



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58522 (13) C2

(51) 7 C07D401/12,401/14,

A61K31/44,31/415,C07D417/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗАМІДИНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 99042001

(22) 11 09 1997

(24) 15 08 2003

(86) PCT/EP97/04961, 11 09 1997

(31) 08/713,066

(32) 12 09 1996

(33) US

(31) 08/920,319

(32) 27 08 1997

(33) US

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

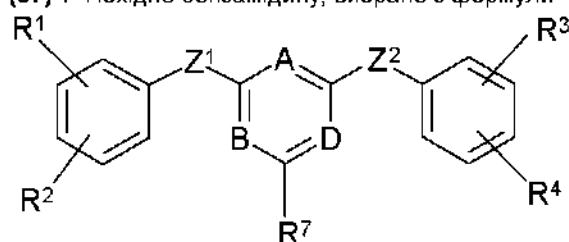
(72) Коханні Моніка, US, Морріссей Майкл М, US,  
Нг Ховард П, US

(73) ШЕРІНГ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО, DE

(56) WO, 96/28427, 1996

Journal of Medicinal Chemistry, 1976, Vol. 19, No. 5,  
pp. 634-639R R Tidwell et al. "STRATEGIES FOR ANTICO-  
AGULATION WITH SYNTHETIC PROTEASE IN-  
HIBITORS XA INHIBITORS VERSUS THROMBIN  
INHIBITORS", Thrombosis Research, Vol. 19, No. 3,  
1980, pp. 339-349

(57) 1 Похідне бензамідину, вибране з формули



де

A являє собою  $-C(R^8)=$  або  $-C(R^5)=$ , або  $-N=$ ,B являє собою  $-C(R^5)=$  або  $-C(R^6)=$ , або  $-N=$ ,D являє собою  $-C(R^6)=$  або  $-N=$ ,за умови, що A може представляти лише  $-C(R^5)=$ ,  
якщо принаймні один із замісників B і D являє со-  
бою  $-N=$ ,за умови, що A не може представляти  $-C(R^8)=$ ,  
якщо принаймні один із замісників B і D являє со-  
бою  $-N=$ , $Z^1$  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, га-  
логен, алкіл, нітро,  $-OR^9$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  
 $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$  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, галогенал-  
кіл, нітро, уреїдо, гуанідино,  $-OR^9$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-$   
 $C(NH)N(H)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-$   
 $CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ ,  $-$   
 $C(O)OR^9$ ,  $-R^{11}-C(O)OR^9$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$ , (1,2)-  
тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений  
алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміще-  
ний алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково  
заміщений алкілом), $R^5$  і  $R^8$  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  $-$   
 $N(R^9)S(O)_2R^{12}$ , $R^7$  являє собою  $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$  (де n дорі-  
внює від 0 до 4),  $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$  (де n дорі-  
внює 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, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діал-  
кіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламіно-  
карбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або  
аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, ал-  
кілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно,  
діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, ал-  
коксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламі-  
нокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом), $R^{11}$  являє собою лінійний або розгалужений  
алкленовий ланцюг, $R^{12}$  являє собою алкіл, арил (необов'язково замі-  
щений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, арал-  
кокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро,  
карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом,  
моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбо-  
нілом) або аралкіл (необов'язково заміщений гало-  
геном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкі-  
лом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро,  
карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом,  
моноалкіламінокарбонілом або діалкіламінокарбо-  
нілом), $R^{13}$  являє собою моно-, бі- або трициклічну карбо-  
циклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15  
атомів вуглецю, яка може бути частково або повні-

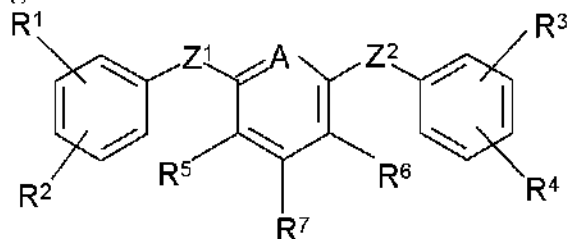
(13) C2

(11) 58522

(19) UA

стю насиченою або ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окиснені, 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 окиснені, 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 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, окиснені, 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, 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  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ , 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, заміщений  $-C(O)OR^9$ , у вигляді єдиних стереоізомерів чи їх суміші, або його фармацевтично прийнятна сіль

2 Похідне бензамідину за п 1, вибране з формули (I)



(I) у вигляді єдиних стереоізомерів або їх суміші, чи його фармацевтично прийнятна сіль

3 Похідне бензамідину за п 2, де

A являє собою  $-N=$ ,

$Z^1$  і  $Z^2$  незалежно являють собою  $-O-$ ,  $-S-$  або  $-OCH_2-$ ,

$R^1$  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 (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),

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, 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 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 чи ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окисненими, 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  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ , та

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 окиснені, 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, 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

A являє собою  $-N=$ ,

$Z^1$  і  $Z^2$  кожен являє собою  $-O-$ ,

$R^1$  являє собою водень або  $-OR^9$ ,

[illegible]

4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклогекс-3-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклогекс-4-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,3-дихарбоксициклогекс-4-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)-імідазолін-2-іл)фенокс-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1,1-дихарбоксициклогекс-4-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс-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)фенокс-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і  
 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксибіцикло[2,2,2]окт-2-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс-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-карбоксициклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і  
 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокс-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин  
 9 Похідне бензамідину за п 3, де  
 А являє собою -N=,  
 $Z^1$  і  $Z^2$  кожен являє собою -O-,  
 $R^1$  являє собою водень або -OR<sup>9</sup>,  
 $R^2$  являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>,  
 $R^3$  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 -N(R<sup>9</sup>)-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> (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, 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),  
 $R^{12}$  являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкілом, 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 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(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>m</sub>-R<sup>16</sup> (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup> або -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, і  
 $R^{16}$  являє собою -C(O)OR<sup>9</sup> або -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>  
 10 Похідне бензамідину за п 2, де  
 А являє собою -N=,  
 $Z^1$  і  $Z^2$  незалежно являють собою -O-, -S- або -OCH<sub>2</sub>-  
 $R^1$  і  $R^4$  кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або -OR<sup>9</sup>,  
 $R^2$  являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або -C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>,  
 $R^3$  являє собою уреїдо, гуанідино, -OR<sup>9</sup>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (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 -O-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> (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, 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) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),  
 $R^{12}$  являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкілом, 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<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>m</sub>-R<sup>16</sup> (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup> або -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>,

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 окиснені, 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, 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

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

$R^3$  являє собою (1,2)-тетрагідропіримидиніл (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

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)-тетрагідропіримидиніл (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-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

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

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

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

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

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

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

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

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

4-гідрокси-3-[(4-(9-метоксикарбонілфлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-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)окси]бензамідин,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-гідрокси-3-[[4-(1-карбоксициклопроп-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(1-карбоксициклогепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(1-карбоксидипропант-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(3-карбоксибіцікло[3.2.1]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(4-карбоксибіцікло[2.2.2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(3-карбоксибіцікло[2.2.2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(4-карбоксибіцікло[2.2.1]гепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[[4-(4-карбоксибіцікло[2.2.1]гепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і  
4-гідрокси-3-[[4-(3-карбосіадамант-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

A являє собою -N=,

Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup> незалежно являють собою -O-, -S- або -OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл або -OR<sup>9</sup>,

R<sup>2</sup> являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або -C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>,

R<sup>3</sup> являє собою уреїдо, гуанідино, -OR<sup>9</sup>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>8</sup>)R<sup>10</sup>, (1,2)-тетрагідропримідиніл (необов'язково замінений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково замінений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково замінений алкілом),

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл,

R<sup>7</sup> являє собою -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,

кожен з R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково замінений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкoxи, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокxи, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково замінений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкoxи, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокxи, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),

R<sup>12</sup> являє собою алкіл, арил (необов'язково замінений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкoxи, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокxи, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково замінений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аралкoxи, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокxи, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом)

карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),  $R^{14}$  і  $R^{15}$  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 - $(C(R^9)(R^{10}))_mR^{16}$  (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  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ , та  $R^{16}$  являє собою  $-C(O)OR^9$  або  $-C(O)N(R^9)R^{10}$

16 Похідне бензамідину за п 15, 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, 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 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 або діалкіламінокарбонілом),  $R^{14}$  та  $R^{15}$  разом з атомом азоту утворюють гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з дигідроізохіноліну, тетрагідроізохіноліну, 2-азабіцикло[2.2.1]гептілу, азетидинілу, тiazопідинілу, піролілу, піролідинілу та 2-оксопіперазинілу, і  $R^{16}$  являє собою  $-C(O)OR^9$  або  $-C(O)N(R^9)R^{10}$

17 Похідне бензамідину за п 16, 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  $-C(O)N(R^9)R^{10}$

18 Похідне бензамідину за п 17, де  $R^1$  являє собою водень, бензілокси або гідрокси,  $R^3$  являє собою 1-метилімідазолін-2-іл, і  $R^5$  та  $R^6$  обидва являють собою фтор

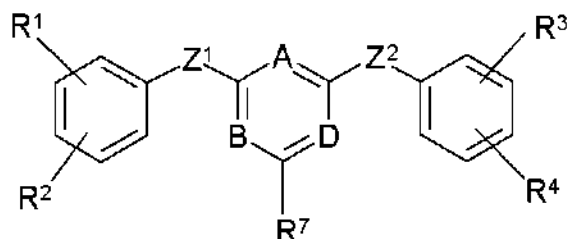
19 Похідне бензамідину за п 18, яке вибрано з таких сполук

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-карбоксидигідроізохінолін-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-іл)-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-карбоксизетидин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин, 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбокситіазопідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин, 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксипіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин, 4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілопіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин, 4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілопіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин, 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбокси-4-гідроксипіролідін-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-диметилтіазопідин-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-карбоксипіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин, 4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілопіролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і 4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілопіролідін-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  $-C(R^8)=$  або  $-C(R^5)=$ , або  $-N=$ ,

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

D являє собою  $-C(R^6)=$  або  $-N=$ ,

за умови, що A може представляти лише  $-C(R^5)=$ , якщо принаймні один із замісників B і D являє собою  $-N=$ ,

за умови, що A не може представляти  $-C(R^8)=$ , якщо принаймні один із замісників B 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,  $-OR^9$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$  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,  $-OR^9$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(NH)N(H)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-R^{11}-C(O)OR^9$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$ , (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,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^9)CH_2C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$  або  $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$ ,

$R^7$  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, гідрокси, алкокси, арапкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або арапкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, арапкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),

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

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

карбокси, алкоксикарбонілом, 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, арапкілом, алкокси, арилокси, арапкокси, 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, арапкілом, алкокси, арилокси, арапкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$  або  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,

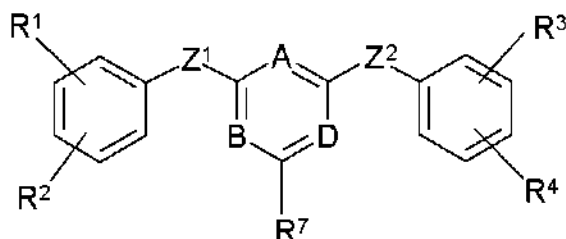
$R^{14}$  і  $R^{15}$  разом з атомом азоту утворюють моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 15 кільцевих членів, включаючи вуглець, і 1-3 додаткові гетероатомів, вибрані з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, 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, арапкілом, алкокси, арилокси, арапкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, групою  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$  або  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,

$R^{16}$  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 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 піпропідиніл, 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 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  $-C(R^8)=$  або  $-C(R^5)=$ , або  $-N=$ ,

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

D являє собою  $-C(R^6)=$  або  $-N=$ ,

за умови, що A може представляти лише  $-C(R^5)=$ , якщо принаймні один із замісників B і D являє собою  $-N=$ ,

за умови, що A не може представляти  $-C(R^8)=$ , якщо принаймні один із замісників B 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,  $-OR^9$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$  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,  $-OR^9$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(NH)N(H)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-R^{11}-C(O)OR^9$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$ , (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  $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$ ,

$R^7$  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, 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 ланцюг лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг,

$R^{12}$  являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, ара-

лкокси, 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),

$R^{13}$  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 окиснені, 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 окиснені, 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 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, окиснені, 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, групою  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$  або  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,

$R^{16}$  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 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, заміщений  $-C(O)OR^9$ ,

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

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 притаманих (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 інгібування 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 XIIa, 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 (HClI) при реакції, яка каталізується гепарином або іншими протеоглікан-

асоційованими глікозаміногліканами, тоді як в тканинах тромбін інактивується протеазою, несином. 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 відсутністю 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).

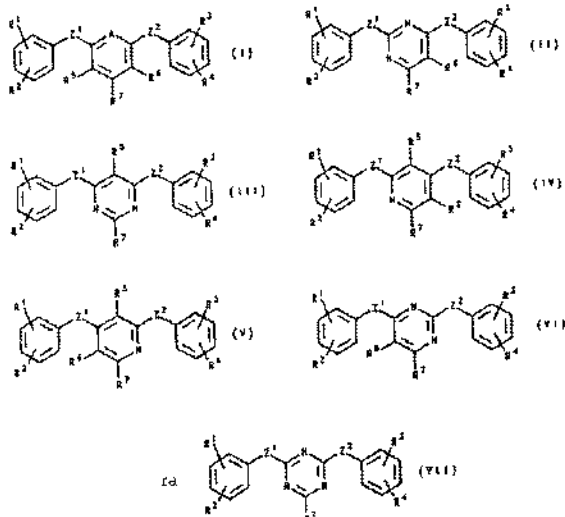
Також було показано, що інгібіторами тісного зв'язування тромбіну є похідні арилсульфоніл-аргінин-піперидин-карбонових кислот (Biochem., (1984) Vol. 23, pp. 85-90), а також ряд ариламідинвмісних сполук, включаючи похідні 3-амідинофеніларилу (Thrombosis Res (1983), Vol. 29, pp. 635-642) і біс(амідино)бензилциклокетони (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 інгібуювання фактора Ха.

Синтез  $\alpha, \alpha'$ -біс(амідинобензиліден) циклоалканонів і  $\alpha, \alpha'$ -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  $-C(R^9)=$  або  $-N=$ ,  
 $Z^1$  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,  $-OR^9$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$  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,  $-OR^9$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(NH)N(H)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-R^{11}-C(O)OR^9$ ,  $-N(R^9)C(O)R^9$ , (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  $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$ ,

$R^7$  являє собою  $-N(R^9)-C(R^9)(R^{10})_2-R^{13}$  (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, підрокси, ал-кокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, підрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),

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

$R^{12}$  являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, підрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкі-

ламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, підрокси, 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, підрокси,  $N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$  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 окиснені, 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, підрокси,  $N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$  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 гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту або сірки можуть бути, необов'язково, окиснені, 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, підрокси,  $-N(R^9)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$  або  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ ,

$R^{16}$  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 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 піропідиніл, 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 фармацевтичне 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 людини, 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 інгбуванням фактора Ха, де спосіб включає введення людини, яка потребує цього, терапевтичне ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу, описаної вище

В іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб інгбування 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, *n*-пропіл, 1-метилетил (ізо-пропіл), *n*-бутил, *n*-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, *n*-пропокси, 1-метилетокси (ізо-пропокси), *n*-бутокси, *n*-пентокси, 1,1-диметилетокси (трет-бутокси) і таке інше

"Алкіпен" 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, *n*-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 містчкові кільцеві системи, і кільцева система може бути частково або повністю насиченою або ароматичною, а атоми вуглецю у кільцевій системі можуть необов'язково бути окиснені. 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  $-NR_aR_b$ . Де кожен  $R_a$  являє собою незалежно алкі-

льний радикал, визначений вище, наприклад, диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, етилпропіламіно тощо

"Діалкіламінокарбоніл" означає радикал формули  $-C(O)NR_aR_b$ , де кожен  $R_a$  незалежно являє собою алкільний радикал, визначений вище, наприклад, диметиламінокарбоніл, метилетиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, дипропіламінокарбоніл, етилпропіламінокарбоніл 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-фторпропіл, 1-бромметил-2-брометил тощо

"Галогеналкокси" означає радикал формули  $-OR_i$ , де  $R_i$  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 моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, що може включати конденсовані або містчкові кільцеві системи, і атоми азоту, вуглецю або сірки в радикалі гетероциклічної кільцевої системи можуть, необов'язково, бути окисненими, 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, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепиніл, азеїніл, піропіл, 4-піперидоніл, піролініл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, триазоліл, інданіл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тiazоліл, тiazолідиніл, ізотiazоліл, хінуклідиніл, ізотiazолідиніл, індопіл, ізоіндопіл, індопіл, ізоіндопіл, октагидроіндопіл, октагидроізоіндопіл, хінолініл, дигидрохінолініл, тетрагидрохінолініл, ізохінолініл, декагидроізохінолініл, дигидроізохінолініл, тетрагидроізохінолініл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тієніл, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, 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-дигидроімідазолільний радикал, приєднаний або в

1-, або в 2-положенні

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

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

"(1,2)-Тетрагідропримідиніл" означає тетрагідропримідиніл, 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 арипний радикал може бути заміщеним або може бути незаміщеним, і опис включає як заміщені арипні радикали, так і арипні 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, гліолева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфонова 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 необмежуються 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 юнгообмінні смоли, таких як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, триметамін, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли то-

що. Особливо більш прийнятними органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметамін, дициклогексиламін, холін та кофеїн

"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,

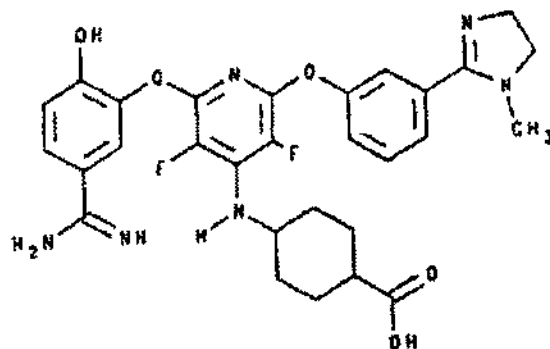
(ii) інгібування хворобливих станів, тобто запобігання їх розвитку, або

(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 A являє собою  $-N=$ ,  $Z^1$  і  $Z^2$  обидва являють собою  $-O-$ ,  $R^1$  являє собою гідрокси,  $R^2$  являє собою  $-C(NH)NH_2$ ,  $R^3$  являє собою 1-метилімідазолін-2-іл,  $R^4$  являє собою водень,  $R^5$  і  $R^6$  обидва є фтором,  $R^7$  являє собою  $-N(R^8)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ , де n дорівнює 0,  $R^9$  являє собою водень, і  $R^{13}$  являє собою 1-карбоксициклогекс-4-іл, тобто,



названо тут як 4-гідрокси-3-[(4-(N-(1-карбоксициклогекс-4-іл)аміно)-6-(3-(1-

метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)оксидбензамідин

#### 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 аортокоронарне шунтування та кризьшкірна трансплюмінальна коронарна ангіопластика. Сполуки також можуть бути корисними для лікування тромботичних ускладнень, пов'язаних з гострою промієлоцитарною лейкемією, діабетом, множинною мієломою, ди-семінованим внутрішньосудинним згортанням крові, пов'язаним з септичним шоком, інфекцією/пов'язаною з миттєвим 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 інгібуювання фактора Ха за відсутності інгібуювання інших компонентів системи згортання крові.

#### В Тестування

Первинні біоаналізи, що використовувались для демонстрування ефекту інгібуювання 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 інгібуюванні 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 інгібуюванні 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 (PT), або активованого часткового тромбoplastиного часу (aPTT), тоді як селективність сполук перевіряється шляхом аналізу часу згортання тромбіну (TCT). Кореляція  $K_i$  у первинному ферме-

нтному 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 PT є необхідною для *in vitro* демонстрації того, що активність в аналізі інгібуювання вільного фактора Ха транслюється на активність в клінічному коагуляційному аналізі. Крім того, збільшення PT 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, люфізованого порошку або у вигляді рідких дозувальних форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиториї, гранули, м'які еластичні і тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії чи аерозолі або таке інше, більш прийнятне у вигляді одиначної дозувальної форми, підходить 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 прийнятне 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 підходящого фармацевтичного ексципієнта. Більш прийнятне, композиція включає приблизно від 5% до 75% за масою сполуки (сполук) винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі, а решту складають підходящі фармацевтичні ексципієнти.

Більш прийнятним шляхом введення є пероральне, з використанням підходящого 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 соль, 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, рецетур уповільненого вивільнення і таке інше.

Більш прийнятні 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 кроскармеллоза 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 поволи розчиняється в тілі, наприклад, поліоксїетилєнглїколях і полієтїленглїколях (ПЕГ), наприклад, ПЕГ 1000 (96%) і ПЕГ 4000 (4%).

Рідкі композиції, що вводяться фармацевтично, 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 емульгувальні агенти, рН-буферні агенти, антиоксиданти тощо, такі як, наприклад, лимонна кислота, монолаурат со-рбітану, олеат триетаноламіну, бутильований гідрокситолуол і т.д.

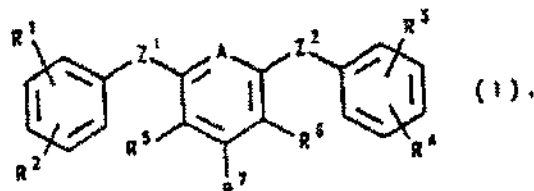
Фактичні способи отримання таких дозувальних форм відомі або очевидні фахівцям у цій галузі, наприклад, дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). Композиція для введення буде, в будь-якому випадку, містити терапевтичне ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі, для лікування хворобливих станів, що полегшуються інпбуванням 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 людини 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=, Z<sup>1</sup> і Z<sup>2</sup> незалежно являють собою

-O-, -S- або -OCH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або -OR<sup>9</sup>, R<sup>2</sup> являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або -C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>, R<sup>3</sup> являє собою уреїдо, гуанідине, -OR<sup>9</sup>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, (1,2)-тет-рапропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазо-піліл (необов'язково заміщений алкілом), R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл, R<sup>7</sup> являє собою -N(R<sup>9</sup>)-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>m</sub>-R<sup>13</sup> (де m дорівнює від 0 до 4), кожен з R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно являє собою водень, алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алко-кискарбонілом, 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<sup>12</sup> 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), R<sup>13</sup> 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<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>m</sub>-R<sup>16</sup> (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup> чи C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, або R<sup>13</sup> 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 гетеро-атомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, де атоми вуглецю, азоту і сірки можуть, необов'язково, бути окиснені, 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, аראлкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, 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  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ .

Більш прийнятний клас у цій підгрупі являє собою клас 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  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$  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)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом),  $R^4$  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, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аראлкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аראлкілом, 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 аראлкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, аראлкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом або 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 чи ароматичною, де атоми вуглецю можуть, необов'язково, бути окиснені, 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, аראлкілом, 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,  $R^5$  і  $R^6$  кожен являє собою галоген,  $R^7$  являє собою  $-N(R^9)(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$  (де  $n$  дорів-

нює 0), кожен з  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно являє собою водень, алкіл або аראлкіл,  $R^{13}$  являє собою карбоциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з цикlopентилу, циклогексилу, циклобутилу, норборнену, норборнану і адамантилу, та 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  $-C(O)N(R^9)R^{10}$ .

Більш прийнятними сполуками цього підкласу сполук є сполуки, де  $R^1$  являє собою водень, бензилкокси або гідрокси,  $R^3$  являє собою 1-метилімідазолін-2-іл, і  $R^5$  і  $R^6$  обидва являють собою фтор

Особливо прийнятні сполуки даного підкласу вибрані з таких

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Наведені далі з цих сполук є найбільш прийнятими

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 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

Ще один більш прийнятний підклас даного класу сполук являє собою підклас, де А являє собою -N=, Z<sup>1</sup> і Z<sup>2</sup> кожен являє собою -O-, R<sup>1</sup> являє собою водень або -OR<sup>9</sup>, R<sup>2</sup> являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>, R<sup>3</sup> 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<sup>4</sup> являє собою водень, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> кожен являє собою галоген, R<sup>7</sup> являє собою -N(R<sup>9</sup>)-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> (де n дорівнює від 0 до 4), кожен з R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> 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, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом)

нокарбонілом або діалкіламінокарбонілом), R<sup>12</sup> 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), R<sup>13</sup> 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(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>m</sub>-R<sup>16</sup> (де m дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, ари-локси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, гідрокси, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup> або -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, і R<sup>16</sup> являє собою -C(O)OR<sup>9</sup> або -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>

Іншою більш прийнятною підгрупою групи сполук є підгрупа, де А являє собою -N=, Z<sup>1</sup> і Z<sup>2</sup> незалежно являють собою -O-, -S- або -OCH<sub>3</sub>-, R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл, або -OR<sup>9</sup>, R<sup>2</sup> являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або -C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>, R<sup>3</sup> являє собою уредо, гуанidine, -OR<sup>9</sup>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом), R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл, R<sup>7</sup> являє собою -O- (C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> (де n дорівнює від 0 до 4), кожен з R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> 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, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом), R<sup>12</sup> являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом), R<sup>13</sup> 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, араклілом, 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, 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 окиснені, 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, араклілом, 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 прийнятним класом даної підгрупи є клас сполук, де  $A$  являє собою  $-N=$ ,  $Z^1$  і  $Z$  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, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом),  $R$  являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аракліл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокси, араклілом, 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, араклілом, 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 аракліл,  $R^{13}$  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-карбоксициклопент-2-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

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

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

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

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

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

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

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

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

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-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-метоксикарбонілциклопроп-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклогепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-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)фенокси-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)фенокси-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)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-гідроксициклобут-1-іл)-си-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-іл)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-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбокси-2-гідроксициклогекс-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-карбоксициклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбокси-1-метил-2-етенілциклогекс-2-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксициклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(9-карбоксифлуорен-9-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(9-карбокси-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-карбокси-3,4,5-тригідроксициклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклопроп-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,

4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклогепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклопент-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксибіцикло[3 2 1]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксибіцикло[2 2 2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксибіцикло[2 2 2]окт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбокси-2-гідроксициклобут-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксибіцикло[2 2 1]гепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксибіцикло[2 2 1]гепт-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин і 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксиадамант-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=, Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup> незалежно являють собою -O-, -S- або -OCH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> кожен незалежно являє собою водень, галоген, алкіл або -OR<sup>9</sup>, R<sup>2</sup> являє собою -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(NH)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> або -C(NH)N(H)C(O)R<sup>9</sup>, R<sup>3</sup> являє собою уреїдо, гуанідино, -OR<sup>6</sup>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, (1,2)-тетрагідропіримідиніл (необов'язково заміщений алкілом), (1,2)-імідазоліл (необов'язково заміщений алкілом) або (1,2)-імідазолініл (необов'язково заміщений алкілом), R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно являють собою водень, галоген, алкіл або галогеналкіл, R<sup>7</sup> являє собою -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, кожен з R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> 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), R<sup>12</sup> являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом), R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> 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 - $(C(R^3)(R^{10}))_m-R^{16}$  (де  $m$  дорівнює від 0 до 4) і, необов'язково, заміщена алкілом, арилом, аралкілом, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеном, галогеналкілом, галогеналкокси, підрокси, - $N(R^9)R^{10}$ , - $C(O)OR^9$  або - $C(O)N(R^9)R^{10}$ , та  $R^{16}$  являє собою - $C(O)OR^9$  або - $C(O)N(R^9)R^{10}$ .

Більш прийнятний клас даної підгрупи являє собою клас 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 - $C(NH)NH_2$ , - $C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$  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)-імідазолініл (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, підрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, підрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),  $R^{12}$  являє собою алкіл, арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, підрокси, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) або аралкіл (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, підрокси, алкокси, аралкілом, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом),  $R^{14}$  та  $R^{15}$  разом з атомом азоту утворюють гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з дигідроізохіноліну, тетрагідроізохіноліну, 2-азабіцикло[2.2.1]гептилу, азетидинілу, тiazолідинілу, 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 такий підклас сполук, де  $A$  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 підрокси,  $R^3$  являє собою 1-метилімідазолін-2-іл, і  $R^5$  та  $R^6$  обидва являють собою фтор

Особливо прийнятними сполуками даного по-

дкласу 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-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

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

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

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

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

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

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

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

Найбільш прийнятні сполуки даного підкласу вибрані з таких

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

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

4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілопіролідін-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  $A$  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 - $N(R^9)$  - $(C(R^9)(R^{10}))_n$ , 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

A Одержання сполук формул (Ia) та (Ib)

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, R<sup>9</sup> являє собою алкіл або арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, арилом, гідрокси, алкокс, алкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моноалкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом), і R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> мають значення, що їх наведено вище у розділі "Суть винаходу"

СХЕМА РЕАКЦІЙ 1

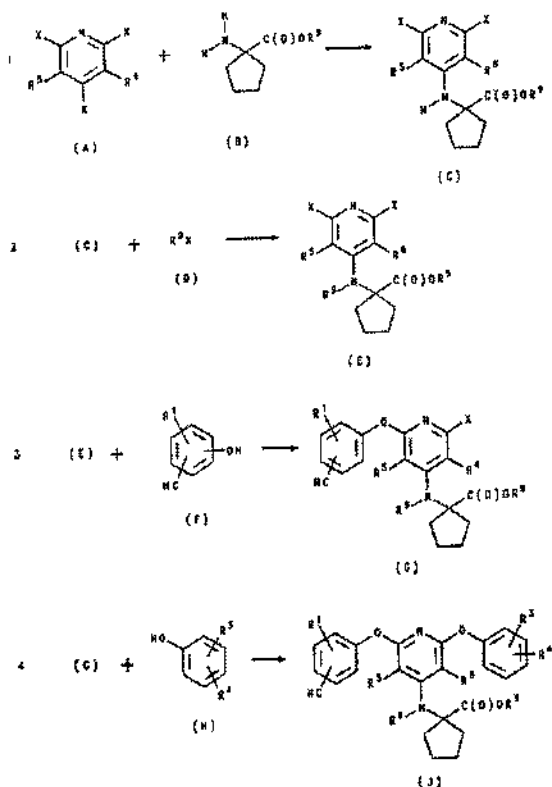
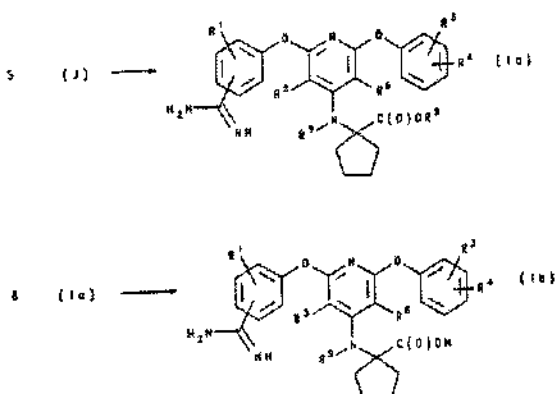


СХЕМА РЕАКЦІЙ 1 (ПРОДОВЖЕННЯ)



Амінокислоти формули (B) є комерційне або промислово 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 гідроксикислоти формули -N(H)(R<sup>9</sup>)-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>, HO-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> і HN(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, де кожен R<sup>9</sup>,

R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> мають значення, визначені вище у розділі "Суть винаходу", також є комерційно доступними, наприклад, від Aldrich Chemical Co, Maybridge Co, I Jannsen Co, або можуть бути отримані у способи, відомі фахівцям, та вони можуть у подібний спосіб використовуватись у наведеної вище Схемі реакцій замість сполуки формули (B) для одержання відповідних сполук винаходу, де R<sup>9</sup> являє собою -N(R<sup>9</sup>)-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>, O-(C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> і -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>. Сполуки формул (A), (D), (F) і (H) є комерційно доступними, наприклад, від Aldrich Chemical Co, або можуть бути отримані у способи, відомі фахівцям. Взагалі, сполуки формул (Ia) та (Ib) 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.

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.

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 прийнятно 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.

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 прийнятно, 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.

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 доквілля 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  $\text{NH}_2\text{OR}^9$  з одержанням відповідної сполуки формули (Ia), де  $\text{R}^2$  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  $\text{R}^{14}$  і  $\text{R}^{15}$  (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  $\text{R}^9\text{OH}$ , де  $\text{R}^9$  являє собою арил (необов'язково заміщений галогеном, алкілом, гідроксиль, алкокси, аралкокси, аміно, діалкіламіно, моноалкіламіно, нітро, карбокси, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моно-алкіламінокарбонілом чи діалкіламінокарбонілом) з одержанням сполук винаходу, де  $\text{R}^9$  являє собою необов'язково заміщений арил.

Сполуки формули (Ia), де  $\text{R}^3$  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  $\text{R}^{14}$  і  $\text{R}^{15}$  (разом з атомом азоту) містять групу  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{10}$  або групу  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$  (де кожен  $\text{R}^8$  або  $\text{R}^{10}$  незалежно являє собою алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл), можуть гідролізуватись 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  $\text{R}^{14}$  і  $\text{R}^{15}$  (разом з атомом азоту) містять групу  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  групу.

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  $\text{R}^{14}$  і  $\text{R}^{15}$  містять групу  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ , де  $\text{R}^9$  являє собою водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл, можуть амідуватись 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  $\text{R}^{14}$  і  $\text{R}^{15}$  (разом з атомом азоту) містять групу  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ , де  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  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  $\text{R}^6$  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  $\text{R}^6$

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  $\text{R}^6$  містять  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$  або  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , де кожен  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  являє собою незалежно водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл.

Сполуки формули (Ia) можуть далі оброблятися підходящими галогенангідридами кислот, більш прийнятне, хлорангідридами кислот, або підходящими ангідридами кислот, чи еквівалентними сполуками, даючи сполуки винаходу, де  $\text{R}$  являє собою  $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ , де  $\text{R}^9$  являє собою водень, алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений аралкіл. Альтернативно, сполуки формули (Ia) можуть додатково оброблятися карбамоїлхлоридами або їх еквівалентами, даючи сполуки винаходу, де  $\text{R}^2$  являє собою  $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ , де  $\text{R}^{12}$  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  $\text{R}^{12}$  має значення, описані в "Суті винаходу") у полярному розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі доквілля, даючи сполуки винаходу, де  $\text{R}^2$  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  $\text{N-R}^9$ -заміщеним фенолкарбаматом у полярному розчиннику, більш прийнятно у метиленхлориді, при температурі доквілля протягом приблизно від 6 до 24 годин, більш прийнятно протягом приблизно 12 годин, даючи сполуки винаходу, де  $\text{R}^2$  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  $\text{R}^9$ , 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 реакційноспроможні 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 доквілля. 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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 9,0 (уш 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,  
 1-етоксикарбоніл-4-аміноциклогексан,  
 3-етоксикарбонілметил-2-оксопіперазин,  
 1,1-діетоксикарбоніл-4-аміноциклогексан,  
 1,3-діетоксикарбоніл-4-аміноциклогексан,  
 1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксициклобутан,  
 1-етоксикарбоніл-3-гідроксициклобутан,  
 1-етоксикарбоніл-2-гідроксициклопентан,  
 1,2-діетоксикарбоніл-4-гідроксициклопентан,  
 1-етоксикарбоніл-2-гідроксициклогексан,  
 1-етоксикарбоніл-4-гідроксициклогексан,  
 3-етоксикарбонілдігідроксинолін,  
 3-етоксикарбонілтетрагідроксинолін,  
 6-етоксикарбоніл-2-азабікло[2 2 1]гептан,  
 7-етоксикарбоніл-2-азабікло[2 2 1]гептан,  
 2-етоксикарбоніл-3-амінонорборнан,  
 3-етоксикарбонілазетидин,  
 4-етоксикарбонілтiazолідин,  
 2-етоксикарбонілпіролін,  
 2-етоксикарбонілпіролідин,  
 2-етоксикарбоніл-4-гідроксипіролідин,  
 4-етоксикарбоніл-5,5-диметилтіазолідин,  
 1-етоксикарбоніл-1-аміноциклопропан,  
 2-етоксикарбоніл-2-амінонорборнан,  
 1,3-діетоксикарбоніл-1-аміноциклобутан,  
 4-етоксикарбоніл-4-амінонінуклідин,  
 1-бензілоксикарбоніл-1,2-  
 дигідроксициклогекса-3,5-дієн,  
 1-бензілоксикарбоніл-1-гідроксициклогексан,  
 9-метоксикарбоніл-9-гідроксифлуорен,  
 9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен,  
 1-метоксикарбоніл-1,3,4,5-  
 тетрагідроксициклогексан,  
 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклопропан,  
 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклопентан,  
 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклопентан,  
 1-метоксикарбоніл-1-гідроксициклобутан,  
 1-метоксикарбоніл-3-  
 гідроксибіцикло[3 2 1]октан,  
 1-метоксикарбоніл-3-  
 гідроксибіцикло[2 2 1]гептан,  
 1-метоксикарбоніл-4-  
 гідроксибіцикло[2 2 1]гептан,  
 1-метоксикарбоніл-3-гідроксиадамантан,  
 1,3-диметоксикарбоніл-2,2-диметил-4-гідрокси-  
 6-оксоциклогекс-5-єн,  
 1-метоксикарбоніл-3-  
 гідроксиметилбіцикло[2 2,2]октан,  
 1-метоксикарбоніл-4-  
 гідроксибіцикло[2 2 2]октан і 1-метоксикарбоніл-1-  
 метил-2-гідрокси-2-єтенілциклогексил  
 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 ацетоні-  
 ріпі (50мл) охолоджували до -15°C і додавали  
 пентафторпіридин (0,57мл, 0,87г, 5,2 ммоль) і три-  
 етиламін (3,6мл, 2,6г, 26 ммоль) Отриману суміш  
 залишали поволі нагріватись до температури до-  
 вкілья і перемішували Через 3 дні суміш вилива-  
 ли в 100мл 50% розсолу у воді і 100мл етилацета-  
 ту Водний шар відділяли та екстрагували ще  
 100мл-ми етилацетату Об'єднані органічні екстра-  
 кти сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концент-  
 рували у вакуумі, одержуючи 1,3г (82% вихід) 4-N-

(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно-2,3,5,6-  
 тетра-фторпіридину, сполуки формули (С), у ви-  
 гляді кристалічної твердої речовини ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  
 4,8 (уш с, 1), 4,2 (кв, 2), 2,5-1,7 (м, 8), 1,3 (т, 3) м ч  
 В У аналогічний спосіб одержали таку сполуку  
 формули (С) 4-N-(2-метоксикарбонілпіролідин-1-  
 іл)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 С У аналогічний спосіб одержують такі сполу-  
 ки формули (С)  
 4-N-(2-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(3-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно-  
 2,3,5, 6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-  
 іл)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-  
 іл)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(1-етоксикарбонілциклопроп-1-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(2-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(3-етоксикарбонілнорборнан-2-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-іл)аміно-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(2-етоксикарбоніл-2-бензілоксициклобут-1-  
 іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(3-етоксикарбонілциклобут-1-іл)окси-2,3,5,6-  
 тетрафторпіридин,  
 4-(2-етоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(3,4-діетоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)окси-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)окси-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)окси-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(2-етоксикарбонілтетрагідроксинолін-3-іл)-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(6-етоксикарбоніл-2-азабікло[2 2 1]гепт-2-  
 іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(7-етоксикарбоніл-2-азабікло[2 2 1]гепт-2-  
 іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(3-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-2,3,5,6-  
 тетрафторпіридин,  
 4-(4-етоксикарбонілтiazолідин-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-бензілоксипіролідин-1-  
 іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(4-етоксикарбоніл-5,5-диметилтіазолідин-3-  
 іл)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(2-метоксикарбоніл-2-бензілоксициклогекса-  
 3,5-дієн-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(1-метоксикарбонілциклогекс-1-іл)окси-  
 2,3,5,6-тетрафторпіридин,  
 4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-

етенілциклогекс-2-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(2-метоксикарбонілциклогекс-1-іл)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-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(1-метоксикарбонілциклопроп-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3,2,1]окт-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2,2,2]окт-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2,2,2]окт-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(1-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин, і 4-(3-метоксикарбоніладамант-1-іл)окси-2,3,5,6-тетрафторпіридин

#### ОДЕРЖАННЯ 3

Сполуки формули (E)

А До розчину 4-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно-2,3,5,6-тетрафторпіридину (1,3г, 4,2 ммоль) в ацетонітрилі (40мл) додавали гідрід 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% розсіл/вода і 100мл етилацетату. Водний шар відділяли та екстрагували ще 100мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушили над  $MgSO_4$ , 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-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридину, сполуки формули (E) у вигляді прозорої безбарвної рідини. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 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-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(N-метил-N-(3-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(N-метил-N-(4-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(N-метил-N-(4,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин,

4-(N-етил-N-(2,4-діетоксикарбонілциклогекс-1-іл)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-іл)аміно)-2,3,5,6-тетрафторпіридин

#### ОДЕРЖАННЯ 4

Сполуки формули (G)

А До розчину 4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-3-іл)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), розсолом (100мл), сушили над  $MgSO_4$ , 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-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрилу, сполуки формули (G) у вигляді прозорого безбарвного масла. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 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-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил, 4-бензилокси-3-[(4-N-(2-

етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

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

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

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

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

4-бензилокси-3-[(4-N-(1,3-



етоксикарбонілциклопроп-1-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(N-етил-N-(2-етоксикарбонілпнорборнан-2-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(N-етил-N-(3-етоксикарбонілпнорборнан-2-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(N-етил-N-(1,3-діетоксикарбонілциклобут-1-іл)аміно)-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
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-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-етенілциклогекс-2-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілциклогекс-1-іл)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-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопроп-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбонілциклопент-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3 2 1]окт-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2 2 2]окт-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2 2 2]окт-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклобут-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2 2 1]гепт-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2 2 1]гепт-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,  
4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-іл)окси-6,3,5-трифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил

**ОДЕРЖАННЯ 5**  
Сполуки формули (J)  
А До речину 4-бензилокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)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 охолоджували до температури довілля 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 KOH (100мл), розсолем (100мл), сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 4-бензилокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил у вигляді твердої піни. ЯМР ( $CDCl_3$ ) 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-метилімідазолін-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-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-бензилокси-3-[(4-(7-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

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

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

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

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

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

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

4-бензилокси-3-[(4-(N-метил-N-(2-етоксикарбонілциклогекс-1-іл)аміно)-6-(3-(1-

метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

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

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

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

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

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

4-бензилокси-3-[(4-(2-метоксикарбоніл-2-бензилоксициклогекс-3,5-діен-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-1-метил-2-етенілциклогекс-2-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

4-бензилокси-3-[(4-(9-метоксикарбонілфлуорен-9-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

4-бензилокси-3-[(4-(9-метоксикарбоніл-2-хлорфлуорен-9-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

4-бензилокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-3,4,5-трибензилоксициклогекс-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

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

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

4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[3 2 1]окт-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

4-бензилокси-3-[(4-(4-метоксикарбонілбіцикло[2 2 2]окт-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2 2 2]окт-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбонілбіцикло[2 2 1]гепт-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрил,

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

4-бензилокси-3-[(4-(3-метоксикарбоніладамант-1-іл)окси)-6-(3-(1-метилімідазолін-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-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензонітрилу (1,1 г, 1,6 ммоль) в абсолютному етанолі (30 мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  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 (40 мл) і нагрівали при кипінні із зворотним холодильником при одночасному слабкому барботуванні  $\text{NH}_3$  (газ) через суміш. Через 3 години суміш охолоджували до температури доквілля і концентрували у вакуумі. ВЕРХ очищення на колонці C18 Dynaмах з 20-80% ацетонітрилу у воді градієнтом з 0,1% трифтороцтової кислотою (ТФОК) давала сіплю трифтороцтової кислоти 4-підокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-етоксикарбонілциклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідину у вигляді білої твердої речовини. ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6/\text{ТФОК}$ ) 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, 6), 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-(3-  
етоксикарбонілдігідрізохінолін-2-іл)-6-(3-(1-

метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

4-гідрокси-3-[(4-(7-етоксикарбоніл-2-азабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-гідрокси-3-[(4-(1-метоксикарбоніл-2-гідроксициклобут-1-іл)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-іл)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-іл)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-етоксикарбоніліциклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідину (0,80г, 1,2 ммоль) в 25мл 6 норм, водної HCl перемішували при 60°C протягом 1 години. Потім його охолоджували до температури доквілля, розбавляли ацетонтрипом і трифтороцтовою кислотою та очищали ВЕРХ на колонці C18 Dунатах з 20-80% ацетонтрилу у воді градієнт з 0,1% трифтороцтової кислоти, одержуючи сіль трифтороцтової кислоти 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси] бензамідину у вигляді білої твердої речовини ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/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-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин у вигляді солі трифтороцтової кислоти ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 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-іл)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-іл)аміно)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

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

іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклогекс-4-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(1,2-дикарбоксициклопент-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклобут-3-іл)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-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксинорборнан-3-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
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-карбоксидигідроізохінолін-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-іл)-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-карбоксіазетидин-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксііазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксипролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(2-метоксикарбонілпролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(2-етоксикарбонілпролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(2-карбокси-4-гідроксипролідін-1-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(4-карбокси-5,5-диметилпіазолідин-3-іл)-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(2-карбокси-2-гідроксициклогекс-3,5-дієн-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,  
4-гідрокси-3-[(4-(1-карбокси-1-метил-2-етенілциклогекс-2-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпіридин-2-іл)окси]бензамідин,

2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(2-карбоксициклогекс-1-іл) ок-  
 си-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(9-карбоксифлуорен-9-іл)окси-  
 6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(9-карбокси-2-хлорфлуорен-9-  
 іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбокси-3,4,5-  
 тригідроксициклогекс-1-іл)окси-6-(3-(1-  
 метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпиридин-  
 2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклопроп-1-  
 іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклогепт-1-іл) ок-  
 си-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбоксициклопент-1-іл)-6-  
 (3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксибіцикло[3 2 1]окт-1-  
 іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксибіцикло[2 2 2]окт-1-  
 іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксибіцикло[2 2 2]окт-1-  
 іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(1-карбокси-2-  
 гідроксициклобут-1-іл)окси-6-(3-(1-  
 метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпиридин-  
 2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(3-карбоксибіцикло[2 2 1]гепт-  
 1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-  
 3,5-дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин,  
 4-гідрокси-3-[(4-(4-карбоксибіцикло[2 2 1]гепт-  
 1-іл)окси-6-(3-(1-метил)імідазолін-2-іл)фенокси-  
 3,5-дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин і 4-  
 гідрокси-3-[(4-(3-карбоксиадамант-1-іл)окси-6-(3-(1-  
 метил)імідазолін-2-іл)фенокси-3,5-дифторпиридин-  
 2-іл)окси]бензамідин

#### ПРИКЛАД 3

Даний приклад ілюструє одержання представ-  
 ницьких фармацевтичних композицій для перора-  
 льного 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-дифторпиридин-  
 2-іл)окси]бензамідин

#### А

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

Названі вище інгредієнти змішують та примі-  
 щують у желатинові капсули з твердою оболонкою  
 по 100мг в кожну, одна капсула становить прибли-  
 зно 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 стеара-  
 ту магнію об'єднують та гранулюють з використан-  
 ням води як гранулювальної рідини. Рецептuru  
 потім сушать, змішують з стеаратом магнію і фор-  
 мують у таблетки на підхожій таблетувальній ма-  
 шині

#### С

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

Сполуку винаходу розчиняють у пропіленглі-  
 колі, поліетилен-гліколі 400 та полісорбати 80. По-  
 тім при перемішуванні додають достатню кількість  
 води до 100 мл розчину, який фільтрують і упоко-  
 вують у флакони

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

Названі вище інгредієнти розплавляють, змі-  
 шують та наповнюють м'які еластичні капсули

#### Е

Інгредієнти	% ваг /ваг
Сполука винаходу	1,0%
Метил- або карбоксиметилцелю- лоза	2,0%
0,9% фізіологічний розчин	до 100мл
Сполуку винаходу розчиняють в целюло- зі/фізіологічному розчині, фільтрують та упоко- вують у флакони для застосування	

#### ПРИКЛАД 4

Цей приклад ілюструє одержання представни-  
 цької фармацевтичної композиції для парентера-  
 льного 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-дифторпиридин-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 пропіленглі-  
 колі, поліетилен-гліколі 400 та полісорбати 80. По-  
 тім при перемішуванні додають достатню кількість  
 0,9% фізіологічного розчину для одержання 100мл  
 розчину для внутрішньовенних ін'єкцій, який філь-  
 трують крізь 0,2μ, мембрану і упаковують за сте-  
 рильних умов

#### ПРИКЛАД 5

Цей приклад ілюструє одержання представни-  
 цької фармацевтичної композиції у формі супози-  
 торію, що містить сполуку винаходу або її фарма-  
 цевтичне прийнятну сіль, наприклад, 4-гідрокси-3-  
 [(4-(N-(2-етоксикарбоніл-піролідін-1-іл)аміно)-6-(3-  
 (1-мети-лімідазолін-2-іл)фенокси)-3,5-  
 дифторпиридин-2-іл)окси]бензамідин

Інгредієнти	% ваг /ваг
Сполука винаходу	1,0%
Поліетилентіколь 1000	74,5%
Поліетилентіколь 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 соль, 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 ви-находом	1,0%
Тонкоздрібнена лактоза	99,0%

Інгредієнти сплавляють, змішують та запаковують у розпорошувальний 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 соль, 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. Рецептуру потім упаковують у пульверизатор, обладнаний дозувальним нагнітачем

## ПРИКЛАД 8

Даний приклад ілюструє одержання представницької фармацевтичної композиції у формі аерозолі, що містить сполуку винаходу або її фармацевтичне прийнятну соль, наприклад, 4-гідрокси-3-[(4-(N-метил-N-(1-карбоксициклопент-1-іл)аміно)-6-(3-(1-метилімідазолін-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 пропеленті. 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 9920М<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>

Реагенти і розчини

Диметилсульфоксид (ДМСО) (вид Baker для

аналізу)

Буфер для аналізу

50мМ Трис-НСІ, 150мМ NaCl, 2,5мМ CaCl<sub>2</sub> і 0,1% поліетиленгліколю 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 Hepar Inc)

1 S2222 (Fxa аналіз) вихідний розчин 6 мМ в деіонізованій Н<sub>2</sub>О, зберігали при 4°C (робочий розчин (4X) 656мкМ в буфері для аналізу)

2 S2302 (Тромбіновий аналіз) вихідний розчин 10мМ в деіонізованій Н<sub>2</sub>О, зберігали при 4°C (робочий розчин (4X) 1200мкМ в буфері для аналізу)

3 S2288 (tPA аналіз) вихідний розчин 10мМ в деіонізованій Н<sub>2</sub>О, 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 CaCl<sub>2</sub>, 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<sub>m</sub> за умов даного аналізу. Аналіз проводили при температурі доквітля

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 випро-



уваних сполук (4X) серійним розведенням 10мМ вихідних розчинів за допомогою Biomek 1000 (або Multiprobe 204) в планшетах з 96 глибокими лунками у такий спосіб

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

(b) Проведення п'яти інших серійних розведень (1-3) 40мМ розчину (800мкл 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 0,64мкМ) 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 для 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  $IC_{50}$  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  $IC_{50}$  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  $IC_{50}$  (РТази) сполук відповідно до винаходу активність РТази виражено через тромбінову активність (mOD/хвил)

Матері сili

Ферменти

1 Фактор Ха людини (Haematologic Technologies Inc, Cat# HCVA-0110) робочий розчин 1,0мг/мл в 50% гліцерині, 2 мМ  $CaCl_2$ , 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 FIT 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-TH (American Diagnostics Inc, Cat# 238L, 50 мкмолів, який зберігався при кімнатній температурі) робочий розчин розчиняли 50 мкмолів в 10мл деіонізованої  $H_2O$

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

Буфер для аналізу 50мМ Трис-HCl, pH 7,5, 150мМ NaCl, 2,5мМ  $CaCl_2$ , 0,1% ПЕГ 6000 (BDH), 0,05% BSA (Sigma, Фр V, для радіоімунаналізу)

Для аналізу одного планшета готують такі робочі розчини

1 Комплекс протромбінази

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

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

(c) 5нМ 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 (pH 8,5) плюс 19,2мл буферу для аналізу

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

5 Випробовувані сполуки (сполуки винаходу)

Готували робочі розчини (5x) 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 1нМ 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) 5нМ 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 РТазу (20 уМ PCPS, 5нМ hFVa і 1нМ hFXa), 1,2мкМ фактора II 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 THEROmax мікропланшетному рідері Реакції проводили на 96-лункових мік-ротитрувальних планшетах

На першій стадії аналізу 10мкл розбавленої випробовуваної сполуки (5Х) або буферу додавали у планшети в двократній послідовності Потім 10мкл протромбіну (hFII) (5Х) 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 IC<sub>50</sub> 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, ір (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 тромбопластиновий час (aPTT) Хвостову вену канюлювали з метою введення випробовуваної сполуки (тобто сполук винаходу і стандартів) та введення тромбопластину Живіт розтинали 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 тромбопластину 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