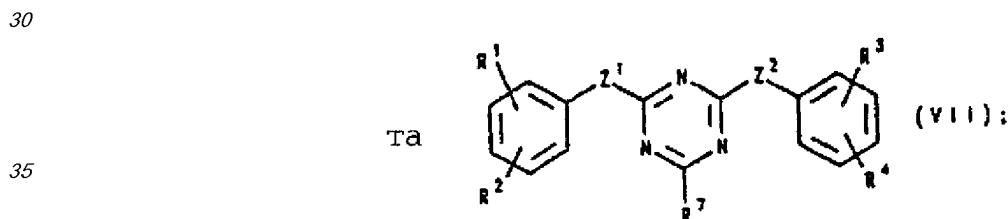
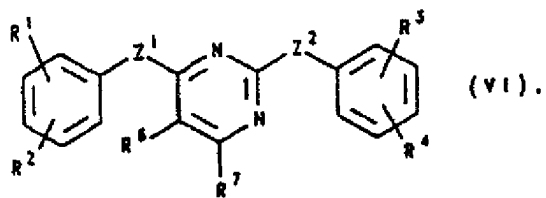
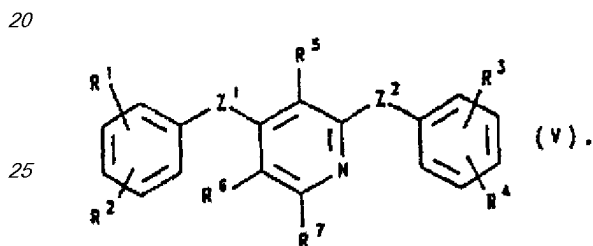
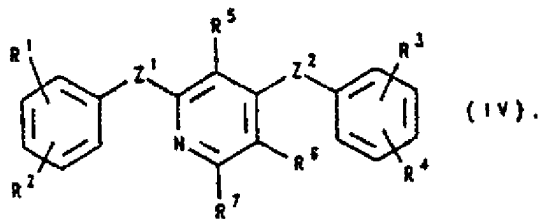
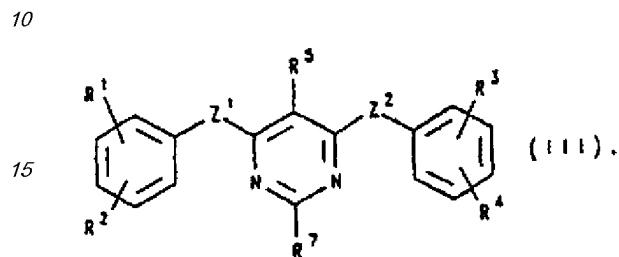
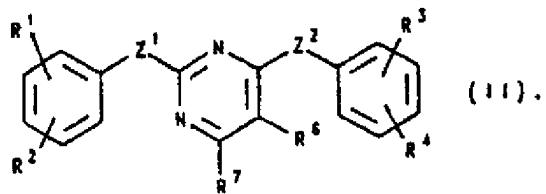
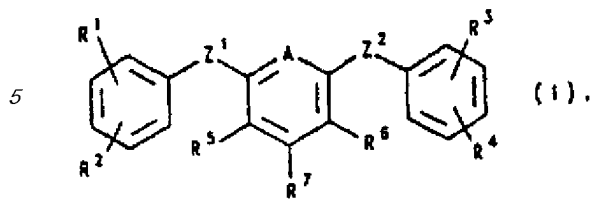
Також було показано, що інгібіторами тісного зв'язування тромбіну є похідні арилсульфоніл-аргінін-піперидин-карбонових кислот (Biochem., (1984) Vol. 23, pp.85-90), а також ряд ари-ламідинвмісних сполук, включаючи похідні 3-амідинофеніларилу (Thrombosis Res. (1983), Vol. 29, pp.635-642) і біс(амідино)бензилциклокетони (Thrombosis Res. (1980), Vol. 17, pp.545-548). Однак ці сполуки демонструють слабку селективність щодо фактора Ха.

Опублікована заявка на Європейський патент 0 540 051 (Nagahara et al.) описує ароматичні амідинові похідні, які, як повідомляється, здатні виявляти сильний антикоагулянтний ефект внаслідок оборотного інгібуння фактора Ха.

Синтез α,α' -біс(амідинобензиліден) циклоалканонів і α,α' -біс(амідинобензил)циклоалканонів описаний в Pharmazie (1977), Vol. 32, No. 3, pp.141-145. Ці сполуки описані як інгібітори серинпротеази.

Цей винахід стосується сполук або їх фармацевтичне прийнятних солей, які інгібують фактор Ха людини і, отже, корисні як фармакологічні агенти для лікування хворобливих станів, які відзначаються тромботичною активністю.

Відповідно, в одному аспекті, даний винахід надає сполуки, вибрані з групи, яка складається з таких формул:



де:

A являє собою -C(R⁸)= або -N=;

Z¹ і Z² незалежно являють собою -O-, -N(R⁹)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або -OCH₂;

R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, нітро, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R⁹ або -N(H)S(O)₂R¹²;

R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)OR¹², -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² чи -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁹;

R³ являє собою водень, галоген, алкіл, галогеналкіл, нітро, уреїдо, гуанідино, -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -R¹¹-C(O)N(R⁹)R¹⁰, -CH(OH)C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, -R¹¹-N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -R¹¹-C(O)OR⁹, -N(R⁹)C(O)R⁹, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-Імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-Імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R⁵ і R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл, галогеналкіл, нітро, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -C(O)N(R⁹)CH₂C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R¹⁰ або -N(R⁹)S(O)₂R¹²;

R⁷ являє собою -N(R⁹) - (C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4), -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4) або -N(R¹⁴)R¹⁵;

R⁸ являє собою водень, алкіл або галоген;

кожний з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, ал-кокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R¹¹ являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг;

R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, ал-коксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом) ;

R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 атомів вуглецю, яка може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окислені, і де карбоциклічна кільцева система заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$;

або R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 кільцевих членів, включаючи вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту та сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і є заміщеною $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$;

R^{14} і R^{15} разом з атомом азоту утворюють моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 кільцевих членів, включаючи вуглець, і 1-3 додаткові гетероатоми, вибрані з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, окислені, та де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і

R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; за умови, що коли R^7 являє собою $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює 0), R^{13} не може являти собою феніл, нафтил чи пі-перидиніл, заміщений $-C(O)OR^9$; коли R^7 являє собою $-O-C(R^9)(R^{10})_n-R^{13}$ (де n дорівнює 0), R^{13} не може являти собою феніл, нафтил, піперидиніл або піролідиніл, заміщений $-C(O)OR^9$; і коли R^7 являє собою $-N(R^{14})R^{15}$, R^{14} і R^{15} разом з атомом азоту не можуть являти собою піперазиніл або піперидиніл, заміщений $-C(O)OR^9$; у вигляді єдиних, стереоізомерів чи їх суміші; або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті, цей винахід надає композиції, корисні для лікування людини, яка має хворобливий стан, що характеризується тромботичною активністю, причому композиція включає терапевтичне ефективну кількість сполуки відповідно до винаходу, як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтичне прийнятний ексципієнт.

Згідно з ще одним аспектом, винахід надає спосіб лікування людини, яка має хворобливий стан, що характеризується тромботичною активністю, де спосіб включає введення людині, яка потребує цього, терапевтичне ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу, описаної вище.

В іншому аспекті, даний винахід надає спосіб лікування людини, яка має хворобливий стан, що полегшується інгібуванням фактора Ха, де спосіб включає введення людині, яка потребує цього, терапевтичне ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу, описаної вище.

В іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб інгібування фактора Ха людини *in vitro* або *in vivo* шляхом введення сполуки відповідно до винаходу.

Подані далі терміни, що вживаються в описі і формулі винаходу, якщо не вказано іншого, мають такі значення:

"Алкіл" означає лінійний або розгалужений ланцюг моновалентних або двовалентних радикалів, які складаються лише з вуглецю і водню, що не містить ненасичених зв'язків і має від одного до шести атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізо-пропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилетил (трет-бутил) і таке інше.

"Алкокси" означає радикал формули $-OR_a$, де R_a являє собою алкіл, визначений вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси (ізо-пропокси), н-бутокси, н-пентокси, 1,1-диметилетокси (трет-бутокси) і таке інше.

"Алкілен" означає лінійний або розгалужений ланцюг двовалентних радикалів, які виключно складаються з вуглецю і водню, що не містить ненасичених зв'язків і має від одного до шести атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, пропілен, н-бутилен і таке інше.

"Арил" означає фенільний або нафтильний радикал.

"Аралкіл" означає радикал формули $-R_aR_b$, де R_a являє собою алкіл, визначений вище, а R_b являє собою арил, визначений вище, наприклад, бензил.

"Арилокси" означає радикал формули $-OR_b$, де R_b являє собою арил, визначений вище, наприклад, фенокси або нафтокси.

"Аралкокси" означає радикал формули $-OR_c$, де R_c являє собою аралкіл, визначений вище, наприклад, бензилокси і таке інше.

"Амідино" означає радикал $-C(NH)-NH_2$.

"Карбоциклічна кільцева система" означає стабільний 3-15-членний циклічний радикал, який складається виключно з атомів вуглецю і водню. Для цілей даного винаходу радикал карбоциклічної кільцевої системи може являти собою моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, що може включати конденсовані або місточкові кільцеві системи, і кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, а атоми вуглецю у кільцевій системі можуть необов'язково бути окислені. Приклади радикалів таких карбоциклічних кільцевих систем включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, норборнан, норборнен, адамантил, біцикло[2,2,2] октан тощо.

"Діалкіламіно" означає радикал формули $-NR_aR_a$. Де кожен R_a являє собою незалежно алкільний радикал, визначений вище, наприклад, диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, дипропіла-міно, етилпропіламіно тощо.

"Діалкіламінокарбоніл" означає радикал формули $-C(O)NR_aR_a$, де кожен R_a незалежно являє собою алкільний радикал, визначений вище, наприклад, диметиламінокарбоніл, метилетиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, дипропіламінокарбоніл, етилпропіламінокар-боніл і таке інше.

"Галоген" означає бром, хлор, йод або фтор.

"Галогеналкіл" означає алкільний радикал, визначений вище, який заміщено одним або кількома галогеновими радикалами, визначеними вище, наприклад, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2-трифторетил, 1-фторметил-2-фторетил, 3-бром-2-фторпро-піл, 1-бромметил-2-брометил тощо.

"Галогеналкокси" означає радикал формули $-OR_f$, де R_f являє собою галогеналкіл, визначений вище, наприклад, трифторметокси, дифторметокси, трихлорметокси, 2-трифторетокси, 1-фторметил-2-фторетокси, 3-бром-2-фторпропокси, 1-бромметил-2-брометокси і таке інше.

"Гетероциклічна кільцева система" означає стабільний 3-15-членний кільцевий радикал, що складається з атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з азоту, кисню і сірки. У цілях цього винаходу радикал гетероциклічної кільцевої системи може являти собою моно-циклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, що може включати конденсовані або вмісткові кільцеві системи; і атоми азоту, вуглецю або сірки в радикалі гетероциклічної кільцевої системи можуть, необов'язково, бути окисленими; атом азоту може, необов'язково, бути кватернізованим; та кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною. Радикали гетероциклічної кільцевої системи можуть бути приєднані до основної структури через будь-який гетероатом або атом вуглецю, що веде до створення стабільної структури. Приклади радикалів таких гетероциклічних кільцевих систем включають, але не обмежуються ними, азиридиніл, азетидиніл, піперидиніл, піпера-зиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролініл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, пірида-зиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, триазоліл, інданіл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоїдолініл, октагідроіндолініл, октагідроізоіндолініл, хінолініл, дипдрохінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, декагідроізохінолініл, дипдрохінолініл, тетрапдрізохінолініл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, беноксазоліл, фурил, тетрагідрофурил, тетрадропі-раніл, тієніл, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфен, 2-азабіцикло[2,2,2]гептил та оксадіазоліл.

"(1,2)-імідазоліл" означає імідазолільний радикал, приєднаний або в 1-, або в 2-положенні.

"(1,2) -імідазолініл" означає 4, 5-дипдромідазолільний радикал, приєднаний або в 1-, або в 2-положенні.

"Моноалкіламіно" означає радикал формули $-NHR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно і таке інше.

"моноалкіламінокарбоніл" означає радикал формули $-C(O)NHR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, пропіла-мінокарбоніл і таке інше.

"(1,2)-Тетрагідропіримідиніл" означає тетрагідропіриміди-ніл, приєднаний або в 1-, або в 2-положенні.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описана далі наявна обставина може мати місце або може не відбуватись, і що опис включає приклади, коли зазначений випадок або обставина мають місце, і приклади, в яких цього немає. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал може бути заміщеним або може бути незаміщеним, і опис включає як заміщені арильні радикали, так і арильні радикали, які не мають замісників.

"Фармацевтичне прийнятна сіль" включає солі приєднання як кислот, так і основ.

"Фармацевтичне прийнятна сіль приєднання кислоти" означає ті солі, що зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ, які не є біологічно або будь-яким іншим чином небажаними, і які утворюються з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і таке інше, і органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфо-нова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота тощо.

"Фармацевтичне прийнятна сіль приєднання основи" означає ті солі, що зберігають біологічну ефективність і властивості вільних кислот, які не є біологічно або будь-яким іншим чином небажаними. Ці солі одержуються в результаті приєднання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічних основ, включають, але не обмежуються ними, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Більш прийнятними неорганічними солями є солі амонію, натрію, калію, кальцію та магнію. Солі, що є похідними органічних основ, включають, але не обмежуються ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи наявні у природі заміщені аміни, циклічні аміни і основні юннообмінні смоли, таких як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, ета-ноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, триметамін, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кафеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглю-камін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли тощо. Особливо більш прийнятними органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етанола-мін, триметамін, дициклогексиламін, холін та кафеїн.

"Терапевтичне ефективна кількість" означає кількість сполуки формули (I), що при введенні людині, яка

потребує цього, є достатньою для ефективного лікування, визначеного нижче, хворобливих станів, що характеризуються тромботичною активністю. Кількість сполуки формули (I), що становить "терапевтичне ефективну кількість", буде змінюватись залежно від сполуки, хворобливого стану і його тяжкості, та віку людини, яку піддають лікуванню, але її може бути у звичайний спосіб визначено фахівцем у цій галузі на основі його власних знань і даного опису.

"Лікування" або "терапія", як вживається тут, означає лікування хворобливих станів у людини, де хворобливі стани відзначаються тромботичною активністю, і включають:

(i) профілактику хворобливих станів людини, зокрема, коли така людина схильна до подібних захворювань, але не діагностована, як така, яка має дане захворювання;

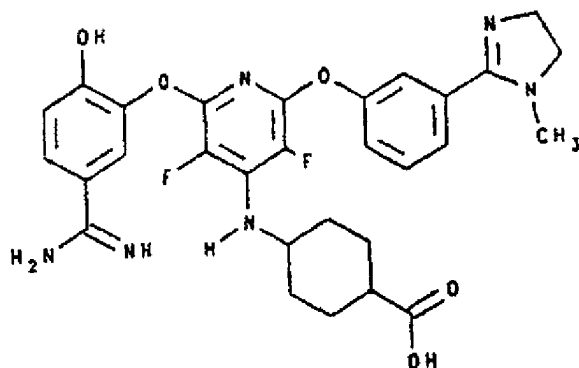
(ii) Інгібування хворобливих станів, тобто запобігання їх розвитку; або

(iii) послаблення або пригнічення хворобливих станів, тобто спричинення регресії захворювання.

Вихід для кожної з описаних тут реакцій подано у відсотках від теоретичного виходу.

Сполуки відповідно до винаходу або їх фармацевтичне прийнятні солі можуть мати у своїй структурі асиметричні атоми вуглецю, окислені атоми сірки або кватернізовані атоми азоту. Отже, сполуки відповідно до винаходу та їх фармацевтичне прийнятні солі можуть існувати у вигляді окремих стереоізомерів, рацематів та у вигляді сумішей енантіомерів і діастереомерів. Припускається, що всі такі окремі стереоізомери, рацемати та їх суміші охоплюються рамками винаходу.

Застосована тут номенклатура являє собою модифіковану форму системи ІЮПАК, де сполуки відповідно до винаходу названі як похідні бензамідину. Наприклад, сполуку відповідно до винаходу, яку вибрано з формули (I), де А являє собою -N=; Z¹ і Z² обидва являють собою -O-; R¹ являє собою гідрокси; R² являє собою -C(NH)NH₂; R³ являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; R⁴ являє собою водень; R⁵ і R⁶ обидва є фтором; R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³, де n дорівнює 0, R⁹ являє собою водень, і R¹³ являє собою 1-карбоксициклогекс-4-ил, тобто,



названо
4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

А. Практична корисність

Сполуки відповідно до винаходу є інгібіторами фактора Ха і, отже, корисні при хворобливих станах, що характеризуються тромботичною активністю, що ґрунтується на ролі фактора Ха в системі згортання крові (див. розділ "Засновки винаходу" вище). У першу чергу показання для сполук - це профілактика тривалого ризику після інфаркту міокарда. Додатковими показаннями є профілактика глибокого венозного тромбозу (ГВТ) після ортопедичної хірургії або профілактика окремих пацієнтів після тимчасового ішемічного нападу. Сполуки відповідно до винаходу також можуть бути корисними до показань, при яких звичайно використовують кумарин, таких як ГВТ або при інших типах хірургічних втручань, таких як аорто-коронарне шунтування та кризьшкірна трансплюмі-нальна коронарна ангіопластика. Сполуки також можуть бути корисними для лікування тромботичних ускладнень, пов'язаних з гострою проміелоцитною лейкемією, діабетом, множинною мієломою, ди-семінованим внутрішньосудинним згортанням крові, пов'язаним з септичним шоком, інфекцією/ пов'язаною з миттевим токсикозом капілярів, синдромом гострого респіраторного захворювання у дорослих, нестійкою ангіною, і тромботичних ускладнень, пов'язаних з клапаном аорти чи протезами кровоносних судин. Сполуки також можуть бути корисними для профілактики тромботичних захворювань, зокрема у пацієнтів, які піддаються високому ризику розвитку подібних захворювань.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу корисні як *in vitro* та *in vivo* діагностичні реагенти для селективного інгібування фактора Ха за відсутності інгібування інших компонентів системи згортання крові.

В. Тестування

Первинні біоаналізи, що використовувались для демонстрування ефекту інгібування сполуками відповідно до винаходу фактора Ха, являють собою прості хромогенні аналізи, що включають лише серинпротеазу, випробовувану сполуку відповідно до винаходу, субстрат та буфер (дивись, наприклад, Trorabosis Res. (1979), Vol. 16, pp. 245-254). Наприклад, чотири серинпротеази тканин людини можуть використовуватись в первинних біоаналізах, вільний фактор Ха, протромбіназа, тромбін (IIa) і тканинний плазміногенний активатор (тПА). Аналіз для тПА раніше успішно використовували для демонстрації небажаних побічних ефектів при інгібуванні фібринолітичного процесу (дивись, наприклад, J. Med. Chem., (1993), Vol. 36, pp.314-319).

Ще один біоаналіз, корисний для демонстрування корисності сполук відповідно до винаходу при інгібуванні

фактора Ха, показує активність сполук проти вільного фактора Ха в цитратній плазмі крові. Наприклад, антикоагулянтна ефективність сполук відповідно до винаходу випробовується з використанням або протромбінового часу (РТ), або активованого часткового тромбопластичного часу (аРТТ), тоді як селективність сполук перевіряється шляхом аналізу часу згортання тромбіну (ТСТ). Кореляція K_i у первинному ферментному аналізі з K_i для вільного фактора Ха в цитратній плазмі крові дає змогу провести скринінг від сполук, що взаємодіють з або інактивуються іншими компонентами плазми. Кореляція K_i із збільшенням РТ є необхідною для *in vitro* демонстрації того, що активність в аналізі інгібування вільного фактора Ха транслюється на активність в клінічному коагуляційному аналізі. Крім того, збільшення РТ у цитратній плазмі крові може використовуватись для вимірювання тривалості дії при подальших фармакодинамічних дослідженнях.

Додаткову інформацію про аналізи, що демонструють активність сполук відповідно до винаходу, дивись в R. Lottenberg et al., *Methods in Enzymology* (1981), Vol. 80, pp.341-361 і H. Ohno et al. *Thrombosis Research* (1980), Vol. 19, pp.579-588.

С. Загальне введення

Введення сполук відповідно до винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей у чистому вигляді або у вигляді відповідної фармацевтичної композиції можна здійснювати за допомогою будь-якого з прийнятих способів введення або агентів, що служать для подібного використання. Введення може проводитись перорально, назально, парентерально, топічним шляхом, кризьшкірно або ректально, у вигляді твердого, напівтвердого, люфілізованого порошку або у вигляді рідких дозувальних форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, гранули, м'які еластичні і тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії чи аерозолі або таке інше, більш прийнятне у вигляді одиначної дозувальної форми, підходящої для простого введення точних доз. Композиції будуть включати звичайний фармацевтичний носій або ексципієнт та сполуку відповідно до винаходу як активний агент і, крім того, можуть включати інші лікарські агенти, фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти тощо.

Як правило, залежно від передбачуваного шляху введення, фармацевтичне прийнятні композиції містять приблизно від 1% до приблизно 99% за масою сполуки (сполук) відповідно до винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі і від 99% до 1% за масою підходячого фармацевтичного ексципієнта. Більш прийнятне, композиція включає приблизно від 5% до 75% за масою сполуки (сполук) винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі, а решту складають підходячі фармацевтичні ексципієнти.

Більш прийнятним шляхом введення є пероральне, з використанням підходячого режиму денної дози, який може відрегулювати згідно з ступенем тяжкості хворобливого стану, що піддається лікуванню. Для такого перорального введення фармацевтичне прийнятну композицію, що містить сполуку(ї) відповідно до винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, одержують шляхом введення будь-яких ексципієнтів, що звичайно застосовуються, таких як, наприклад, фармацевтичної якості маніт, лактоза, крохмаль, попередньо желатинований крохмаль, стеарат магнію, сахаринат натрію, тальк, похідні простих ефірів целюлози, глюкоза, желатин, сахароза, цитрат, пропілгалат і таке інше. Такі композиції мають форму розчинів, суспензій, таблеток, гранул, капсул, порошків, рецептур уповільненого вивільнення і таке інше.

Більш прийнятне такі композиції мають форму капсули, таблетки овальної форми з покриттям або таблетки і, отже, також містять розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальційфосфат тощо; дезинтегрант, такий як кроскармелоза натрію або її похідні; змащувальну речовину, таку як стеарат магнію і таке інше; речовину, що зв'язує, таку як крохмаль, камедь акації, полівінілпіролідон, желатин, похідні простих ефірів целюлози і таке інше.

Сполуки відповідно до винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі також можуть міститись в рецептурі супозиторію з використанням, наприклад, приблизно від 0,5% до 50% активного інгредієнта, що знаходиться в носії, який поволі розчиняється в тілі, наприклад, поліоксетиленгліколях і поліетиленгліколях (ПЕГ), наприклад, ПЕГ 1000 (96%) і ПЕГ 4000 (4%).

Рідкі композиції, що вводяться фармацевтичне, можна, наприклад, одержати шляхом розчинення, диспергування тощо сполуки (сполук) винаходу (приблизно від 0,5% до приблизно 20%) або її фармацевтичне прийнятної солі та необов'язкових фармацевтичних добавок у носії, такому як, наприклад, вода, фізіологічний розчин, водна декстроза, гліцерин, етанол і таке інше, з утворенням, таким чином, розчину чи суспензії.

При бажанні, фармацевтична композиція винаходу може також містити мінімальні кількості допоміжних речовин, таких як змочувальні або емульгуювальні агенти, рН-буферні агенти, антиоксиданти тощо, такі як, наприклад, лимонна кислота, монолаурат со-рбітану, олеат триетаноламіну, бутильований гідрокситолуол і т. і.

Фактичні способи отримання таких дозувальних форм відомі або очевидні фахівцям у цій галузі; наприклад, дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990).

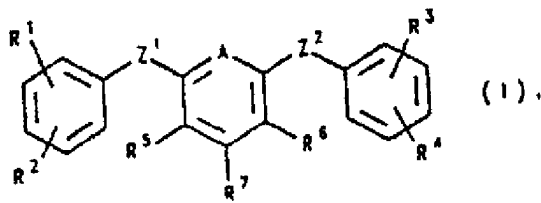
Композиція для введення буде, в будь-якому випадку, містити терапевтичне ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі, для лікування хворобливих станів, що полегшуються інгібуванням фактора Ха згідно з вказівками цього винаходу.

Сполуки відповідно до винаходу або їх фармацевтичне прийнятні солі вводяться в терапевтичне ефективній кількості, що змінюється залежно від різних факторів, включаючи активність конкретної сполуки, що застосовується, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, спосіб і час введення, швидкість виведення, комбінації лікарських препаратів, тяжкості конкретних захворювань і пацієнта, який піддається лікуванню. Як правило, терапевтичне ефективна денна доза становить приблизно від 0,14мг до 14,3мг/кг ваги тіла на день сполуки винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі; більш прийнятне, приблизно від 0,7мг до 10мг/кг ваги тіла на день; і найбільш прийнятне, приблизно від 1,4мг до 7,2мг/кг ваги тіла на день. Наприклад, для введення людині вагою 70кг діапазон дози буде коливатись приблизно від 10мг до 1,0 граму на день сполуки винаходу або її фармацевтичне прийнятної

солі; більш прийнятне, приблизно від 50мг до 700мг на день і, найбільш прийнятне, приблизно від 100мг до 500мг на день.

З наведених вище у розділі "Суть винаходу" сполук винаходу деякі групи сполук є більш прийнятними.

Більш прийнятна група сполук являє собою групу, де сполуки вибрані з формули (I):



у вигляді єдиного стереоізомера чи їх суміші; або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Більш прийнятна підгрупа у цій групі являє собою підгрупу сполук, де А являє собою -N=; Z¹ і Z² незалежно являють собою

-O-, -S- або -OCH₂-; R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹; R³ являє собою уреїдо, гуанідине, -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-тет-радропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазо-лініл (необов'язково заміщений алкілом); R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл; R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4); кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкок-си, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алко-ксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом), або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбоні-лом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламі-нокарбонілом); R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбоні-лом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламіно-карбонілом), або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіла-міно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбоні-лом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбоні-лом); R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 атомів вуглецю, яка може бути частково або повністю насиченою чи ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окисленими, і де кар-боциклічна кільцева система заміщена - (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогенал-кілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ чи C(O)N(R⁹)R¹⁰; або R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена - (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N (R⁹) R¹⁰; та R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

Більш прийнятний клас у цій підгрупі являє собою клас сполук, де А являє собою -N=; Z¹ і Z² кожен являє собою -O-; R¹ являє собою водень або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹; R³ являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазо-лініл (необов'язково заміщений алкілом); R⁴ являє собою водень; R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген; R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4); кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбоні-лом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламіно-карбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбоні-лом); R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбо-нілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом); R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 атомів вуглецю, що може бути частково або повністю насиченою чи ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окислені, і де карбоциклічна кільцева система заміщена - (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N (R⁹)R¹⁰; і R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

Більш прийнятний підклас даного класу являє собою підклас сполук, де А являє собою -N=; Z¹ і Z² кожен

являє собою -O-; R¹ являє собою водень або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂; R³ являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений метилом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений метилом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений метилом); R⁴ являє собою водень; R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген; R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює 0); кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл або араніл; R¹³ являє собою карбоциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з циклопентилу, циклогексилу, циклобутилу, норборнену, норборнану і адамантилу, та де кільцева система заміщена (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює 0) і, необов'язково, заміщена гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; і R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

Більш прийнятними сполуками цього підкласу сполук є сполуки, де R¹ являє собою водень, бензилокси або гідрокси; R³ являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; і R⁵ і R⁶ обидва являють собою фтор.

Особливо прийнятні сполуки даного підкласу вибрані з таких:

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксихіклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксихіклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксихіклопропіл-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксихіклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксихіклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксихіклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксихіклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксихіклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,1-дикарбоксихіклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-карбоксинорборнан-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксібіцикло[2.2.2]окт-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілціклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-дикарбоксихіклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклопропіл-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілціклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-дикарбоксихіклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,1-дикарбоксихіклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(2-карбоксинорборнан-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксібіцикло[2.2.2]окт-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

Наведені далі з цих сполук є найбільш прийнятними:

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілціклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-

2-іл)окси]бензамідин.

Ще один більш прийнятний підклас даного класу сполук являє собою підклас, де А являє собою -N=; Z¹ і Z² кожен являє собою -O-; R¹ являє собою водень або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або C(NH)N(H)C(O)R⁹; R³ являє собою (1,2)-те-трагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом); R⁴ являє собою водень; R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген; R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4); кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом); R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково замешений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом); R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть необов'язково бути окисленими, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена - (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, ари-локсі, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; і R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

Іншою більш прийнятною підгрупою групи сполук є підгрупа, де А являє собою -N=; Z¹ і Z² незалежно являють собою -O-, -S-або -OCH₃-; R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹; R³ являє собою уреїдо, гуанідине, -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом); R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл; R⁷ являє собою -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4); кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом); R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом); R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 атомів вуглецю, що може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окисленими, і де карбоциклічна кільцева система заміщена - (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилок-си, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; або R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилок-си, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; і R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

Більш прийнятним класом даної підгрупи є клас сполук, де А являє собою -N=; Z¹ і Z² кожен являє собою -O-; R¹ являє собою водень або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹; R³ являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом); R⁴ являє собою водень; R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген; R⁷ являє собою -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4); кожен з R⁹ та R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом); R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилок-си, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; і R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом); R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 атомів вуглецю, що може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окисленими, і де карбоциклічна кільцева система заміщена $(C(R^9)(R^{10}))_m R^{16}$ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Більш прийнятний підклас даного класу являє собою підклас сполук, де A являє собою $-N=$; Z^1 і Z^2 кожен являє собою $-O-$; R^1 являє собою водень або $-OR^9$; R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$; R^3 являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений метилом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений метилом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений метилом); R^4 являє собою водень; R^5 та R^6 кожен являє собою галоген; R^7 являє собою $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n R^{13}$ (де n дорівнює 0); кожен з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл або аралкіл; R^{13} являє собою карбоциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з циклопентилу, циклогексилу, циклобутилу, норборнену, норборнану та адамантилу, і де кільцева система заміщена $-(C(R)(R))_m R$ (де m дорівнює 0) і, необов'язково, заміщена гідрокси, $-N(R)R$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Більш прийнятними сполуками даного підкласу є сполуки, де R^1 являє собою водень, бензилокси або гідрокси; R^3 являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; та R^5 і R^6 обидва являють собою фтор.

Особливо прийнятні сполуки цього підкласу сполук вибрані з таких:
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксихіклопент-2-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксихіклогекс-2-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксихіклогекс-4-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1,2-дикарбоксихіклопент-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксихіклобут-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксі-1-гідроксихіклобут-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксіноборнан-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбоніл-2-гідроксихіклогекс-3,5-дієн-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-етенілциклогекс-2-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілциклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(9-метоксикарбонілфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-3,4,5-тригідроксихіклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопроп-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3.2.1]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-гідроксихіклобут-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)феноксі-3,5-

- дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-
 5 -[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин;
 10 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксі-2-гідроксициклогекса-3,5-діен-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксіциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксі-1-метил-2-етенілциклогекс-2-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 15 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксіциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(9-карбоксіфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 20 4-гідрокси-3-[(4-(9-карбоксі-2-хлорфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксі-3,4,5-тригідроксициклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксіциклопроп-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин;
 25 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксіциклогепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксіциклопент-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин;
 30 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксібіцикло[3.2.1]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксібіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксібіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 35 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксі-2-гідроксициклобут-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксібіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 40 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксібіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксіадамант-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин.
- Інша більш прийнятна підгрупа групи сполук являє собою підгрупу, де А являє собою -N=; Z¹ та Z² незалежно
 45 являють собою -O-, -S- або -OCH₂-; R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл або -OR⁹; R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹; R³ являє собою уреїдо, гуанідино, -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-тет-рагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-іміда-золініл (необов'язково заміщений алкілом); R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл; R⁷ являє собою -N(R¹⁴)R¹⁵; кожен з R⁹
 50 і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкі-ламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбо-нілом чи діалкіламінокарбонілом); R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбоні-лом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом,
 55 моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) ; R¹⁴ і R¹⁵ разом з атомом азоту утворюють моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть, необов'язково, бути окиснені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена - (C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилок-си, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; та R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або

$-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Більш прийнятний клас даної підгрупи являє собою клас сполук, де А являє собою $-N=$; Z^1 і Z^2 кожен являє собою $-O-$; R^1 являє собою водень або $-OR^9$; R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ або $-C(NH)N(H)C(O)R^9$; R^3 являє собою (1,2)-те-трагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-Імідазо-лініл (необов'язково заміщений алкілом); R^4 являє собою водень; R^5 і R^6 кожен являє собою галоген; кожен з R^9 та R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моно-алкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом); R^{12} являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моно-алкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або аралкіл); R^{14} та R^{15} разом з атомом азоту утворюють гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з дигідроізохінолінілу, тетра-гідроізохінолінілу, 2-азабіцикло[2.2.1]гептилу, азетидинілу, тіазолідинілу, піролілу, піролідинілу та 2-оксопіперазинілу; і R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Більш прийнятний підклас даного класу сполук являє собою такої підклас сполук, де А являє собою $-N=$; Z^1 та Z^2 кожен являє собою $-O-$; R^1 являє собою водень або $-OR^9$; R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$; R^3 являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений метилом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений метилом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений метилом); R^4 являє собою водень; R^5 і R^6 кожен являє собою галоген, кожен з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл або аралкіл; та R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Більш прийнятними сполуками даного підкласу є ті сполуки, де R^1 являє собою водень, бензилокси або гідрокси; R^3 являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; і R^5 та R^6 обидва являють собою фтор.

Особливо прийнятними сполуками даного підкласу є сполуки, вибрані з таких: 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксиметил-3-оксопіперазин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіриди н-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксидигідроізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіриди н-2-іл)окси] бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(7-карбокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифто рпирин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбокситетрагідроізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпі ридин-2-іл)окси] бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксіазетидин-1-іл)-6-(3-(1-метил)іміда-золін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)о кси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-карбокситіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імі-дазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксіпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імі-дазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл) окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин -2-іл)окси] бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин- 2-іл)окси] бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбокси-4-гідроксіпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпір идин-2-іл)окси] бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(4-карбокси-5,5-диметилтіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторп іридин-2-іл)окси]бензамідин.

Найбільш прийнятні сполуки даного підкласу вибрані з таких:

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксіпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імі-дазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл) окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин -2-іл)окси] бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин- 2-іл)окси] бензамідин;

Заради зручності наведений далі опис одержання сполук винаходу скеровано на одержання сполук формули (I), де А являє собою $-N=$, Z^1 і Z^2 обидва являють собою $-O-$, R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$ і R^7 являє собою $-N(R^9) -C(R^9)(R^{10})_n -R^{13}$, де R^9 є алкілом або аралкілом, n дорівнює 0, і R^{13} являє собою циклопентил, заміщений групою $-C(O)OR^9$. Однак зрозуміло, що подібні способи синтезу можуть використовуватись для одержання інших сполук формули (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII). Також зрозуміло, що в наведеному далі описі поєднання замісників і/або змінних (наприклад, R^3 та R^4) в зазначених формулах можливі лише в тому

випадку, якщо такі комбінації ведуть до хімічно стабільних сполук.

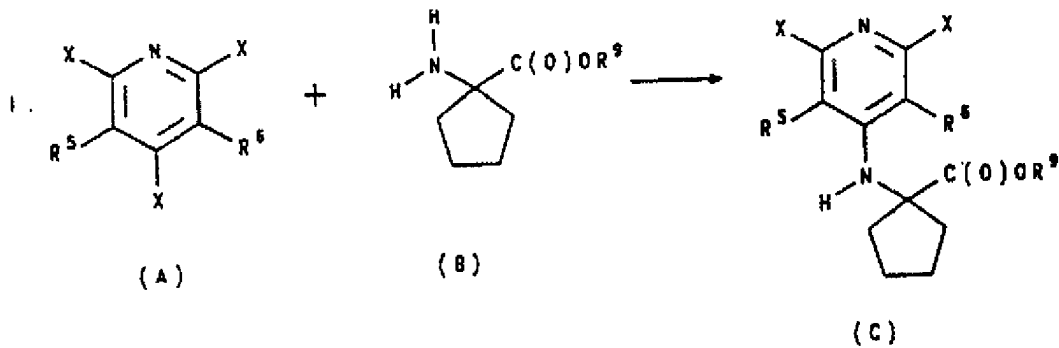
А. Одержання сполук формул (Ia) та (Ib)

5 Сполуки формул (Ia) та (Ib) являють собою сполуки винаходу, описані вище в розділі "Суть винаходу", і можуть бути отримані, як подано нижче на Схемі реакцій 1, де кожен X незалежно являє собою галоген; R⁹ являє собою алкіл або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкок-си, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, кар-бок-си, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбо-нілом чи діалкіламінокарбонілом); і R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ мають значення, що їх наведено вище у розділі "Суть винаходу"

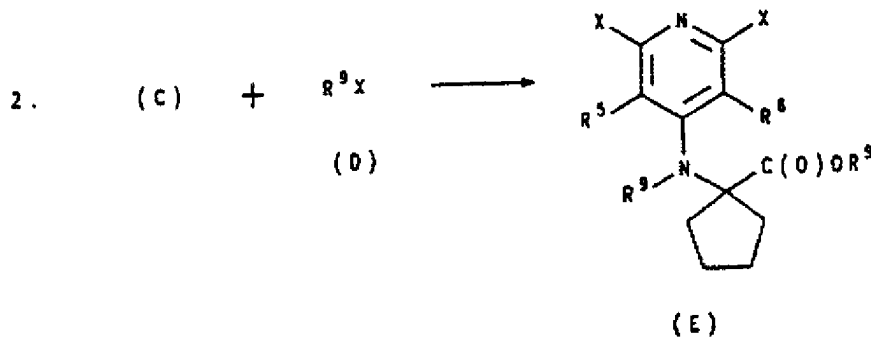
10

СХЕМА РЕАКЦІЙ 1

15

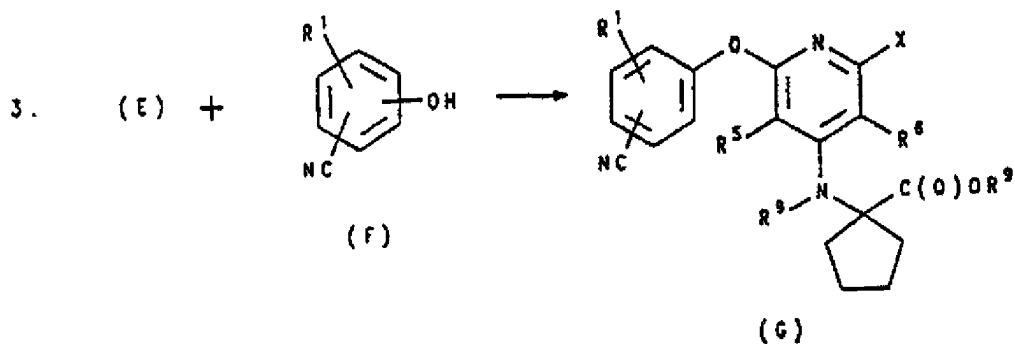


25



30

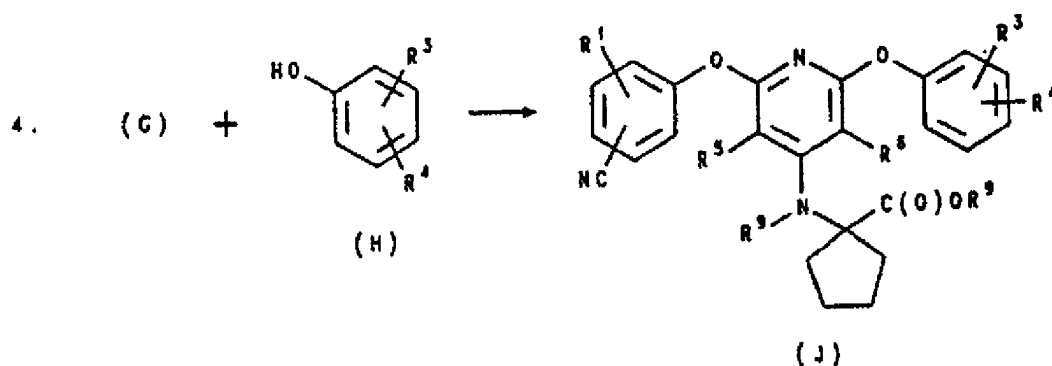
35



40

45

50



55

60

65

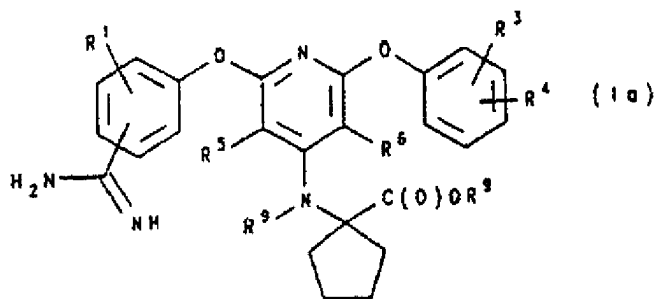
U A 5 8 5 2 2 C 2

U A 5 8 5 2 2 C 2

СХЕМА РЕАКЦІЙ 1 (ПРОДОВЖЕННЯ)

5

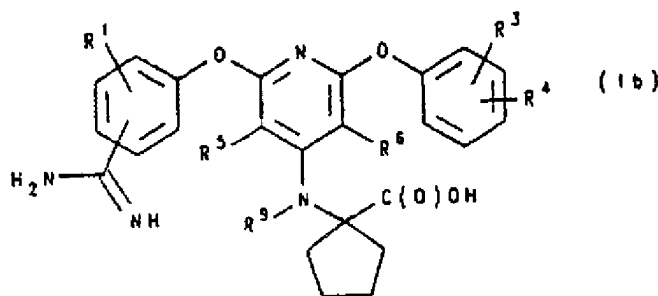
8 (J) →



10

15

6 (1a) →



20

25

Амінокислоти формули (B) є комерційне або промислове доступними, наприклад, від фірм Aldrich Chemical Co., Sigma Chemical Co., або ICN Biomedicals, Inc., або вони можуть бути отримані у способи, відомі фахівцям. Окрім того, інші аміно- і пдроксиациди формули $-N(H)(R^9) - (C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$, $HO-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ і $HN(R^{14})R^{15}$, де кожен R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} і R^{15} мають значення, визначені вище у розділі "Суть винаходу", також є комерційне доступними, наприклад, від Aldrich Chemical Co., Maybridge Co., I Janssen Co., або можуть бути отримані у способи, відомі фахівцям, та вони можуть у подібний спосіб використовуватись у наведеній вище Схемі реакцій замість сполуки формули (B) для одержання відповідних сполук винаходу, де R^7 являє собою $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$, $O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ і $-N(R^{14})R^{15}$. Сполуки формул (A), (D), (F) і (H) є комерційне доступними, наприклад, від Aldrich Chemical Co., або можуть бути отримані у способи, відомі фахівцям. Взагалі, сполуки формул (1a) та (1b) одержують спочатку обробкою сполуки формули (A) сполукою формули (B) в апротонному розчиннику, наприклад, ДМСО, в присутності основи, наприклад, триетиламіну, при температурі від -20°C до 50°C , більш прийнятне при температурі доквілля, протягом приблизно 20-40 годин. Сполуку формули (C) потім виділяють з реакційної суміші у стандартні способи, такі як екстракція, фільтрування та вилучення розчинника у вакуумі.

35

40

У А

Отриману сполуку формули (C) потім обробляють сполукою формули (D) за стандартних умов алкілювання, наприклад, в апротонному розчиннику, більш прийнятне в ацетонітрилі, у присутності основи, наприклад, гідриду натрію, при температурі доквілля протягом 1-24 годин, більш прийнятне, протягом приблизно 2 годин. Сполуку формули (E) потім виділяють з реакційної суміші у стандартні способи, такі як екстракція, вилучення розчинника у вакуумі та флеш-хроматографія.

45

50

5 8 5 2 2

Отриману сполуку формули (E) в апротонному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, обробляють еквімолярною кількістю сполуки формули (F) в присутності основи, наприклад, карбонату цезію, при температурі між приблизно 20°C і 120°C , більш прийнятне при температурі доквілля протягом часу, достатнього для завершення необхідної реакції, що контролюється тонкошаровою хроматографією (ТШХ). Сполуку формули (G) потім виділяють з реакційної суміші стандартними способами виділення, такими як екстракція, вилучення розчинника у вакуумі та флеш-хроматографія.

55

60

С 2

Отриману сполуку формули (G) в апротонному розчиннику, наприклад, ДМСО, потім обробляють еквімолярною кількістю сполуки формули (H) у присутності основи, наприклад, карбонату цезію, при температурі приблизно між 20°C і 120°C , більш прийнятне, при приблизно 35°C протягом часу, достатнього для завершення необхідної реакції, наприклад, протягом приблизно 13 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури доквілля і потім виділяють сполуку формули (J) з реакційної суміші з використанням стандартних способів виділення, таких як екстракція, вилучення розчинника у вакуумі та флеш-хроматографія.

65

Сполуку формули (J) розчиняють у безводному спирті, більш прийнятне, етанолі, і потім до розчину додають безводну мінеральну кислоту, більш прийнятне HCl, протягом періоду часу, достатнього для введення у розчин кислоти при підтриманні температури реакції приблизно при -78°C . По закінченні введення реакційну колбу закупорюють і реакційній суміші дають нагріватись до температури доквілля та перемішують протягом від 12 до 24 годин, більш прийнятно, впродовж 16 годин, при температурі доквілля. Розчинник вилучають у вакуумі, і отриманий залишок розчиняють в свіжому безводному спирті, більш прийнятно, етанолі, а потім обробляють

безводним аміаком (газ) при температурі в діапазоні між температурою довкілля і 100°C протягом приблизно від 1 до 5 годин, більш прийнятно протягом приблизно 2 годин. Сполуку формули (Ia) потім виділяють з реакційної суміші у стандартні способи виділення, наприклад, вилучення розчинника у вакуумі та очищення рідинною хроматографією високого розділення (ВЕРХ).

Альтернативно замість обробки залишку, одержаного вище, безводним аміаком (газ), отриманий залишок може оброблятися сполукою формули NH_2OR^9 з одержанням відповідної сполуки формули (Ia), де R^2 являє собою $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^9$.

Сполуку формули (Ia) потім гідролізують в кислих умовах, наприклад, при обробці сильною мінеральною кислотою, такою як HCl , з одержанням сполуки формули (Ib). Крім того, під час цієї стадії будь-які одержувані таким чином сполуки формули (Ia), що містять складний ефір у вигляді замісника $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}$ або R^{14} і R^{15} (разом з атомом азоту), гідролізуються у сполуки, що містять відповідний кислотний замісник.

Крім того, сполуки формули (Ia) можуть оброблятися в стандартних умовах переетерифікації спиртом формули R^9OH , де R^9 являє собою арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моно-алкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) з одержанням сполук винаходу, де R^9 являє собою необов'язково заміщений арил.

Сполуки формули (Ia), де R^3 являє собою $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ або $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^9$, одержують з відповідних ціаносполук у спосіб, аналогічний до описаного вище для сполуки формули (J).

Крім того, сполуки формули (Ia), де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{13}$ або R^{14} і R^{15} (разом з атомом азоту) містять групу $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ або групу $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ (де кожен R^9 або R^{10} незалежно являє собою алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл), можуть гідролізуватися в кислих умовах з відповідних сполук винаходу, де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{13}$ або R^{14} і R^{15} (разом з атомом азоту) містять групу $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ групи.

Крім того, сполуки формули (Ia), де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{13}$ або R^{14} і R^{15} містять групу $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, де R^9 являє собою водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл, можуть амідуватися в стандартних умовах амідування з утворенням відповідних сполук формули (Ia), де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{13}$ або R^{14} і R^{15} (разом з атомом азоту) містять групу $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, де R^9 і R^{10} являють собою незалежно водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл.

Крім того, сполуки формули (Ia), де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ або R^6 містять нітрогрупу, можуть відновлюватися в стандартних умовах з одержанням відповідних сполук формули (Ia), де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ або R^6 містять аміногрупу, які можуть оброблятися відповідними алкілувальними або ацилувальними агентами, даючи відповідні сполуки формули (Ia), де $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ або R^6 містять $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ або $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, де кожен R^9 і R^{10} являє собою незалежно водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл.

Сполуки формули (Ia) можуть далі оброблятися підходящими галогенангідридами кислот, більш прийнятно, хлорангідридами кислот, або підходящими ангідридами кислот, чи еквівалентними сполуками, даючи сполуки винаходу, де R являє собою $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, де R^9 являє собою водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл. Альтернативно, сполуки формули (Ia) можуть додатково оброблятися кар-бамойлхлоридами або їх еквівалентами, даючи сполуки винаходу, де R^2 являє собою $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, де R^{12} має значення, описані вище в розділі "Суть винаходу".

Альтернативно, сполуки формули (Ia) можуть додатково оброблятися сполуками формули $\text{R}^{12}\text{-S}(\text{O})_2$ -імідазол (де R^{12} має значення, описані в "Суті винаходу") у полярному розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі довкілля, даючи сполуки винаходу, де R^2 являє собою $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$.

Альтернативно, сполуки формули (Ia) можуть додатково оброблятися відповідним N-R^9 -заміщеним фенілкарбаматом у полярному розчиннику, більш прийнятно у метиленхлориді, при температурі довкілля протягом приблизно від 6 до 24 годин, більш прийнятно протягом приблизно 12 годин, даючи сполуки винаходу, де R^2 являє собою $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^9$.

Крім того, якщо сполука формули (B) вже заміщена по аміно-радикалу замісниками R^9 , як описано вище у розділі "Суть винаходу", такі сполуки не потребують алкілування на стадії 2, як подано вище на Схемі реакцій 1.

На додаток, сполуки формули (B), що містять додаткові реа-кційноспроможні гідрокси або аміногрупи, можуть оброблятися відповідними кисень- або азот-захисними групами перед стадією 1, з подальшим зняттям захисних груп, при бажанні, для одержання вільних гідрокси або аміногруп.

Наведені далі конкретні одержання і приклади подано як довідковий посібник для практичного здійснення винаходу і не призначені для обмеження обсягу винаходу.

ОДЕРЖАННЯ 1

Сполуки формули (B)

А. Розчин 1-аміно-1-циклопентанкарбонової кислоти (2,0г, 16 ммоль) в абсолютному етанолі (30мл) охолоджували до -78°C і барботували HCl (г) протягом 10 хвилин. Колбу закривали пробкою і перемішували при температурі довкілля. Через 22 години суміш концентрували у вакуумі, одержуючи 3,0г (100% вихід) солі хлороводневої кислоти 1-етоксикарбоніл-1-аміноциклопентану у вигляді білої твердої речовини: ЯМР (CDCl_3) 9,0 (у.с.с, 3), 2,4-1,8 (м, 8), 1,4 (т, 3) м.ч.

В. У аналогічний спосіб одержано такі ефіри:

- 1-етоксикарбоніл-2-аміноциклопентан;
 - 1-етоксикарбоніл-2-аміноциклогексан;
 - 1-етоксикарбоніл-3-аміноциклогексан;
 - 5 1-етоксикарбоніл-4-аміноциклогексан;
 - 3-етоксикарбонілметил-2-оксопіперазин;
 - 1,1-діетоксикарбоніл-4-аміноциклогексан;
 - 1,3-діетоксикарбоніл-4-аміноциклогексан;
 - 1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксициклобутан;
 - 10 1-етоксикарбоніл-3-гідроксициклобутан;
 - 1-етоксикарбоніл-2-гідроксициклопентан;
 - 1,2-діетоксикарбоніл-4-гідроксициклопентан;
 - 1-етоксикарбоніл-2-гідроксициклогексан;
 - 1-етоксикарбоніл-4-гідроксициклогексан;
 - 15 3-етоксикарбонілдигідроізохінолін;
 - 3-етоксикарбонілтетрагідроізохінолін;
 - 6-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан;
 - 7-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан;
 - 2-етоксикарбоніл-3-амінонорборнан;
 - 20 3-етоксикарбонілазетидин;
 - 4-етоксикарбоніліазолідин;
 - 2-етоксикарбонілпіролін;
 - 2-етоксикарбонілпіролідин;
 - 2-етоксикарбоніл-4-гідроксипіролідин;
 - 25 4-етоксикарбоніл-5,5-диметиліазолідин;
 - 1-етоксикарбоніл-1-аміноциклопропан;
 - 2-етоксикарбоніл-2-амінонорборнан;
 - 1,3-діетоксикарбоніл-1-аміноциклобутан;
 - 4-етоксикарбоніл-4-амінохінуклідин;
 - 30 1-бензилоксикарбоніл-1,2-дигідроксициклогекса-3,5-дієн;
 - 1-бензилоксикарбоніл-1-гідроксициклогексан;
 - 9-метоксикарбоніл-9-гідроксифлуорен;
 - 9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен;
 - 1-метоксикарбоніл-1,3,4,5-тетрагідроксициклогексан;
 - 35 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклопропан;
 - 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклогептан;
 - 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклопентан ;
 - 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклобутан;
 - 1-метоксикарбоніл-3-гідроксибіцикло[3.2.1]октан;
 - 40 1-метоксикарбоніл-3-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан;
 - 1-метоксикарбоніл-4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан;
 - 1-метоксикарбоніл-3-гідроксиадамтан;
 - 1,3-диметоксикарбоніл-2,2-диметил-4-гідрокси-6-оксоциклогекс-5-єн;
 - 1-метоксикарбоніл-3-гідроксиметилбіцикло[2.2.,2]октан;
 - 45 1-метоксикарбоніл-4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан і 1-метоксикарбоніл-1-метил-2-гідрокси-2-етенілциклогексил.
- ОДЕРЖАННЯ 2**
Сполуки формули (С)
- А. Розчин солі хлороводневої кислоти етил 1-аміно-1-циклопентанкарбоксилату (1,0г, 5,2 ммоль), отриманої, як зазначено вище, в ацетонітрилі (50мл) охолоджували до -15°C і додавали пентафторпіридин (0,57мл, 0,87г, 5,2 ммоль) і триетиламін (3,6мл, 2,6г, 26 ммоль). Отриману суміш залишали поволі нагріватись до температури довкілля і перемішували. Через 3 дня суміш виливали в 100мл 50% розсолу в воді і 100мл етилацетату. Водний шар відділяли та екстрагували ще 100мл-ми етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи 1,3г (82% вихід) 4-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридину, сполуки формули (С), у вигляді кристалічної твердої речовини: ЯМР (CDCl₃) 4,8 (уш.с, 1), 4,2 (кв, 2), 2,5-1,7 (м, 8), 1,3 (т, 3) м.ч.
- 55 В. У аналогічний спосіб одержали таку сполуку формули (С):
- 4-N-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
- С. У аналогічний спосіб одержують такі сполуки формули (С):
- 4-N-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 - 60 4-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 - 4-N-(3-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-2,3,5, 6-тетрафторпіридин;
 - 4-N-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 - 4-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 - 4-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 - 65 4-N-(1-етоксикарбонілциклопроп-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 - 4-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-2-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;

- 4-N-(3-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(3-етоксикарбонілциклобут-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(3,4-діетоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбонілтетрагідроізохінолін-3-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(6-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(7-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(3-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(4-етоксикарбонілтіазолідин-3-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбонілпіролін-1-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбонілпіролідин-1-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-етоксикарбоніл-4-бензилоксипіролідин-1-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин ;
 4-(4-етоксикарбоніл-5,5-диметилтіазолідин-3-іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклогекса-3,5-дієн-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-етенілциклогекс-2-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-метоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(9-метоксикарбонілфлуорен-9-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен-9-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбоніл-3,4,5-бензилоксициклогекс-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбонілциклопроп-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбонілциклогепт-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3.2.1]окт-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(1-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(2-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин; і
 4-(3-метоксикарбоніладамант-1-ил)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин.

ОДЕРЖАННЯ 3

Сполуки формули (E)

А. До розчину 4-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридину (1,3г, 4,2 ммоль) в ацетонітрилі (40мл) додавали гідрид натрію (0,8г, 20 ммоль, 60% дисперсія у мінеральному маслі). По припиненні виділення газу додавали йод-метан (0,32мл, 0,72г, 5,1 ммоль) і отриману суміш перемішували при температурі доквілля протягом 1 години. Потім суміш виливали в 100мл 50% розсілу/вода і 100мл етилацетату. Водний шар відділяли та екстрагували ще 100мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи світло-оранжеве масло. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі давала 0,89г (65% вихід) 4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридину, сполуки формули (E) у вигляді прозорої безбарвної рідини: ЯМР (CDCl₃) 4,2 (кв, 2), 3,2 (с, 3), 2,3-1,7 (м, 8) , 1,3 (т, 3) м.ч.

В. У аналогічний спосіб одержують такі сполуки формули (E):

- 4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-метил-N-(3-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-метил-N-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-метил-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-етил-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-етил-N-(1-етоксикарбонілциклопроп-1-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-етил-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин;
 4-(N-етил-N-(3-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин; і
 4-(N-етил-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин.

ОДЕРЖАННЯ 4

Сполуки формули (G)

А. До розчину 4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-3-ил)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридину (0,89г, 2,8 ммоль) в ацетонітрилі (30мл) додавали 2-бензилокси-5-ціанофенол (0,63г, 2,8 ммоль) і карбонат цезію (1,2г, 3,6 ммоль). Отриману суміш перемішували при 60°C протягом 1 дня. Потім суміш охолоджували до температури доквілля і виливали в 100мл води і 100мл етилацетату. Водний шар відділяли та екстрагували ще 100мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали 1М водним розчином КОН (100мл), розсоллом (100мл) , сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи жовте масло. Очищення

флеш-хроматографією на силікагелі давала 0,87г (60% вихід)
4-бензилокси-3-[[4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітр
илу, сполуки формули (G) у вигляді прозорого безбарвного масла: ЯМР (CDCl₃) 7,6-7,1 (м, 8), 5,2 (с, 2),
4,2 (кв, 2), 3,1 (с, 3), 2,3-1,6 (м, 8), 1,3 (т, 3) м.ч.

В. У аналогічний спосіб одержали таку сполуку формули (G):

4-бензилокси-3-[[4-N-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

С. У аналогічний спосіб одержують такі сполуки формули (G):

4-бензилокси-3-[[4-N-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(1-етоксикарбонілциклопроп-1-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно)-

3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(3-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензоні

трил;

4-бензилокси-3-[[4-(3-етоксикарбонілциклобут-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(3,4-діетоксикарбонілциклопент-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбонілтетрагідроізохінолін-3-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(6-етоксикарбоніл-2-азабцикло-[2.2.1]-гепт-2-ил)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензоні

трил;

4-бензилокси-3-[[4-(7-етоксикарбоніл-2-азабцикло-[2.2.1]-гепт-2-ил)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензоні

трил;

4-бензилокси-3-[[4-(3-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(4-етоксикарбонілтіазолідін-3-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбонілпіролін-1-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбонілпіролідін-1-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-етоксикарбоніл-4-бензилоксипіролідін-1-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітри

л;

4-бензилокси-3-[[4-(4-етоксикарбоніл-5,5-диметилтіазолідін-3-іл)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензо

нітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензон

ітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-метил-N-(3-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензон

ітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-метил-N-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензон

ітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-метил-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бе

нзонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-етил-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бен

зонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-етил-N-(1-етоксикарбонілциклопроп-1-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензоні

трил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-етил-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензоні

трил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-етил-N-(3-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензоні

трил;

4-бензилокси-3-[[4-(N-етил-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бенз

онітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклогекса-3,5-дієн-1-іл)окси)-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)

окси]бензонітрил ;

4-бензилокси-3-[[4-(1-метоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси)-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-етенілциклогекс-2-ил)окси)-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]

бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(2-метоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси)-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[[4-(9-метоксикарбонілфлуорен-9-іл)окси)-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен-9-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-3,4,5-трибензилоксициклогекс-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопроп-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклогепт-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3.2.1]окт-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-ил)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил.

ОДЕРЖАННЯ 5

Сполуки формули (J)

A.

До

розчину

4-бензилокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрилу (0,87г, 1,7 ммоль) в ДМСО (17мл) додавали 3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенол (0,32г, 1,8 ммоль) і карбонат цезію (0,7г, 2,1 ммоль). Отриману суміш перемішували при 35°C. Через 4 дні суміш охолоджували до температури доквілля і виливали в 100мл води та 100мл етилацетату. Водний шар відділяли та екстрагували ще 100 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти: промивали 0,5М водним розчином КОН (100мл), розсолем (100мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 4-бензилокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил у вигляді твердої піни: ЯМР (CDCl₃) 7,4-6,8 (м, 12), 5,0 (с, 2), 4,2 (кв, 2), 3,9 (т, 2), 3,5 (т, 2), 3,2 (с, 3), 2,8 (с, 3), 2,4-1,7 (м, 8), 1,3 (т, 3) м.ч.

В. У аналогічний спосіб одержали таку сполуку формули (J):

4-бензилокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метилімідазол-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил.

С. У аналогічний спосіб одержують такі сполуки формули (J):

4-бензилокси-3-[(4-N-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(3-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(1-етоксикарбонілциклопроп-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(3-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-ил)аміно-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(2-етоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(3-етоксикарбонілциклобут-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(3,4-діетоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил;

4-бензилокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил і

4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензонітрил.

ПРИКЛАД 1

Сполуки формули (Ia)

А. Розчин

4-бензилокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбо-нілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрилу (1,1г, 1,6 ммоль) в абсолютному етанолі (30мл) охолоджували до -78°C і HCl (газ) барботували через суміш протягом 15 хвилин. Отриману суміш перемішували в герметично закритій колбі при температурі доквілля протягом 22 годин, потім концентрували всі леткі компоненти у вакуумі без нагрівання, одержуючи тверду білу піну. Піну розчиняли в абсолютному етанолі (40мл) і нагрівали при кипінні із зворотним холодильником при одночасному слабкому барботуванні NH₃ (газ) через суміш. Через 3 години суміш охолоджували до температури доквілля і концентрували у вакуумі. ВЕРХ очищення на колонці C18 Дупамах з 20-80% ацетонітрилу у воді градієнтом з 0,1% трифтороцтовою кислотою (ТФОК) давала сіль трифтороцтової кислоти

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілцикло-пент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідину у вигляді білої твердої речовини: ЯМР (ДМСО-d₆/ТФОК) 10,2 (уш.с, 1), 9,0 (уш.с, 2), 8,8 (уш.с, 2), 7,3-7,6 (м, 6), 7,0 (д, 2), 3,9-4,2 (м, б), 3,2 (с, 3), 3,0 (с, 3), 2,9 (с, 3), 2,1 (м, 4), 1,6-1,8 (м, 4), 1,2 (т, 3) м.ч.

В. У аналогічний спосіб одержали такі сполуки формули (I):

4-Гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бен-замідин, сіль трифтороцтової кислоти: ЯМР (ДМСО-d₆) 10,2 (уш.с, 1), 9,0 (уш.с, 2), 8,8 (уш.с, 2), 7,3-7,6 (м, 6), 7,0 (д, 2), 4,8 (м, 1), 3,8-4,2 (м, 8), 3,0 (с, 3), 2,9 (с, 3), 2,3 (м, 1), 1,9 (м, 3), 1,2 (т, 3) м.ч.

4-Гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин, сіль трифтороцтової кислоти: ЯМР (ДМСО-d₆) 10,2 (уш.с, 1), 9,0 (уш.с, 2), 8,8 (уш.с, 2), 7,3-7,6 (м, 6), 7,0 (д, 2), 4,8 (м, 1), 3,8-4,2 (м, 6), 3,6 (с, 3), 3,0 (с, 3), 2,9 (с, 3), 2,3 (м, 1), 1,9 (м, 3) м.ч.

С. У аналогічний спосіб одержують такі сполуки формули (I):

4-пдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-метоксикарбонілциклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифт орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-диметоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-метоксикарбонілциклопропіл-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-метоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифт орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-метоксикарбонілциклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифт орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-метоксикарбонілциклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифт орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-метоксикарбонілциклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифт орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторп іридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,1-діетоксикарбонілциклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-д ифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-етоксикарбонілнорборнан-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифто рпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-етоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3 ,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3 ,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-діетоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенок си-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопропіл-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенок си-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-мл)фенок си-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-пдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-ил)фенокси)-3,

- 5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,
 5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 5 4-гдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-діетоксикарбонілциклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенок
 си-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,1-діетоксикарбонілциклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс
 и-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3
 10 ,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фе
 нокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопент-2-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіри
 дин-2-іл)окси]бензамідин;
 15 4-пдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклогекс-2-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіри
 дин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклогекс-4-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпір
 идин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-[1,2-диметоксикарбонілциклопент-3-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифто
 20 рпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклобут-3-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіри
 дин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-1-гдроксициклобут-3-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5
 -дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 25 4-гдрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілнорборнан-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпір
 идин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілметил-3-оксопіперазин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-ди
 фторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(3-етоксикарбонілдигдроізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифтор
 30 піридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(7-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5
 -дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(3-етоксикарбонілтетрагідроізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифт
 орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 35 4-гдрокси-3-[(4-(3-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2
 -іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(4-етоксикарбонілтіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин
 -2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-
 40 2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин
 -2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(2-етоксикарбоніл-4-гдроксипіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-диф
 торпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 45 4-гдрокси-3-[(4-(4-етоксикарбоніл-5,5-диметилтіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-д
 ифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(2-метоксикарбоніл-2-гдроксициклогекса-3,5-дієн-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)
 фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(1-етоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіри
 50 дин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-етенілциклогекс-2-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенок
 си-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілциклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпір
 идин-2-іл)окси]бензамідин;
 55 4-пдрокси-3-[(4-(9-метоксикарбонілфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіриди
 н-2-іл)окси]бензамідин;
 4-гдрокси-3-[(4-(9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифт
 орпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-3,4,5-триндроксициклогекс-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенок
 60 си-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопроп-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіри
 дин-2-іл)окси]бензамідин;
 4-пдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіри
 дин-2-іл)окси]бензамідин;
 65 4-гдрокси-3-[(4-(1-метоксикарбокілциклопент-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпір
 идин-2-іл)окси]бензамідин;

4-пдрокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3.2.1]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-ди

фторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-д

ифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-д

ифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-гідроксициклобут-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5

-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-

дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-

дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2

-іл)окси]бензамідин.

ПРИКЛАД 2

Сполуки формули (Ib)

А. Розчин солі трифтороцтової кислоти

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-мети-лімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-

дифторпіридин-2-іл)окси]бензамі-дину (0,80г, 1,2 ммоль) в 25мл 6 норм, водної НСІ перемішували при 60°С

протягом 1 години. Потім його охолоджували до температури довкілля, розбавляли ацетонітрилом і

трифтороцтовою кислотою та очищали ВЕРХ на колонці С18 Дунатах з 20-80% ацетонітрилу у воді градієнт з

0,1% трифтороцтової кислоти, одержуючи сіль трифтороцтової кислоти

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторп

іридин-2-іл)окси] бензамідину у вигляді білої твердої речовини: ЯМР (ДМСО-d₆/ТФОК) 10,2 (уш.с, 1), 9,0

(уш.с, 2), 8,8 (уш.с, 2), 7,3-7,6 (м, 6), 7,0 (д, 2), 4,1 (м, 2), 3,9 (м, 2), 3,2 (с, 3), 3,0 (с, 3), 2,9 (с,

3) 2,1 (м, 4), 1,6-1,8 (м, 4) м.ч.

В. У аналогічний спосіб одержали таку сполуку формули (I):

4-Гідрокси-3-[(4-(N-(2-карбоксилпіролідін-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіри

дин-2-іл)окси]бензамідин у вигляді солі трифтороцтової кислоти: ЯМР (ДМСО-d₆) 10,2 (уш.с, 1), 9,0 уш.с, 2),

8,8 (уш.с, 2), 7,3-7,6 (м, 6), 7,0 (д, 2), 4,7 (м, 1), 3,8-4,1 (м, 6), 3,0 (с, 3), 2,3 (м, 1), 1,9 (м, 3) м.ч.

С. У аналогічний спосіб одержують такі сполуки формули (I):

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпід

ин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторп

іридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклопроп-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпід

ин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпід

ин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-диф

торпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-диф

торпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-

дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

ридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксібцикло[2.2.2]окт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксі-2-гідроксициклобут-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксібцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксібцикло[2.2.1]гепт-1-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксіадамантил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

ПРИКЛАД 3

Даний приклад ілюструє одержання представницьких фармацевтичних композицій для перорального введення, що містять сполуку винаходу або її фармацевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин:

А.

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магнію	0,5%

Названі вище інгредієнти змішують та приміщують у желатинові капсули з твердою оболонкою по 100мг в кожну, одна капсула становить приблизно загальну денну дозу.

В.

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	20,0%
Стеарат магнію	0,9%
Крохмаль	8,6%
Лактоза	69,6%
ПВП (полівінілпіролідон)	0,9%

Названі вище інгредієнти за винятком стеарату магнію об'єднують та гранулюють з використанням води як гранулювальної рідини. Рецептuru потім сушать, змішують з стеаратом магнію і формують у таблетки на підходящій таблетувальній машині.

С.

Інгредієнти

Сполука винаходу	0,1г
Пропіленгліколь	20,0г
Поліетиленгліколь 400	20,0г
Полісорбат 80	1,0г
Вода	до 100мл

Сполуку винаходу розчиняють у пропіленгліколі, поліетиленгліколі 400 та полісорбаті 80. Потім при перемішуванні додають достатню кількість води до 100 мл розчину, який фільтрують і упаковують у флакони.

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	20,0%
Арахісове масло	78,0%
Span 60	2,0%

Названі вище інгредієнти розплавляють, змішують та наповнюють м'які еластичні капсули.

Е.

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	1,0%
Метил- або карбоксиметилцелюлоза	2,0%
0,9% фізіологічний розчин	до 100мл

Сполуку винаходу розчиняють в целюлозі/фізіологічному розчині, фільтрують та упаковують у флакони для застосування.

ПРИКЛАД 4

Цей приклад ілюструє одержання представницької фармацевтичної композиції для парентерального

введення, що містить сполуку винаходу або її фармацевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-етоксикарбонілпіролідін-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин:

Інгредієнти

Сполука винаходу	0,02г
Пропіленгліколь	20,0г
Поліетиленгліколь 400	20,0г
Полісорбат 80	1,0г
0,9% фізіологічний розчин до 100мл	

Сполуку винаходу розчиняють у пропіленгліколі, поліетилен-гліколі 400 та полісорбаті 80. Потім при перемішуванні додають достатню кількість 0,9% фізіологічного розчину для одержання 100мл розчину для внутрішньовенних ін'єкцій, який фільтрують крізь 0,2 μ , мембрану і упаковують за стерильних умов.

ПРИКЛАД 5

Цей приклад ілюструє одержання представницької фармацевтичної композиції у формі супозиторію, що містить сполуку винаходу або її фармацевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-етоксикарбоніл-піролідін-1-іл)аміно)-6-(3-(1-мети-лімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин:

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	1,0%
Полі етиленгліколь 1000	74,5%
Поліетиленгліколь 4000	24,5%

На паровій бані сплавляють разом і змішують інгредієнти та виливають у форми, що містять 2,5г загальної маси.

ПРИКЛАД 6

Даний приклад ілюструє одержання представницької фармацевтичної композиції для розпилення повітрям, що містить сполуку відповідно до винаходу або її фармацевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин:

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Тонкоздрібнена сполука згідно з винаходом	1,0%
Тонкоздрібнена лактоза	99,0%

Інгредієнти сплавляють, змішують та запаковують у розпоршувальний пристрій з дозувальним нагнітачем.

ПРИКЛАД 7

Даний приклад ілюструє одержання представницької фармацевтичної композиції для розпилення, що містить сполуку відповідно до винаходу або її фармацевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин:

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	0,005%
Вода	89,995%
Етанол	10,000%

Сполуку винаходу розчиняють в етанолі та змішують з водою. Рецептuru потім упаковують у пульверизатор, обладнаний дозувальним нагнітачем.

ПРИКЛАД 8

Даний приклад ілюструє одержання представницької фармацевтичної композиції у формі аерозолію, що містить сполуку винаходу або її фармацевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метилі-мідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин:

Інгредієнти	% ваг./ваг.
Сполука винаходу	0,10%
Пропелент 11/12	98,90%
Олеїнова кислота	1,00%

Сполуку винаходу диспергують в олеїновій кислоті та пропе-ленті. Отриману суміш потім виливають в аерозольний балончик, обладнаний дозувальним клапаном.

ПРИКЛАД 9

(In vitro аналіз для фактора Ха і тромбіну)

Цей аналіз показує активність сполук відповідно до винаходу щодо фактора Ха, тромбіну та активатору тканинного плазміногена. Активності визначали за первісною швидкістю розщеплення ферментом пептидного п-нітроаніліду. Продукт розщеплення, п-нітроанілін, абсорбує при 405нм з коефіцієнтом молярної екстракції $9920\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Реагенти і розчини:

Диметилсульфоксид (ДМСО) (вид Baker для аналізу)

Буфер для аналізу:

50мМ Трис-НСІ, 150мМ NaCl, 2,5мМ CaCl₂ і 0,1% поліети-ленгліколю 6000, рН 7,5.

Ферменти (Enzyme Research Lab.):

1. Вихідний розчин фактора Ха людини: 0,281мг/мл в буфері для аналізу, що зберігався при -80°C (робочий розчин (2X): 106нг/мл або 2нМ у буфері для аналізу, готують перед використанням) .

2. Вихідний розчин тромбіну людини: зберігали при -80°C (робочий розчин (2X): 1200нг/мл або 40нМ у буфері для аналізу, готують перед використанням).

3. Тканинний плазміногенний активатор людини (tPA) (два ланцюги, Sigma) вихідний розчин: 1мг/мл, зберігали при -80°C (робочий розчин (2X): 1361нг/мл в буфері для аналізу, готували перед використанням).

Хромогенні субстрати (Pharmacia Heper Inc.):

1. S2222 (Fxa аналіз) вихідний розчин: 6 мМ в деіонізо-ваній H₂O, зберігали при 4°C (робочий розчин (4X) : 656мкМ в буфері для аналізу).

2. S2302 (Тромбіновий аналіз) вихідний розчин: 10мМ в деіонізованій H₂O, зберігали при 4°C (робочий розчин (4X) і 1200мкМ в буфері для аналізу).

3. S2288 (tPA аналіз) вихідний розчин: 10мМ в деіонізованій H₂O, зберігали при 4°C (робочий розчин (4X) : 1484мкМ в буфері для аналізу).

Стандартний вихідний розчин інгібувальної сполуки:

5мМ в ДМСО, зберігали при -20°C.

Вихідні розчини випробовуваних сполук (сполуки винаходу):

10мМ в ДМСО, зберігали при -20°C.

Методика аналізу:

Аналіз здійснювали на 96-лункових мікротитрувальних планшетах при загальному об'ємі 200 мкл. Компоненти для аналізу в кінцевій концентрації 50мМ Трис-НСІ, 150мМ NaCl, 2,5мМ CaCl₂, 0,1% поліетиленгліколю 6000, рН 7,5, за відсутності або в присутності стандартного інгібітору або випробовуваних сполук та ферментів, і субстрату мали такі концентрації:

(1) 1нМ фактора Ха і 164мкМ S2222;

(2) 20нМ тромбіну і 300мкМ S2302; та

(3) 10 нМ tPA і 371мкМ S2288. Концентрації стандартних інгібувальних сполук в аналізі становили від 5мкМ до 0,021мкМ в 1-3-х кратному розведенні. Концентрації випробовуваних сполук в аналізі як правило становили від 10мкМ до 0,041мкМ в 1-3-х кратному розведенні. Для ефективних випробовуваних сполук концентрації, що використовувались в аналізі на фактор Ха, додатково розбавлялися в 100 разів (100нМ до 0,41нМ) або в 1000 раз (10нМ до 0,041нМ). Всі концентрації субстратів, що використовувались, дорівнюють їх значенням K_m за умов даного аналізу. Аналіз проводили при температурі доквілля.

Перша стадія аналізу полягала в одержанні 10мМ вихідних розчинів випробовуваних сполук в ДМСО (для ефективних випробовуваних сполук, 10мМ вихідні розчини додатково розбавлялися до 0,1 або 0,01мМ для аналізу на фактор Ха) з подальшим приготуванням робочих розчинів випробовуваних сполук (4X) серійним розведенням 10мМ вихідних розчинів за допомогою Biomek 1000 (або Multiprobe 204) в планшетах з 96 глибокими лунками у такий спосіб:

(а) Приготування 40мМ робочого розчину шляхом розведення 10мМ вихідного розчину 1 - 250 у буфері для аналізу в 2 стадії: 1-100 і 1-2,5.

(б) Проведення п'яти інших серійних розведень (1:3) 40мМ розчину (600мкл для кожної концентрації). В аналізі всього використовували шість розбавлених розчинів випробовуваних сполук. Стандартна інгібувальна сполука (5мМ вихідний розчин) або ДМСО (контроль) піддавали тим самим стадіям розведення, як описано вище для випробовуваних сполук.

Наступна стадія аналізу полягала в завантаженні 50 мкл робочих розчинів випробовуваних сполук (4X) (від 40мкМ до 0,041мкМ) у двократній послідовності на мікротитрувальні ланшети за допомогою Biomek або MP204. До них додавали 100мкл робочого розчину ферменту (2X) за допомогою Biomek або MP204. Отримані розчини інкубували при температурі доквілля протягом 10 хвилин.

До розчинів додавали 50мкл робочого розчину субстрата (4X) за допомогою Biomek або MP204.

Кінетику ферменту визначали при 405нм з 10 секундними інтервалами протягом п'яти хвилин в THERMOmax планшетному рідері при температурі доквілля.

Розрахування K_i сполук відповідно до винаходу:

Ферментативні швидкості розраховували у mOD/хвил, ґрунтуючись на перших двох хвилинах показань. Значення IC₅₀ визначали апроксимацією даних для log-logit рівняння (лінійне) або для рівняння Морисона (нелінійне) за допомогою EXCEL програми обробки крупноформатних електронних таблиць. Значення K_i потім одержували шляхом ділення IC₅₀ на 2. Як правило, значення K_i (фактор Ха) менші від 3мМ обчислювали за рівнянням Морисона.

При випробуванні в даному аналізі сполуки винаходу продемонстрували селективну здатність інгібувати фактор Ха людини і тромбін людини.

ПРИКЛАД 10

(In vitro аналіз для протромбінази людини)

Даний аналіз показує здатність сполук винаходу інгібувати протромбіназу. Протромбіназа (РТаза) каталізує активацію протромбіну, даючи фрагмент 1.2 плюс тромбін, з мейзотромбіном як проміжною сполукою. Даний аналіз є аналізом кінцевої точки. Активність протромбінази вимірюють за активністю тромбіну (один з продуктів реакції) або за кількістю утвореного тромбіну/часу, основаному на стандартній тромбіновій кривій (нМ від mOD/хвил). Для визначення IC₅₀ (РТази) сполук відповідно до винаходу активність РТази виражено через тромбінову активність (mOD/хвил).

Матері сіли:

Ферменти:

1. Фактор Ха людини (Haematologic Technologies Inc., Cat# HCVA-0110) робочий розчин: 1,0мг/мл в 50% гліцерині, 2 мМ CaCl₂, який зберігався при -20°C.

2. Фактор Ха людини (Enzyme Res. Lab. cat# HFXa 1011) робочий розчин: 0,281мг/мл у буфері для аналізу (без BSA), що зберігався при -80°C.

3. Протромбін людини (FIT) (Enzyme Res. Lab., Cat# HP 1002) робочий розчин: Розведений FII до 4,85мг/мл в буфері для аналізу (без BSA), який зберігався при -80°C.

Фосфоліпідні (PCPS) везикули:

PCPS везикули (80%PC, 20% PS) отримані модифікацією способу, описаного Barenholz et al., Biochemistry (1977), Vol. 16, pp.2806-2810.

Фосфатидилсерин (Avanti Polar Lipids, Inc., Cat#840032):

10мг/мл у хлороформі, очищений від головного мозку, який зберігався при -20°C під азотом або аргоном.

Фосфатидилхолін (Avanti Polar Lipids, Inc., Cat# 850457):

50мг/мл у хлороформі, синтетичний 16:0-18:1 пальмітололеол, що зберігався при -20°C під азотом або аргоном.

Спектрозим-ТН (American Diagnostics Inc., Cat# 238L, 50 мкмолів, який зберігався при кімнатній температурі) робочий розчин: розчиняли 50 мкмолів в 10мл деіонізованої H₂O).

BSA (альбумін бичачої сироватки) (Sigma Chem Co., Cat# A-7888, фракція V, чистота для радіоімуноаналізу)

Буфер для аналізу: 50мМ Трис-НСІ, рН 7,5, 150мМ NaCl, 2,5мМ CaCl₂, 0,1% ПЕГ 6000 (BDH), 0,05% BSA (Sigma, Фр. V, для радіоімуноаналізу).

Для аналізу одного планшета готують такі робочі розчини:

1. Комплекс протромбінази:

(а) 100мкМ PCPS (27,5мкл PCPS вихідного розчину (4,36мМ), розбавленого до кінцевого об'єму 1200мкл буфером для аналізу.

(б) 25нМ фактора Va людини: 5,08мкл вихідного розчину Va (1мг/мл) розбавляли до кінцевого об'єму 1200мкл буфером для аналізу.

(с) 5пМ фактора Ха людини: розбавляли вихідний розчин фактора Ха (0,281мг/мл) у співвідношенні 1:1220000 буфером для аналізу. Готували принаймні 1200мкл.

Об'єднували рівні об'єми (1100мкл) кожного компонента в послідовності POPS, Va і Ха. Залишали стояти при температурі доквілля протягом 5-10 хвилин і відразу ж використовували або зберігали на льоду (доводили до температури доквілля перед використанням).

2. 6мкМ людського протромбіну (FII): розбавляли 124мкл вихідного розчину FII (4,85мг/мл) до кінцевого об'єму 1400мкл буфером для аналізу.

3. 20мМ ЕДТК/буфер для аналізу: 0,8мл 0,5М ЕДТК (рН 8,5) плюс 19,2мл буферу для аналізу.

4. 0,2мМ Спектрозим-ТН/ЕДТК буфер: 0,44мл SPTH вихідного розчину (5мМ) плюс 10,56мл 20мМ ЕДТК/буферу для аналізу.

5. Випробовувані сполуки (сполуки винаходу):

Готували робочі розчини (5х) з 10мМ вихідного розчину (ДМСО) і готували серію 1:3 розведення. Сполуки аналізували при 6 концентраціях в двох повтореннях.

Умови та методика проведення аналізу.

Реакцію протромбінази здійснювали в кінцевому обсязі 50мкл суміші, що містить РТазу (20 уМ PCPS, 5нМ hFVa і 1пМ hFXa), 1,2 мкМ фактора II людини і різні концентрації випробовуваних сполук (діапазон концентрації від 5мкМ до 0,021мкМ або нижче). Реакцію починали шляхом додання РТази та інкубували

(с) 5пМ фактора Ха людини: розбавляли вихідний розчин фактора Ха (0,281мг/мл) у співвідношенні 1:1220000 буфером для аналізу. Готували принаймні 1200мкл.

Об'єднували рівні об'єми (1100мкл) кожного компонента в послідовності PCPS, Va і Ха. Залишали стояти при температурі доквілля протягом 5-10 хвилин і відразу ж використовували або зберігали на льоду (доводили до температури доквілля перед використанням).

2. 6мкМ людського протромбіну (FII): розбавляли 124мкл вихідного розчину FII (4,85мг/мл) до кінцевого об'єму 1400мкл буфером для аналізу.

3. 20мМ ЕДТК/буфер для аналізу: 0,8мл 0,5М ЕДТК (рН 8,5) плюс 19,2мл буферу для аналізу.

4. 0,2мМ Спектрозим-ТН/ЕДТК буфер: 0,44мл SPTH вихідного розчину (5мМ) плюс 10,56мл 20мМ ЕДТК/буферу для аналізу.

5. Випробовувані сполуки (сполуки винаходу):

Готували робочі розчини (5х) з 10мМ вихідного розчину (ДМСО) і готували серію 1:3 розведення. Сполуки аналізували при 6 концентраціях в двох повтореннях.

Умови та методика проведення аналізу.

Реакцію протромбінази здійснювали в кінцевому обсязі 50мкл суміші, що містить РТази (20 уМ РСРС, 5нМ hFVa і 1пМ hFXa), 1,2мкМ фактора ІІ людини і різні концентрації випробовуваних сполук (діапазон концентрації від 5мкМ до 0,021мкМ або нижче). Реакцію починали шляхом додання РТази та інкубували протягом 6 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію припиняли шляхом додання ЕДТК/буферу до кінцевої концентрації 10 мМ. Активність тромбіну (продукт) потім вимірювали в присутності 0,1мМ Спектрозима-ТН як субстрата при 405 нм протягом 5 хвилин (інтервали в 10 секунд) при температурі доквілля на THEROтах мікропланшетному рідері. Реакції проводили на 96-лункових мік-ротитрувальних планшетах.

На першій стадії аналізу 10мкл розбавленої випробовуваної сполуки (5X) або буферу додавали у планшети в двократній послідовності. Потім 10мкл протромбіну (hFII) (5X) додавали в кожну лунку. Після цього в кожну лунку додавали 30мкл РТази, перемішували протягом 30 секунд. Потім планшети інкубували при температурі доквілля протягом 6 хвилин.

На наступній стадії 50мкл 20мМ ЕДТК (у буфері для аналізу) додавали в кожну лунку, щоб зупинити реакцію. Отримані розчини потім перемішували протягом приблизно 10 секунд. Потім в кожну лунку додавали 100мкл 0,2мМ спектрозиму. Швидкість тро-мбінової реакції потім вимірювали при 405нм протягом 5 хвилин з 10 секундними інтервалами на мікропланшетному рідері Molecular Devices.

Розрахунки:

Швидкість тромбінової реакції виражали у mOD/хвил, з використанням показань OD (оптичної щільності) від 5-хвилинної реакції. IC₅₀ значення розраховували за програмою апроксимації кривої log-logit.

У цьому аналізі сполуки винаходу показали здатність інгібувати протромбіназу.

ПРИКЛАД 11

(Аналіз in vivo)

Наведений далі аналіз показує здатність сполук винаходу діяти як антикоагулянти.

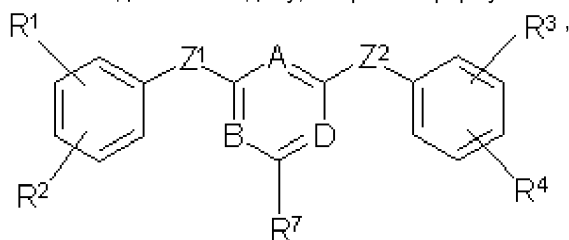
Самців щурів (250-330г) анестезували пентобарбіталом натрію (90мг/кг, і.р. (інтраперитонеально)) та готували для хірургічного втручання. Ліву сонну артерію канюлювали для вимірювання тиску крові, а також для взяття зразків крові для контролю варіантів згортання (протромбіновий час (PT) і активований частковий тромбoplastинний час (aPTT)). Хвостову вену канюлювали з метою введення випробовуваної сполуки (тобто сполук винаходу і стандартів) та введення тромбoplastину. Живіт розтиняли через розріз по середній лінії і черевну порожню вену ізолювали на 2-3см дистально від ниркової вени. Всі венозні відгалуження на цьому 2-3см сегменті перев'язували. Після хірургічного втручання тваринам давали можливість стабілізуватись перед початком експерименту. Випробовувані сполуки вводили у вигляді внутрішньовенного болюса (t=0). Через 3 хвилини (t=3) починали 5-хвилинне введення тромбoplastину. Через дві хвилини, під час введення (t=5), порожню черевну вену перев'язували і у проксимального, і у дистального кінців. Судину залишали на місці протягом 60 хвилин, після чого її вирізали з тварини, отвір відкривали, зсідок (якщо він був) ретельно вилучали і зважували. Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням рангового критерію погоджених пар Вілкоксина.

При випробуванні в цьому аналізі сполуки винаходу продемонстрували здатність інгібувати згортання крові.

Хоча цей винахід описано з посиланням на конкретні втілення, фахівцю у цій галузі повинно бути зрозуміло, що можна зробити різні зміни та еквіваленти можна замінити, не відступаючи від істинної суті і не виходячи за рамки винаходу. Крім того, можна здійснити численні модифікації для пристосування до мети, суті та обсягу даного винаходу конкретної ситуації, речовини, композиції речовини, способу, стадії або стадій способу. Тут розуміємо, що всі такі модифікації знаходяться в обсязі формули винаходу.

Формула винаходу

1. Похідне бензамідину, вибране з формули



де:

А являє собою $-C(R^8)=$ або $-C(R^5)=$, або $-N=$;

В являє собою $-C(R^5)=$ або $-C(R^6)=$, або $-N=$;

Д являє собою $-C(R^6)=$ або $-N=$;

за умови, що А може представляти лише $-C(R^5)=$, якщо принаймні один із замісників В і Д являє собою $-N=$; і

за умови, що А не може представляти $-C(R^6)=$, якщо принаймні один із замісників В і Д являє собою $-N=$;

Z¹ і Z² незалежно являють собою -O-, -N(R⁹)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або -OCH₂;

R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, нітро, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰,

- R^1 і R^4 кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або $-OR^9$;
 R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ або $-C(NH)N(H)C(O)R^9$;
 R^3 являє собою уреїдо, гуанідино, $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, (1,2)-тетрагідропіримідиніл
 5 (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл
 (необов'язково заміщений алкілом);
 R^5 та R^6 незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл;
 R^7 являє собою $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює від 0 до 4);
 10 кожен з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом,
 гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом,
 амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений
 галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро,
 карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);
 15 R^{12} являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси,
 аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом,
 моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном,
 алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі,
 алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);
 20 R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 атомів
 вуглецю, яка може бути частково або повністю насиченою чи ароматичною, де атоми вуглецю можуть,
 необов'язково, бути окисленими, і де карбоциклічна кільцева система заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m
 дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси,
 галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ чи $-C(O)N(R^9)R^{10}$;
 25 або R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15
 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де
 атоми вуглецю, азоту і сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може
 бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від 0 до
 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном,
 30 галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; та
 R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.
 4. Похідне бензамідину за п. 3, де:
 А являє собою $-N=$;
 35 Z^1 і Z^2 кожен являє собою $-O-$;
 R^1 являє собою водень або $-OR^9$;
 R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ або $-C(NH)N(H)C(O)R^9$;
 R^3 являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл
 (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);
 40 R^4 являє собою водень;
 R^5 і R^6 кожен являє собою галоген;
 R^7 являє собою $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює від 0 до 4);
 кожен з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом,
 45 гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом,
 амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений
 галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро,
 карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);
 R^{12} являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси,
 50 аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом,
 моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном,
 алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбоксі,
 алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);
 R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 атомів
 55 вуглецю, що може бути частково або повністю насиченою чи ароматичною, де атоми вуглецю можуть,
 необов'язково, бути окислені, і карбоциклічна кільцева система заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від
 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном,
 галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і
 R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.
 60 5. Похідне бензамідину за п. 4, де:
 А являє собою $-N=$;
 Z^1 і Z^2 кожен являє собою $-O-$;
 R^1 являє собою водень або $-OR^9$;
 R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$;
 65 R^3 являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений метилом), (1,2)-імідазоліл

(необов'язково заміщений метилом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений метилом);

R⁴ являє собою водень;

R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген;

R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює 0);

кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл або аралкіл;

R¹³ являє собою карбоциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з циклопентилу, циклогексилу, циклобутилу, норборнену, норборнану і адамантилу, та де кільцева система заміщена -C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює 0) і, необов'язково, заміщена гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; i

R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

6. Похідне бензамідину за п. 5, де:

R¹ являє собою водень, бензилокси або гідрокси;

R³ являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; i

R⁵ і R⁶ обидва являють собою фтор.

7. Похідне бензамідину за п. 6, яке вибрано з таких сполук:

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклопропіл-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,3-дикарбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1,1-дикарбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(2-карбоксинорборнан-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксибіцикло[2.2.2]окт-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-дикарбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопропіл-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклогекс-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклогекс-3-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-дикарбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,1-дикарбоксициклогекс-4-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(2-карбоксинорборнан-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксибіцикло[2.2.2]окт-2-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

8. Похідне бензамідину за п. 7, яке вибрано з таких сполук:

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксихіклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-ил)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

9. Похідне бензамідину за п. 3, де:

A являє собою -N=;

Z¹ і Z² кожен являє собою -O-;

R¹ являє собою водень або -OR⁹;

R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або C(NH)N(H)C(O)R⁹;

R³ являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R⁴ являє собою водень;

R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген;

R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4);

кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть необов'язково бути окисленими, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; і

R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

10. Похідне бензамідину за п. 2, де:

A являє собою -N=;

Z¹ і Z² незалежно являють собою -O-, -S- або -OCH₂-;

R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або -OR⁹;

R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹;

R³ являє собою уреїдо, гуанідино, -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл;

R⁷ являє собою -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4);

кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 атомів вуглецю, що може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окисленими, і де карбоциклічна кільцева система заміщена -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰;

або R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном,

галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

11. Похідне бензамідину за п. 10, де:

А являє собою $-N=$;

Z^1 і Z^2 кожен являє собою $-O-$;

R^1 являє собою водень або $-OR^9$;

R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ або $-C(NH)N(H)C(O)R^9$;

R^3 являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R^4 являє собою водень;

R^5 і R^6 кожен являє собою галоген;

R^7 являє собою $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює від 0 до 4);

кожен з R^9 та R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R^{12} являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 атомів вуглецю, що може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окисленими, і де карбоциклічна кільцева система заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і

R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

12. Похідне бензамідину за п. 11, де:

А являє собою $-N=$;

Z^1 і Z^2 кожен являє собою $-O-$;

R^1 являє собою водень або $-OR^9$;

R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$;

R^3 являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений метилом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений метилом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений метилом);

R^4 являє собою водень;

R^5 та R^6 кожен являє собою галоген;

R^7 являє собою $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює 0);

кожен з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл або аралкіл;

R^{13} являє собою карбоциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з циклопентилу,

циклогексилу, циклобутилу, норборнену, норборнану та адамантилу, і де кільцева система заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює 0) і, необов'язково, заміщена гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і

R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

13. Похідне бензамідину за п. 12, де:

R^1 являє собою водень, бензилокси або гідрокси;

R^3 являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; та

R^5 і R^6 обидва являють собою фтор.

14. Похідне бензамідину за п. 13, яке вибрано з таких сполук:

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклопент-2-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклогекс-2-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклогекс-4-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1,2-дикарбоксициклопент-3-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклобут-3-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбокси-1-гідроксициклобут-3-ил)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

іридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксібцикло[2.2.1]гепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторп

іридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксіадамант-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл

окси]бензамідин.

15. Похідне бензамідину за п. 2, де:

А являє собою -N=;

Z¹ та Z² незалежно являють собою -O-, -S- або -OCH₂-;

R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл або -OR⁹;

R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹;

R³ являє собою уреїдо, гуанідино, -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл;

R⁷ являє собою -N(R¹⁴)R¹⁵;

кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R¹⁴ і R¹⁵ разом з атомом азоту утворюють моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 15 кільцевих членів, що включають вуглець, і від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть, необов'язково, бути окиснені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; та

R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

16. Похідне бензамідину за п. 15, де:

А являє собою -N=;

Z¹ і Z² кожен являє собою -O-;

R¹ являє собою водень або -OR⁹;

R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² або -C(NH)N(H)C(O)R⁹;

R³ являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R⁴ являє собою водень;

R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген;

кожен з R⁹ та R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R¹⁴ та R¹⁵ разом з атомом азоту утворюють гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з дигідроізохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, 2-азабіцикло[2.2.1]гептилу, азетидинілу, тіазолідинілу, піролілу, піролідинілу та 2-оксопіперазинілу; і

R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

17. Похідне бензамідину за п. 16, де:

А являє собою -N=;

Z¹ та Z² кожен являє собою -O-;

R¹ являє собою водень або -OR⁹;

R² являє собою -C(NH)NH₂;

R³ являє собою (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений метилом), (1,2)-імідазоліл

(необов'язково заміщений метилом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений метилом);

R⁴ являє собою водень;

R⁵ і R⁶ кожен являє собою галоген;

кожен з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл або аралкіл; та

R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

18. Похідне бензамідину за п. 17, де:

R¹ являє собою водень, бензилокси або гідрокси;

R³ являє собою 1-метилімідазолін-2-іл; і

R⁵ та R⁶ обидва являють собою фтор.

19. Похідне бензамідину за п. 18, яке вибрано з таких сполук:

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксиметил-3-оксопіперазин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксихідроізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(6-карбокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбокситетрагідроізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксиазетидин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(4-карбокситіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксіпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбокси-4-гідроксіпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(4-карбокси-5,5-диметилтіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

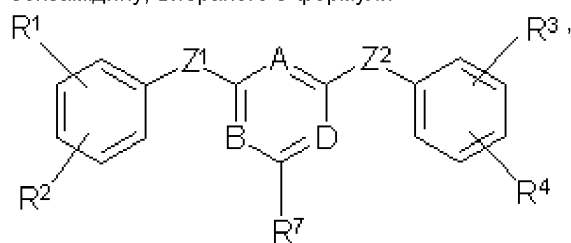
20. Похідне бензамідину за п. 19, що його вибрано з таких:

4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксіпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин;

4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і

4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпіролідин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин.

21. Фармацевтична композиція, корисна при лікуванні людини, яка має хворобливий стан, що характеризується тромботичною активністю, яка включає терапевтично ефективну кількість похідного бензамідину, вибраного з формули



де:

A являє собою -C(R⁸)= або -C(R⁵)=, або -N=;

B являє собою -C(R⁵)= або -C(R⁶)=, або -N=;

D являє собою -C(R⁶)= або -N=;

за умови, що A може представляти лише -C(R⁵)=, якщо принаймні один із замісників B і D являє собою -N=; і

за умови, що A не може представляти -C(R⁸)=, якщо принаймні один із замісників B і D являє собою -N=;

Z¹ і Z² незалежно являють собою -O-, -N(R⁹)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або -OCH₂;

R¹ і R⁴ кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, нітро, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R⁹ або -N(H)S(O)₂R¹²;

R² являє собою -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)OR¹², -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² чи -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁹;

R³ являє собою водень, галоген, алкіл, галогеналкіл, нітро, уреїдо, гуанідино, -OR⁹, -C(NH)NH₂,

-C(NH)N(H)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -R¹¹-C(O)N(R⁹)R¹⁰, -CH(OH)C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, -R¹¹-N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -R¹¹-C(O)OR⁹, -N(R⁹)C(O)R⁹, (1,2)-тетрагідропримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R⁵ і R⁶ незалежно являють собою водень, галоген, алкіл, галогеналкіл, нітро, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -C(O)N(R⁹)CH₂C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R¹⁰ або -N(R⁹)S(O)₂R¹²;

R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4), -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює від 0 до 4) або -N(R¹⁴)R¹⁵;

R⁸ являє собою водень, алкіл або галоген;

кожний з R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R¹¹ являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг;

R¹² являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 атомів вуглецю, яка може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окислені, і де карбоциклічна кільцева система заміщена -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰;

або R¹³ являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 кільцевих членів, включаючи вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту та сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і є заміщеною -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰;

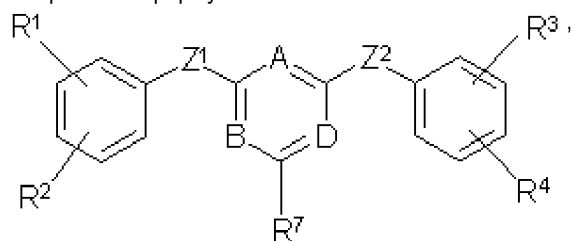
R¹⁴ і R¹⁵ разом з атомом азоту утворюють моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 кільцевих членів, включаючи вуглець, і 1-3 додаткові гетероатоми, вибрані з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, окислені, та де гетероциклічна кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена -(C(R⁹)(R¹⁰))_m-R¹⁶ (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, групою -N(R⁹)R¹⁰, -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰; і

R¹⁶ являє собою -C(O)OR⁹ або -C(O)N(R⁹)R¹⁰;

за умови, що коли R⁷ являє собою -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює 0), R¹³ не може являти собою феніл, нафтил чи піперидиніл, заміщений -C(O)OR⁹; коли R⁷ являє собою -O-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (де n дорівнює 0), R¹³ не може являти собою феніл, нафтил, піперидиніл або піролідиніл, заміщений -C(O)OR⁹; і коли R⁷ являє собою -N(R¹⁴)R¹⁵, R¹⁴ і R¹⁵ разом з атомом азоту не можуть являти собою піперазиніл або піперидиніл, заміщений -C(O)OR⁹;

у вигляді єдиних стереоізомерів чи їх суміші; або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

22. Спосіб лікування людини, яка має хворобливий стан, що характеризується тромботичною активністю, що включає введення людині, яка потребує цього, терапевтично ефективної кількості похідного бензамідину, вибраного з формули



де:

A являє собою -C(R⁸)= або -C(R⁵)=, або -N=;

B являє собою -C(R⁵)= або -C(R⁶)=, або -N=;

D являє собою -C(R⁶)= або -N=;

за умови, що A може представляти лише -C(R⁵)=, якщо принаймні один із замісників B і D являє собою -N=; і

за умови, що А не може представляти $-C(R^9)=$, якщо принаймні один із замісників В і D являє собою $-N=$;
 Z^1 і Z^2 незалежно являють собою $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ або $-OCH_2$;

R^1 і R^4 кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, нітро, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

5 $-N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^9$ або $-N(H)S(O)_2R^{12}$;

R^2 являє собою $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$
чи $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$;

R^3 являє собою водень, галоген, алкіл, галогеналкіл, нітро, уреїдо, гуанідино, $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$,
10 $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$,
 $-R^{11}-C(O)OR^9$, $-N(R^9)C(O)R^9$, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл
(необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом);

R^5 і R^6 незалежно являють собою водень, галоген, алкіл, галогеналкіл, нітро, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$,
 $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-C(O)N(R^9)CH_2C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^{10}$ або $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$;

15 R^7 являє собою $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює від 0 до 4), $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює від
0 до 4) або $-N(R^{14})R^{15}$;

R^8 являє собою водень, алкіл або галоген;

кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом,
20 гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом,
амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений
галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро,
карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом);

R^{11} являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг;

25 R^{12} являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси,
аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом,
моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном,
алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси,
алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбонілом);

30 R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 атомів
вуглецю, яка може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть,
необов'язково, бути окислені, і де карбоциклічна кільцева система заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює
від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном,
галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$;

35 або R^{13} являє собою моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15
кільцевих членів, включаючи вуглець, і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де
атомі вуглецю, азоту та сірки можуть, необов'язково, бути окислені, і де гетероциклічна кільцева система може
бути частково або повністю насиченою або ароматичною і є заміщеною $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (де m дорівнює від 0
до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном,
галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$;

40 R^{14} і R^{15} разом з атомом азоту утворюють моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що
містить від 3 до 15 кільцевих членів, включаючи вуглець, і 1-3 додаткові гетероатоми, вибрані з атомів азоту,
кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, окислені, та де гетероциклічна
кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною і заміщена $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$
45 (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси,
аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, групою $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ або
 $-C(O)N(R^9)R^{10}$; і

R^{16} являє собою $-C(O)OR^9$ або $-C(O)N(R^9)R^{10}$;

50 за умови, що коли R^7 являє собою $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює 0), R^{13} не може являти собою
феніл, нафтил чи піперидиніл, заміщений $-C(O)OR^9$; коли R^7 являє собою $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (де n дорівнює
0), R^{13} не може являти собою феніл, нафтил, піперидиніл або піролідиніл, заміщений $-C(O)OR^9$; і коли R^7 являє
собою $-N(R^{14})R^{15}$, R^{14} і R^{15} разом з атомом азоту не можуть являти собою піперазиніл або піперидиніл,
55 заміщений $-C(O)OR^9$;

у вигляді єдиних стереоізомерів чи їх суміші; або його фармацевтично прийнятної солі.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних
мікросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і
60 науки України.