



(10) **LT 4912 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4912** (51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/495
C07D239/24**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 061**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 06 12**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 12 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 04 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/28537**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 12 03**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 06 12**
- (30) Prioritetas: **205498, 1998 12 04, US**
- (72) Išradėjas:
D. David DAVEY, US
B. Gary PHILLIPS, US
- (73) Patent savininkas:
**BERLEX LABORATORIES, INC., 15049 San Pablo Avenue, P. O. Box 4099,
Richmond CA 94804-0099, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Arilo ir heterociklilo pakaitus turintys pirimidino dariniai kaip antikoagulantai

- (57) Referatas:
Šis išradimas yra skirtas arilo ir heterociklilo pakaitus turintiems pirimidino dariniams, pasirinktiems iš (I), (II) ir (III) formulių junginių, kuriuose Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 turi apibūdintas reikšmes. Šie junginiai yra naudingi kaip antikoagulantai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra skirtas arilo ir heterociklilo pakaitus turintiems pirimidino dariniams ir jų farmaciškai priimtinioms druskoms, kurie inhibuoja fermentą (Xa faktorių) ir todėl yra tinkami kaip antikoagulantai. Jis taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie dariniai arba jų farmaciškai priimtinos druskos, ir su jų panaudojimo būdais.

Išradimo kilmė

Xa faktorius yra panašius į tripsiną serino proteazių fermentų klasės narys. Xa ir Va faktorių vienas-su-vienu susijungimas su kalcio jonais ir fosfolipidais duoda protrombinazės kompleksą, kuris protrombiną paverčia trombinu. Trombinas, savo ruožtu, fibrinogeną paverčia fibrinu, kuris polimerizuojasi susidarant netirpiam fibrinui.

Koaguliacijos kaskadoje protrombinazės kompleksas yra vidinio (paviršiaus aktyvuoto) ir išorinio (kraujagyslių pažeidimo-audinių faktoriaus) kelių susikirtimo taškas (*Biochemistry* (1991), Vol.30, p. 10363; ir *Cell* (1988), Vol. 53, pp. 505-518). Koaguliacijos kaskados modelis vėliau buvo patobulintas, atradus audinių faktoriaus kelio inhibitoriaus (TFPI) veikimo būdą (*Seminars in Hematology* (1992), Vol. 29, pp. 159-161). TFPI yra cirkuliuojantis daugiadalinis serino proteazės inhibitorius, turintis tris Kunitz'o tipo dalis, kuris konkuruoja su Va faktoriumi dėl laisvo Xa faktoriaus. Susidaręs binarinis Xa faktoriaus ir TFPI kompleksas tampa veiksmingu VIIa faktoriaus ir audinių faktoriaus komplekso inhibitoriumi.

Koaguliacijos kaskadoje Xa faktorių gali aktyvuoti du skirtingi kompleksai – audinių faktoriaus-VIIa kompleksas "Xa protrūkio" kelyje ir IXa-VIIIa faktoriaus kompleksas (TENazė) "Xa palaikymo" kelyje. Pažeidus kraujo indą, "Xa protrūkio" kelias yra aktyvuojamas per audinių faktorių (TF). Koaguliacijos kaskados aktyvavimas vyksta, didinant Xa faktoriaus produkciją

“Xa palaikymo” keliu. Koaguliacijos kaskados slopinimas vyksta susidarant Xa faktoriaus-TFPI kompleksui, kuris ne tik pašalina Xa faktorių, bet ir inhibuoja tolimesnį faktoriaus susidarymą “Xa protrūkio” keliu. Tokiu būdu, natūraliai koaguliacijos kaskadą reguliuoja Xa faktorius.

Svarbiausias Xa faktoriaus inhibavimo privalumas prieš trombino inhibavimą, norint išvengti koaguliacijos, yra šis Xa faktoriaus pagrindinis vaidmuo, lyginant su daugeliu trombino funkcijų. Trombinas ne tik katalizuoja fibrinogeno virsmą į fibriną, VIII faktoriaus virsmą į VIIIa, V faktoriaus virsmą į Va ir XI faktoriaus virsmą į XIa, bet taip pat aktyvuoja trombocitus, yra monocitų chemotaktinis faktorius ir mitogenas limfocitams ir lygiųjų raumenų ląstelėms. Trombinas, kai jis prisijungia prie trombomodulino, aktyvuoja proteiną C – Va ir VIIIa faktorių antikoaguliantinį inaktyvatorių *in vivo*. Cirkuliacijoje trombiną greitai inaktyvuoja antitrombinas III (ATIII) ir heparino kofaktorius II (HCII) reakcijoje, kurią katalizuoja heparinas arba kiti susiję su proteoglikanais glikozaminoglikanai, o audiniuose trombiną inaktyvuoja proteazė – neksinas. Trombinas vykdo savo daugelio ląstelių aktyvacijos funkcijas per unikalią “priřšto ligando” trombino receptorių (*Cell* (1991), Vol. 64, p. 1057), kuris reikalauja tos pačios anijono suriřimo vietos ir aktyviosios vietos, naudojamų suriřant ir atskeliant fibrinogeną ir prijungiant trombomoduliną bei aktyvuojant proteiną C. Taigi, trombinui suriřti *in vivo* konkuruoja įvairi molekulinė taikinių grupė, ir tolimesni proteolitiniai virsmai turės labai skirtingas fiziologines pasekmes, priklausomai nuo to, kurį ląstelių tipą ir kurį receptorių, moduliatorių, substratą arba inhibitorių suriřa trombinas.

Publikuoti duomenys apie baltymus antistatiną ir erkės antikoaguliantinį peptidą (TAP) rodo, kad Xa faktoriaus inhibitoriai yra efektyvūs antikoagulantai (*Thrombosis and Haemostasis* (1992), Vol. 67, pp. 371-376; ir *Science* (1990), Vol. 248, pp. 593-596).

Xa faktoriaus aktyvioji vieta gali būti blokuojama arba mechanizmu paremtu inhibitoriumi, arba stipriai susiriřančiu inhibitoriumi (stipriai susiriřantis inhibitorius skiriasi nuo mechanizmu paremto inhibitoriaus pagal kovalentinio ryřio nebuvimą tarp fermento ir inhibitoriaus). Yra žinomi du mechanizmu paremtų inhibitorių tipai (grįžtamas ir negrįžtamas), kurie skiriasi fermento-inhibitoriaus ryřio hidrolizės lengvumu (*Thrombosis Res.* (1992), Vol. 67, pp. 221-231; ir *Trends Pharmacol. Sci.* (1987), Vol. 8, pp. 303-307).

Stipraus ryšio inhibitorių pavyzdžiais yra eilė guanidinių junginių (*Thrombosis Res.* (1980), Vol. 19, pp. 339-349). Taip pat buvo parodyta, kad arilsulfonil-arginin-piperidinkarboksirūgšties dariniai yra trombino stipraus ryšio tipo inhibitoriai (*Biochem.* (1984), Vol. 23, pp. 85-90), o taip pat ir eilė arilamidino grupę turinčių junginių, įskaitant 3-amidinofenilarilo darinius (*Thrombosis Res.* (1983), Vol. 29, pp. 635-642) ir bis(amidino)benzilcikloketonus (*Thrombosis Res.* (1980), Vol. 17, pp. 545-548). Tačiau šie junginiai turi blogą selektyvumą faktoriui Xa.

Giminingi patentai ir paraiškos

Europos publikuotoje patentinėje paraiškoje 0540051 (Nagahara *et al.*) aprašyti aromatiniai amidino dariniai. Pareiškama, kad šie dariniai gali turėti stiprų antikoaguliantinį efektą per grįžtamąjį Xa faktoriaus inhibavimą.

Pharmazie (1977), Vol. 32, No.3, pp. 141-145 aprašyta α,α' -bis(amidinobenziliden)cikloalkanonų ir α,α' -bis(amidinobenzil)cikloalkanonų sintezė. Teigiama, kad šie junginiai yra serino proteazės inhibitoriai.

U.S. patente No. 5,451,700 (Morissey *et al.*) aprašyti amidino junginiai. Pareiškama, kad šie junginiai yra tinkami kaip selektyvūs LTB₄ receptoriaus antagonistai.

U.S. patente No. 5,612,363 (Mohan *et al.*) aprašyti N,N-di(aril)ciklinio karbamido dariniai. Pareiškama, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl jie yra tinkami kaip antikoaguliantai.

U.S. patente No. 5,633,381 (Dallas *et al.*) aprašyti pakaitus turinčių bis(fenilmetilen)cikloketonų (Z,Z), (Z,E) ir (E,Z) izomerai. Parodoma, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl jie yra tinkami kaip antikoaguliantai.

PCT publikuotoje patentinėje paraiškoje WO/96/28427 (Buckman *et al.*) aprašomi benzamidino dariniai. Pareiškama, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl jie yra tinkami kaip antikoaguliantai.

PCT publikuotoje patentinėje paraiškoje WO/97/21437 (Arnaiz *et al.*) aprašomi naftilo pakaitus turintys benzimidazolo dariniai. Pareiškama, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl jie yra tinkami kaip antikoaguliantai.

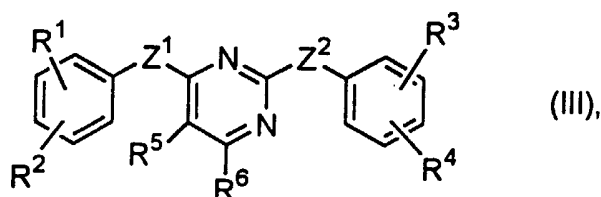
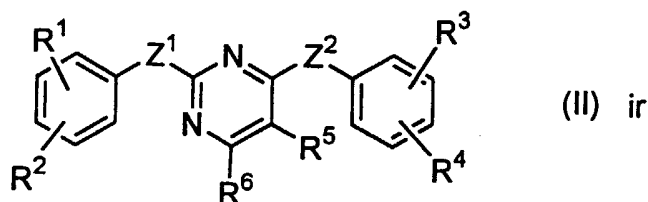
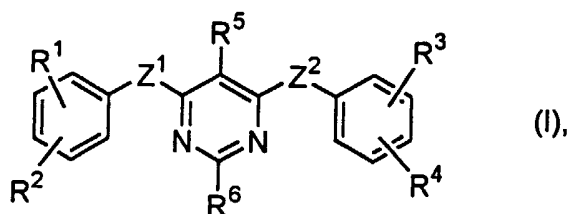
PCT publikuotoje patentinėje paraiškoje WO/97/29067 (Kochanny *et al.*) aprašomi benzamidino dariniai, kurie pakaitais turi aminorūgščių ir hidroksirūgščių darinius.. Pareiškama, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl jie yra tinkami kaip antikoagulantai.

Aukščiau duotos nuorodos, publikuotos patentinės paraiškos ir U.S. patentai yra pridedami pilnumoje kaip literatūros šaltiniai.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra skirtas junginiams arba jų farmaciškai priimtinioms druskoms, kurie inhibuoja žmogaus Xa faktorių ir todėl yra naudingi kaip farmakologiniai agentai ligų, kurioms būdingas trombozinis aktyvumas, gydymui.

Taigi, vienu aspektu, šiame išradime yra pateikiami junginiai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš tokių formulių:



kuriose:

Z¹ yra -O-, -N(R⁷)-, -CH₂O- arba -S(O)_n- (kur n yra 0-2);

Z² yra -O-, -N(R⁷)-, -CH₂O- arba -S(O)_n- (kur n yra 0-2);

R¹ ir R⁴, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, nitrogrupė, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)R⁸, -N(R⁷)R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁷ arba -N(H)S(O)₂R⁹;

- R^2 yra $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$,
 $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$;
- R^3 yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė,
 ureidogrupė, guanidinogrupė, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$,
 $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$,
 $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-
 tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-
 imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolinilas
 (kuriame gali būti alkilo pakaitas);
- kiekvienas R^5 nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas,
 halogenalkilas, nitrogrupė, aralkoksigrupė, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$,
 $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$,
 $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$,
 $-N(R^7)S(O)_2R^9$ arba $-N(R^7)C(O)N(R^7)-CH_2C(O)N(R^7)R^8$;
- kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas,
 alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė,
 aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė,
 karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas,
 monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio
 arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas,
 hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė,
 dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė,
 alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba
 dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių
 kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė,
 aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė,
 nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas,
 monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba
 heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip
 halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė,
 aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė,
 nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas,
 monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), ir

kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra alkileno arba alkilideno grandinė; kaip atskiri stereoizomerai arba jų mišinys; arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

Kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamos kompozicijos, tinkančios gydyti žmonėms, turintiems ligą, kuriai būdingas trombolitinis aktyvumas; į šias kompozicijas įeina aukščiau aprašyto šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos terapiškai efektyvus kiekis ir farmaciškai priimtina pagalbinė medžiaga.

Dar kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamas žmogaus, turinčio ligą, kuriai būdingas trombolitinis aktyvumas, gydymo būdas; šis būdas apima aukščiau aprašyto šio išradimo junginio terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam žmogui.

Dar kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamas žmogaus, turinčio ligą, kuri yra palengvinama inhibuojant Xa faktorių, gydymo būdas; šis būdas

apima aukščiau aprašyto šio išradimo junginio terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam žmogui.

Dar kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamas žmogaus X_a faktoriaus inhibavimo būdas *in vitro*, panaudojant šio išradimo junginį.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Apibrėžimai

Aprašyme ir pridedamoje apibrėžtyje, jeigu nenurodyta kitaip, toliau duodami terminai turi tokias reikšmes:

“Alkilas” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės angliavandenilio radikala, susidedantį vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, neturintį nesočiųjų ryšių, ir turintį nuo vieno iki šešių anglies atomų, kuris yra prijungtas prie likusios molekulės dalies viengubuoju ryšiu, pvz., metilą, etilą, n-propilą, 1-metiletilą (izo-propilą), n-butilą, n-pentilą, 1,1-dimetiletilą (t-butilą) ir panašius

“Alkoksigrupė” reiškia $-OR_a$ formulės radikala, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, 1-metiletoksi- (izo-propoksi-), n-butoksi-, n-pentoksi-, 1,1-dimetiletoksi- (t-butoksi-) ir panašias grupes.

“Alkoksikarbonilas” reiškia $-C(O)OR_a$ formulės radikala, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metoksikarbonilą, etoksikarbonilą, n-propoksikarbonilą, 1-metiletoksikarbonilą (izo-propoksikarbonilą), n-butoksikarbonilą, n-pentoksikarbonilą, 1,1-dimetiletoksikarbonilą (t-butoksikarbonilą) ir panašius.

“Alkanolis” reiškia R_a-OH formulės junginį, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metanolį, etanolį, n-propanolį ir t.t.

“Alkileno grandinė” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės divalentį radikala, susidedantį vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, neturintį nesočiųjų ryšių, ir turintį nuo vieno iki šešių anglies atomų, pvz., metileną, etileną, propileną, n-butileną ir panašius.

“Alkilideno grandinė” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės nesotų divalentį radikala, susidedantį vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, kuriame nesotusis ryšys yra tik kaip dvigubieji ryšiai, ir šis dvigubasis ryšys

gali būti tarp pirmojo grandinės anglies atomo ir likusios molekulės dalies, pvz. etilideną, propilideną, n-butilideną ir panašius.

“Arilas” reiškia fenilo arba naftilo radikalą.

“Aralkilas” reiškia $-R_aR_b$ formulės radikalą, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, kuriame kaip pakaitas yra R_b (aukščiau apibūdintas arilo radikalas), pvz. benzilą.

“Aralkoksigrupė” reiškia $-OR_c$ formulės radikalą, kuriame R_c yra aukščiau apibūdintas aralkilo radikalas, pvz., benziloksigrupę ir panašias.

“Amidinogrupė” reiškia $-C(NH)NH_2$ radikalą.

“Aminokarbonilas” reiškia $-C(O)NH_2$ radikalą.

“Dialkilaminogrupė” reiškia $-N(R_a)R_a$ formulės radikalą, kuriame kiekvienas iš R_a nepriklausomai vienas nuo kito yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., dimetilamino-, metiletilamino-, dietilamino-, dipropilamino-, etilpropilamino- ir panašias grupes.

“Dialkilaminokarbonilas” reiškia $-C(O)N(R_a)R_a$ formulės radikalą, kuriame kiekvienas iš R_a nepriklausomai vienas nuo kito yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., dimetilaminokarbonilą, metiletilaminokarbonilą, dietilaminokarbonilą, dipropilaminokarbonilą, etilpropilaminokarbonilą ir panašius.

“Halogenas” reiškia bromą, chlorą, jodą arba fluorą.

“Halogenalkilas” reiškia aukščiau apibūdintą alkilo radikalą, kuris kaip pakaitus turi vieną arba daugiau aukščiau apibūdintų halogeno radikalų, pvz. trifluormetilą, difluormetilą, trichlormetilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1-fluormetil-2-fluoretilą, 3-brom-2-fluorpropilą, 1-brommetil-2-brometilą ir panašius.

“Heterociklilas” reiškia stabilų 3-15-narį žiedinį radikalą, kuris susideda iš anglies atomų ir iš 1-5 heteroatomų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš azoto, fosforo, deguonies ir sieros. Šio išradimo tikslams heterociklilo radikalas nėra prijungtas prie (I), (II) ir (III) formulės junginio pirimidinilo liekanos per heteroatomą. Be to, šio išradimo tikslams heterociklilo radikalas gali būti monociklinė, biciklinė arba triciklinė žiedinė sistema, kurioje gali būti kondensuotų arba tiltelių sudarančių žiedinių sistemų, o azoto, fosforo, anglies arba sieros atomai heterocikliniame radikale gali būti oksiduoti iki įvairių oksidacijos būsenų. Be to, azoto atomas heterociklilo radikale gali būti kvaternizuotas; ir heterociklilo radikalas gali būti dalinai arba pilnai sotus arba

aromatinis. Tokių heterociklilo radikalų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, azetidinilas, akridinilas, benzodioksolilas, benzodioksanilas, benzofuranilas, karbazolilas, cinolinilas, dioksolanilas, indolizinilas, naftiridinilas, perhidroazepinilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksazinilas, ftalazinilas, pteridinilas, purinilas, chinazolinilas, chinoksalinilas, chinolinilas, izochinolinilas, tetrazolilas, tetrahydroizochinolilas, piperidinilas, piperazinilas, 2-oksopiperazinilas, 2-oksopiperidinilas, 2-oksopirolidinilas, 2-oksoazepinilas, azepinilas, pirolilas, 4-piperidonilas, pirolidinilas, pirazolilas, pirazolidinilas, imidazolilas, imidazolinilas, imidazolidinilas, dihidropiridinilas, tetrahidropiridinilas, piridinilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, oksazolilas, oksazolinilas, oksazolidinilas, triazolilas, indanilas, izoksazolilas, izoksazolidinilas, morfolinilas, tiazolilas, tiazolinilas, tiazolidinilas, izotiazolilas, chinuklidinilas, izotiazolidinilas, indolilas, izoindolilas, indolinilas, izoindolinilas, oktahidroindolilas, oktahidroizoindolilas, chinolilas, izochinolilas, dekahidroizochinolilas, benzimidazolilas, tiadiazolilas, benzopiranilas, benzotiazolilas, benzoksazolilas, furilas, tetrahidrofurilas, tetrahidropiranilas, tienilas, benzotienilas, tiamorfolinilas, tiamorfolinilo sulfoksidas, tiamorfolinilo sulfonas, dioksafosfolanilas ir oksadiazolilas.

“Heterociklilalkilas” reiškia $-R_a-R_d$ formulės radikalą, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, o R_d yra aukščiau apibūdintas heterociklilo radikalas, pavyzdžiui, (4-metilpiperazin-1-il)metilą, (morfolin-4-il)metilą, 2-(oksazolin-2-il)etilą ir panašius.

“(1,2)-Imidazolilas” reiškia imidazolilo radikalą, prijungtą arba prie 1-, arba prie 2-padėties.

“(1,2)-Imidazolinilas” reiškia 4,5-dihidroimidazolilo radikalą, prijungtą arba prie 1-, arba prie 2-padėties.

“Monoalkilaminogrupė” reiškia $-NHR_a$ formulės radikalą, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metilaminogrupę, etilaminogrupę, propilaminogrupę ir panašias.

“Monoalkilaminokarbonilas” reiškia $-C(O)NHR_a$ formulės radikalą, kuriame R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metilaminokarbonilą, etilaminokarbonilą, propilaminokarbonilą ir panašius.

“(1,2)-Tetrahidropirimidinilas” reiškia tetrahidropirimidinilo radikalą, prijungtą arba prie 1-, arba prie 2-padėties.

“Galimas” arba “esant reikalui” reiškia, kad po to aprašytas atsitikimas arba aplinkybės gali įvykti arba gali ir neįvykti, ir kad aprašymas apima atvejus, kur minėtas atsitikimas arba aplinkybės įvyksta, ir atvejus, kai jie neįvyksta. Pavyzdžiui, “arilas, galintis turėti pakaitų” reiškia, kad šiame arilo radikale gali būti, arba gali ir nebūti pakaitų, ir kad aprašymas apima ir turinčius pakaitų arilo radikalus, ir neturinčius pakaitų arilo radikalus.

“Farmaciškai priimtina druska” apima adityvines druskas su rūgštimis ir su bazėmis.

“Farmaciškai priimtina adityvinė druska su rūgštimi” reiškia tokias druskas, kurios išlaiko laisvų bazių biologinį veiksmingumą ir savybes, ir kurios nėra fiziškai arba kitaip nepageidautinos ir kurios yra sudarytos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidrochlorido rūgštis, hidrobromido rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, fosfato rūgštis ir panašios, ir su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto rūgštis, trifluoracto rūgštis, propiono rūgštis, glikolio rūgštis, piruvo rūgštis, oksalo rūgštis, maleino rūgštis, malono rūgštis, gintaro rūgštis, fumaro rūgštis, vyno rūgštis, citrinų rūgštis, benzenkarboksirūgštis, cinamono rūgštis, migdolų rūgštis, metansulfonrūgštis, etansulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis, salicilo rūgštis, ir panašiomis.

“Farmaciškai priimtina adityvinė druska su baze” reiškia tokias druskas, kurios išlaiko laisvų rūgščių biologinį veiksmingumą ir savybes, ir kurios nėra fiziškai arba kitaip nepageidautinos. Šios druskos yra pagaminamos prijungiant neorganinę bazę arba organinę bazę prie laisvos rūgšties. Druskos sudarytos su neorganinėmis bazėmis apima, bet jomis neapsiriboja, natrio, kalio, ličio, amonio, kalcio, magnio, geležies, cinko, vario, mangano, aliuminio druskos ir panašios. Tinkamiausios neorganinės druskos yra amonio, natrio, kalio, kalcio ir magnio druskos. Druskos sudarytos su organinėmis bazėmis apima, bet jomis neapsiriboja, pirminių, antrinių ir tretinių aminų, pakaitus turinčių aminų, įskaitant gamtinius pakaitus turinčius aminos, ciklinių aminų, bazinių jonitinių dervų druskas, tokias kaip izopropilamino, trimetilamino, dietilamino, trietilamino, tripropilamino, etanolamino, 2-dimetilaminoetanolio, 2-dietilaminoetanolio, dicikloheksilamino, lizino, arginino, histidino, kofeino, prokaino, hidrabamino, cholino, betaino, etilendiamino, gliukozamino, metilgliukamino, teobromino, purinų, piperazino, piperidino, N-etilpiperidino, poliamininių dervų ir pan. druskas. Ypatingai tinkamos organinės bazės yra

izopropilaminas, dietilaminas, etanolaminas, trimetilaminas, dicikloheksilaminas, cholinai ir kofeinas.

„Terapiškai efektyvus kiekis“ reiškia šio išradimo junginio kiekį, kurio, kai jį gauna gydymo reikalingas žmogus, pakanka toliau apibūdintam ligų, kurioms būdingas trombozinis aktyvumas, išgydymui pasiekti. Šio išradimo junginio kiekis, kuris sudaro „terapiškai efektyvų kiekį“, keisis priklausomai nuo junginio, ligos ir jos sunkumo laipsnio ir gydomo žmogaus amžiaus, bet jį paprastu būdu gali nustatyti eilinis specialistas, atsižvelgdamas į savo žinias ir į šį išradimą.

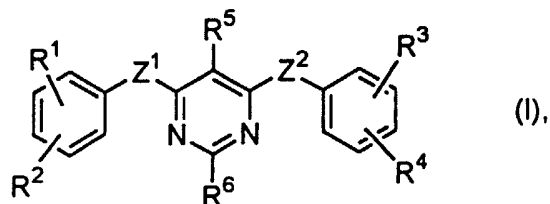
Čia naudojamas terminas „gydymas“ apima žmogaus ligos gydymą, kai ligai yra būdingas trombozinis aktyvumas, ir jis apima:

- (i) apsisaugojimą nuo ligos atsiradimo žmoguje, ypač tuo atveju, kai žmogus turi polinkį į šią ligą, bet jam ši liga dar nėra diagnozuota;
- (ii) ligos inhibavimą, t.y. jos vystymosi sustabdymą; arba
- (iii) ligos palengvinimą, t.y. ligos regresijos sukėlimą.

Kiekvienos iš čia aprašytų reakcijų išeiga yra išreikšta procentais nuo teorinės išeigos.

Šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos savo struktūroje gali turėti asimetrinių anglies atomų, oksidintų sieros atomų arba kvaternizuotų azoto atomų. Todėl išradimo junginiai ir jų farmaciškai priimtinos druskos gali egzistuoti kaip atskiri stereoizomerai, kaip racematai ir kaip enantiomerų ir diastereomerų mišiniai. Šie junginiai taip pat gali egzistuoti kaip geometriniai izomerai. Laikoma, kad šis išradimas apima visus tokius atskirus stereoizomerus, racematus ir jų mišinius bei geometrinius izomerus.

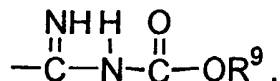
Čia naudojama nomenklatūra yra I.U.P.A.C. sistemos modifikuota forma, kurioje šio išradimo junginiai yra vadinami benzamidino pirimidino dariniais. Pavyzdžiui, šio išradimo junginys, pasirinktas iš formulės (I):



kurioje ir Z^1 , ir Z^2 yra -O-, R^1 yra hidroksilas, R^2 yra amidinogrupė, R^3 yra dimetilaminokarbonilas, R^4 yra vandenilis, R^5 yra vandenilis, o R^6 yra 4-

metilfenilas, čia yra pavadintas 4-hidroksi-3-[[6-(3-dimetilaminokarbonil)-fenoksi]-2-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]oksi]benzamidinu.

Šio išradimo tikslams skliausteliai yra naudojami pagrindinio pakaito atomo pakaitams pažymėti. Pavyzdžiui, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$ reiškia pakaitą, kurio formulė:



Panaudojimo galimybės ir vartojimo būdai

A. Panaudojimo galimybės

Šio išradimo junginiai yra serino proteazės (Xa faktoriaus) inhibitoriai ir todėl yra tinkami naudoti esant ligoms, kurioms yra būdingas Xa faktoriaus vaidmeniu koaguliacijos kaskadoje paremtas trombozinis aktyvumas (žr. aukščiau pateiktą "Išradimo kilmę"). Svarbiausia šių junginių indikacija yra ilgalaikės rizikos po miokardo infarkto profilaktika. Kitos indikacijos yra giluminių venų trombozės (DVT) po ortopedinės chirurgijos profilaktika arba atrinktų pacientų po trumpalaikio išeminio priepuolio profilaktika. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami indikacijoms, kurioms šiuo metu yra naudojamas kumadinas, tokioms kaip DVT arba kiti chirurginės intervencijos tipai, kaip antai vainikinės arterijos šunto implantavimas ir poodinė transluminalinė vainikinė angioplastika. Junginiai taip pat yra tinkami trombozinių komplikacijų, susijusių su ūmia promielocitine leukemija, diabetu, dauginėmis mielomomis, su septiniu šoku susijusia išsivysčiusia intravaskuline koaguliacija, su žaibine purpura susijusia infekcija, suaugusių kvėpavimo patologijos sindromu, nepastovia angina, bei trombozinių komplikacijų, susijusių su aortos vožtuvo arba vaskuliniais protezais, gydymui. Šie junginiai taip pat yra tinkami trombozinių susirgimų, ypač pacientams, kurie turi didelę tokių susirgimų atsiradimo riziką, profilaktikai.

Be to, šio išradimo junginiai yra tinkami kaip *in vitro* ir *in vivo* diagnostiniai reagentai selektyviam Xa faktoriaus inhibavimui, neinhibuojant kitų koaguliacijos kaskados komponentų.

B. Testavimas

Pagrindiniai biotestai, naudojami šio išradimo junginių inhibiciniam poveikiui į Xa faktorių pademonstruoti, yra paprasti chromogeniniai testai, apimantys tik serino proteazę, šio išradimo testuojamąjį junginį, substratą ir buferį (žr., pvz. *Thrombosis Res.* (1979), Vol. 16, pp. 245-254). Pavyzdžiui, pagrindiniame teste gali būti naudojamos keturios audinių žmogaus serino proteazės – laisvas Xa faktorius, protrombinazė, trombinas (IIa) ir audinių plazminogeno aktyvatorius (tPA). tPA testas buvo sėkmingai panaudotas anksčiau, parodant nepageidaujamus fibrinolitinio proceso inhibavimo šalutinius efektus (žr. pvz., *J. Med. Chem.* (1993), Vol. 36, pp. 314-319).

Kitas biotestas, naudojamas šio išradimo junginių tinkamumo Xa faktoriaus inhibavimui pademonstruoti, rodo šių junginių veiksmingumą prieš laisvą Xa faktorių citrato turinčioje plazmoje. Pavyzdžiui, šio išradimo junginių antikoaguliantinis efektyvumas gali būti nustatomas naudojant arba protrombino laiką (PT), arba aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (aPTT), o junginių selektyvumas yra tikrinamas pagal trombino krešulio susidarymo laiko (TCT) testą. K_i gautos iš pagrindinio fermentinio testo, koreliacija su K_i gautos laisvam Xa faktoriui citrato turinčioje plazmoje, padės atrinkti junginius, kurie sąveikauja su kitais plazmos komponentais arba kuriuos inaktyvuoja kiti plazmos komponentai. K_i koreliacija su PT pailgėjimu yra reikalinga pademonstravimui *in vitro*, kad laisvo Xa faktoriaus inhibavimo gebos testas gali būti perkeliamas į veiksmingumą klinikiname koaguliacijos teste. Be to, PT pailgėjimas citrato turinčios plazmos teste gali būti naudojamas matuoti poveikio trukmei paskesniuose farmakodinaminiuose tyrimuose.

Daugiau informacijos apie testus, skirtus šio išradimo junginių aktyvumui pademonstruoti, galima rasti R. Lottenberg *et al.*, *Methods in Enzymology* (1981), Vol. 80, pp. 341-361 ir H. Ohno *et al.*, *Thrombosis Research* (1980), Vol. 19, pp. 579-588.

C. Bendrieji vartojimo būdai

Šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos grynoje formoje arba atitinkamose farmacinėse kompozicijose gali būti vartojami bet koku priimtiniu būdu arba su agentais, tarnaujančiais panašioms tikslams. Taigi, vartojimas gali būti, pavyzdžiui, peroralinis, per nosį, parenterinis,

vietinis, transderminis arba rektalinis, kietos, pusiau kietos, liofilizuotų miltelių arba skystos dozautos formos, tokios kaip, pavyzdžiui, tabletės, žvakutės, piliulės, minkštos elastinės ir kietos želatininės kapsulės, milteliai, tirpalai, suspensijos arba aerozoliai arba panašios, geriausia vienetinės dozautos formos, tinkančios paprastam tikslų dozių įvedimui, pavidalu. Į kompozicijas įeis įprastas farmacinis nešiklis arba pagalbinė medžiaga ir šio išradimo junginys kaip veiklusis agentas, ir, be to, gali įeiti kiti medicininiai agentai, farmaciniai agentai, nešikliai, adjuvantai ir t.t.

Paprastai, priklausomai nuo pageidaujamo vartojimo būdo, farmaciškai priimtinoje kompozicijoje bus nuo maždaug 1 masės % iki maždaug 99 masės % šio išradimo junginio(ių) arba jo farmaciškai priimtinos druskos ir nuo 99 masės % iki 1 masės % tinkamos farmacinės pagalbinės medžiagos. Geriau, kad kompozicijoje būtų nuo maždaug 5 masės % iki 75 masės % šio išradimo junginio(ių) arba jo farmaciškai priimtinos druskos, o likusią dalį sudarytų tinkamos farmacinės pagalbinės medžiagos.

Tinkamiausias vartojimo būdas yra peroralinis, naudojant įprastą dienos dozavimo režimą, kuris gali būti pritaikytas pagal gydomos ligos sunkumo laipsnį. Tokiam peroraliniam vartojimui farmaciškai priimtina kompozicija, kurioje yra šio išradimo junginio(ių) arba jo farmaciškai priimtinos druskos, yra gaunama pridėdant bet kokios iš normaliai naudojamų pagalbinių medžiagų, tokių kaip, pavyzdžiui, farmacinės grynumo klasės manitolis, laktozė, krakmolai, paželatinintas krakmolai, magnio stearatas, natrio sacharinas, talkas, celiuliozės eteriniai dariniai, gliukozė, želatina, sacharozė, citratas, propilgalatas ir panašios. Tokioms kompozicijoms suteikiama tirpalų, suspensijų, tablečių, piliulių, kapsulių, miltelių, prailginto išsiskyrimo vaisto forma ir panašios.

Geriau, kad tokios kompozicijos turėtų kapsulės arba tabletės formą ir todėl taip pat turėtų skiediklį, tokį kaip laktozė, sacharozė, dikalcio fosfatas ir panašius; dezintegrantą, tokį kaip natrio kroskarmeliozė arba jos dariniai; tepalą, tokį kaip magnio stearatas ir panašius; ir rišiklį, tokį kaip krakmolai, gumiarabikas, polivinilpirolidonas, želatina, celiuliozės eteriniai dariniai ir panašius.

Šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos taip pat gali būti įkomponuotos į žvakutes, naudojant, pavyzdžiui, nuo maždaug 0,5 %

iki maždaug 50 % veikliojo ingrediento, įdėto į nešiklį, kuris organizme lėtai ištirpsta, pvz. į polioksietilenglikolius ir polietilenglikolius (PEG), pvz. PEG 1000 (96 %) ir PEG 4000 (4 %).

Skystos farmaciškai vartojamos kompozicijos gali būti pagaminamos, pavyzdžiui, ištirpinant, disperguojant ir t.t. šio išradimo junginį(-ius) (nuo maždaug 0,5 % iki maždaug 20 %) arba jo farmaciškai priimtina druską ir galimus farmacinius adjuvantus nešiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, vanduo, fiziologinis druskos tirpalas, vandeninė dekstrozė, glicerolis, etanolis ir pan., tokiu būdu gaunant tirpalą arba suspensiją.

Jeigu norima, šio išradimo farmacinėse kompozicijose taip pat gali būti nedideli kiekiai pagalbinių medžiagų, tokių kaip drėkinantys arba emulguojantys agentai, pH buferinimo agentai, antioksidantai ir panašios, kaip antai citrinos rūgštis, sorbitano monolaurato, trietanolamino oleato, butilinto hidroksitolueno ir t.t.

Tokių dozuotų formų pagaminimo dabartiniai metodai šios srities specialistams yra žinomi arba bus aiškūs; žr., pavyzdžiui, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). Skiriama kompozicija bet kuriuo atveju turės šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos efektyvų kiekį, reikalingą ligos būklės palengvinimui, inhibuojant Xa faktorių pagal šiame išradime duodamus patarimus.

Skiriamas šio išradimo junginių arba jų farmaciškai priimtinių druskų terapiškai efektyvus kiekis keisis priklausomai nuo įvairių faktorių, įskaitant konkretaus naudojamo junginio aktyvumą; junginio metabolinį stabilumą ir veikimo trukmę; paciento amžių, kūno masę, bendrą sveikatos stovį, lytį ir vartojamą maistą; vartojimo būdą ir laiką; ekskrecijos greitį; vaistų derinį; konkrečios ligos sunkumo laipsnį; ir gydomą šeimininką. Bendru atveju terapiškai efektyvi dienos dozė yra nuo maždaug 0,14 mg iki maždaug 14,3 mg šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos kilogramui kūno masės per dieną; geriau - nuo maždaug 0,7 mg iki maždaug 10 mg/kg kūno masės per dieną; o geriausia – nuo maždaug 1,4 mg iki maždaug 7,2 mg/kg kūno masės per dieną. Pavyzdžiui, 70 kg asmeniui dozė turėtų būti nuo maždaug 10 mg iki maždaug 1,0 g šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtini druskos per dieną, geriau - nuo maždaug 50 mg iki maždaug 700

mg per dieną; o geriausia – nuo maždaug 100 mg iki maždaug 500 mg per dieną.

Tinkamiausi įgyvendinimo variantai

Kaip aprašyta aukščiau duotoje "Išradimo santraukoje", iš šio išradimo junginių tinkamiausia junginių grupė yra tokie junginiai, kuriuose Z^1 yra $-O-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2); Z^2 yra $-O-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2); R^1 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas arba $-OR^7$; R^2 yra $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$; R^3 yra ureidogrupė, guanidinogrupė, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas) arba (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas); kiekvienas R^5 nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas; kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas,

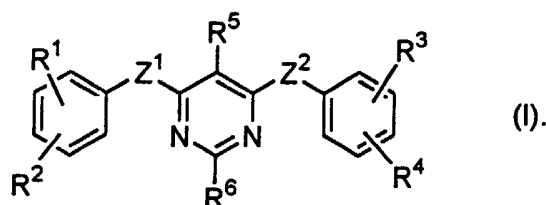
arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); ir kiekvienas R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

Iš šios junginių grupės tinkamiausia junginių pogrupė yra tokie junginiai, kuriuose Z^1 yra -O-; Z^2 yra -O-; R^1 yra vandenilis arba $-OR^7$; R^2 yra $-C(NH)NH_2$; R^3 yra (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas) arba (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas); R^4 yra vandenilis; kiekvienas R^5 yra vandenilis arba halogenas; ir kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė,

nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); ir kiekvienas R^7 yra nepriklausomai vandenilis arba alkilas.

Iš šios junginių pogrupės tinkamiausia junginių klasė yra tokie junginiai, kuriuose Z^1 yra -O-; Z^2 yra -O-; R^1 yra -OR⁷; R^2 yra -C(NH)NH₂; R^3 yra (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti metilo pakaitas) arba (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti metilo pakaitas); R^4 yra vandenilis; R^5 yra vandenilis; ir R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); ir R^7 yra vandenilis arba alkilas.

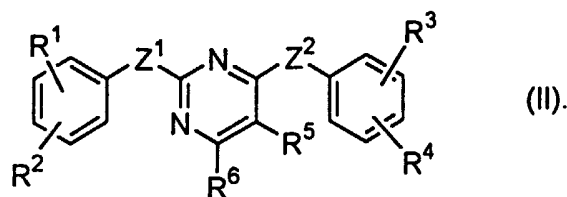
Iš šios junginių klasės tinkamiausia junginių poklasė yra tokie junginiai, kurie yra pasirinkti iš (I) formulės junginių:



Iš šios junginių poklasės tinkamiausi junginiai yra tie, kuriuose R^1 yra hidroksilas; R^3 yra 1-metilimidazolin-2-ilas; o R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

Iš šių tinkamiausių junginių pats tinkamiausias junginys yra 4-hidroksi-3-[[6-(3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi)-2-(fenil)pirimidin-4-il]oksi]benzamidas.

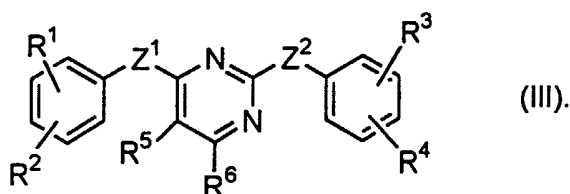
Iš aukščiau aprašytų junginių klasės kita tinkamiausia junginių poklasė yra tokie junginiai, kurie yra pasirinkti iš (II) formulės junginių:



Iš šios junginių poklasės tinkamiausi junginiai yra tie, kuriuose R^1 yra hidroksilas; R^3 yra 1-metilimidazolin-2-ilas; o R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

Iš šių tinkamiausių junginių pats tinkamiausias junginys yra 4-hidroksi-3-[[4-(3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi)-6-(fenil)pirimidin-2-il]oksi]benzamidas.

Iš aukščiau aprašytų junginių klasės kita tinkamiausia junginių poklasė yra tokie junginiai, kurie yra pasirinkti iš (III) formulės junginių:



Iš šios junginių poklasės tinkamiausi junginiai yra tie, kuriuose R^1 yra hidroksilas; R^3 yra 1-metilimidazolin-2-ilas; o R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

Iš šių tinkamiausių junginių pats tinkamiausias junginys yra 4-hidroksi-3-[[2-(3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi)-6-(fenil)pirimidin-4-il]oksi]benzamidas.

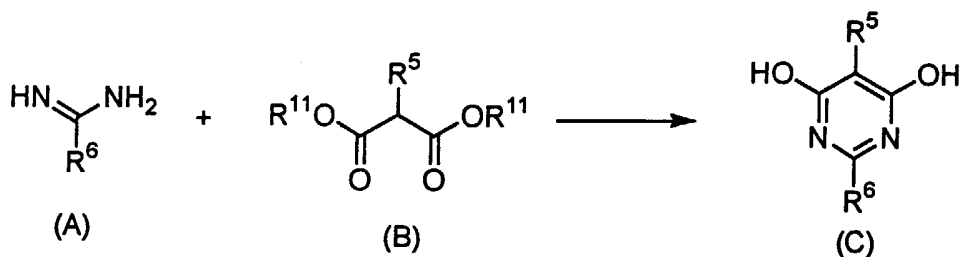
Šio išradimo junginių gavimas

Dėl patogumo šio išradimo junginių gavimo tolimesnis aprašymas yra skirtas šio išradimo junginių, kuriuose ir Z^1 , ir Z^2 yra -O-, o R^2 yra $-C(NH)NH_2$, gavimui. Tačiau reikėtų suprasti, kad panašūs sintezės procesai gali būti naudojami kitiems (I), (II) ir (III) formulių junginiams pagaminti. Taip pat reikėtų suprasti, kad tolimesniame aprašme pakaitų ir/arba kintamųjų (pvz., R^7 ir R^8) derinys pavaizduotose formulėse yra leidžiamas tik toks, jeigu toks derinys duoda stabilius junginius.

(C) formulės junginių gavimas

(C) formulės junginiai yra tarpiniai junginiai išradimo junginiams gauti ir yra pagaminami pagal žemiau parodytą 1 reakcijos schemą, kurioje R^5 ir R^6 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau "Išradimo santraukoje", o R^{11} yra alkilas arba aralkilas:

1 reakcijos schema

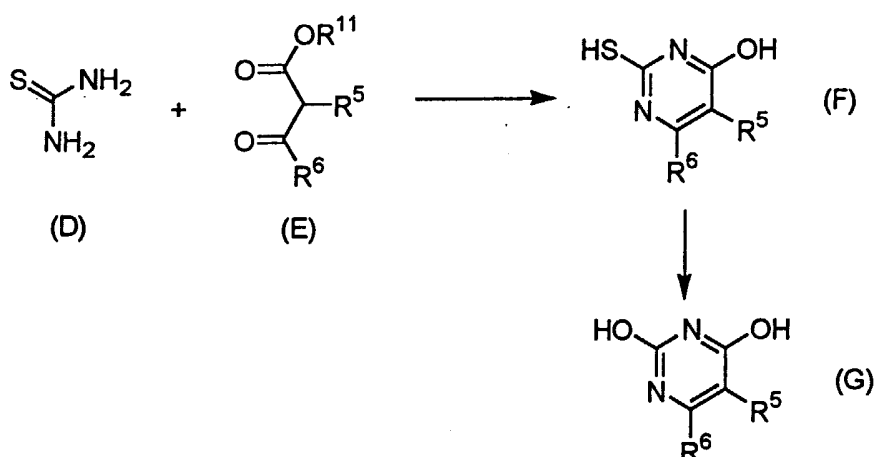


(A) ir (B) formulių junginiai yra gaunami iš prekybininkų arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju (C) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant alkanolį, geriausia etanolį, imant molinį perteklių šarminio metalo, geriausia natrio. Po to, kai metalas visiškai ištirpsta, į šį tirpalą kambario temperatūroje ekvimoliniais kiekiais pridedama (A) formulės junginio ir (B) formulės junginio. Gautas reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu apie 4-6 valandas, geriau apie 4 valandas. Tirpiklis nugarinamas, ir į reakcijos mišinį pridedama stiprios rūgšties, geriausia hidrochlorido rūgšties; susidaro nuosėdos, kurios nufiltruojamos, išdžiovinamos ir gaunamas (C) formulės junginys.

(G) formulės junginių gavimas

(G) formulės junginiai yra tarpiniai junginiai išradimo junginiams gauti ir yra pagaminami pagal žemiau parodytą 2 reakcijos schemą, kurioje R^5 ir R^6 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau "Išradimo santraukoje", o R^{11} yra alkilas arba aralkilas:

2 reakcijos schema

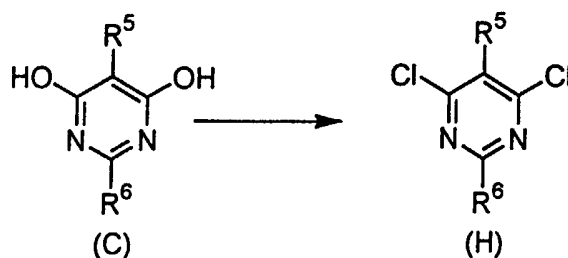
(D) ir (E) formulių junginiai yra gaunami iš prekybininkų arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju (G) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant alkanolį, geriausia etanolį, imant molinį perteklių šarminio metalo, geriausia natrio. Po to, kai metalas visiškai ištirpsta, į šį tirpalą kambario temperatūroje ekvimoliniais kiekiais pridedama (D) formulės junginio ir (E) formulės junginio. Gautas reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu apie 8-16 valandų, geriau apie 16 valandų. Tirpiklis nugarinamas ir liekana ištirpinama vandenyje. Į šį tirpalą pridedama stiprios rūgšties, geriausia hidrochlorido rūgšties, susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, išdžiovinamos ir gaunamas (G) formulės junginys.

(H) formulės junginių gavimas

(H) formulės junginiai yra tarpiniai junginiai išradimo junginiams gauti ir yra pagaminami pagal žemiau parodytą 3 reakcijos schemą, kurioje R^5 ir R^6 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau "Išradimo santraukoje":

3 reakcijos schema



(C) junginys yra pagaminamas čia aprašytais būdais.

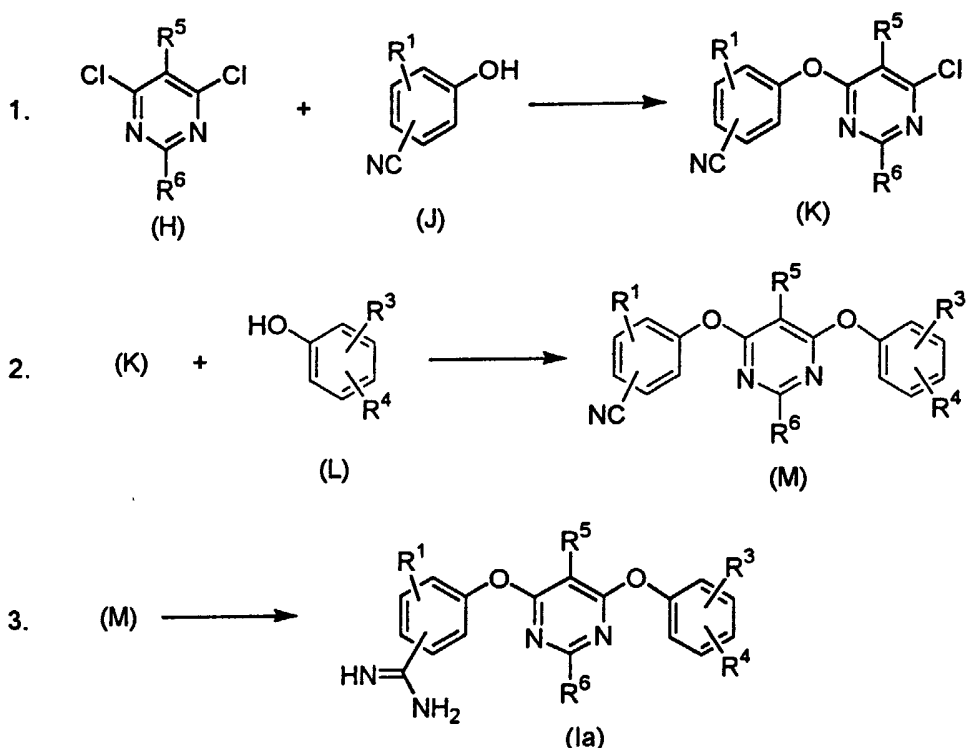
Bendru atveju (H) formulės junginiai yra pagaminami veikiant (C) formulės junginį nedideliu moliniu pertekliumi chlorinimo agento, geriausia fosforo oksichlorido, esant bazės, tokios kaip N,N-dietilanilinas. Gautas reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu maždaug 2-4 valandas, geriausia apie 3 valandas, po to į tirpalą pridedama ledo ir gaunamos nuosėdos, kurios surenkamos, ir išdžiovinus gaunamas (H) formulės junginys.

Panašiu būdu gali būti chlorinami (G) formulės junginiai, gaunant dichlor-pakeistus junginius.

(Ia) formulės junginių gavimas

(Ia) formulės junginiai yra šio išradimo junginiai, pasirinkti iš (I) formulės, ir yra pagaminami kaip parodyta žemiau duotoje 4 reakcijos scheme, kurioje R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau "Išradimo santraukoje". Prieš 1 stadiją, (H) formulės, (J) formulės ir (L) formulės junginiai, kurių R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 pakaituose yra papildoma reaktinga hidroksilo arba aminogrupė, gali būti veikiami atitinkama deguonį arba azotą blokuojančia grupe specialistams žinomais būdais, tokiais kaip aprašyti Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1981), John Wiley & Sons, New York. Tokie blokuoti pakaitai turėtų būti deblokuojami 3 stadijos reakcijos sąlygomis, gaunant norimus R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 pakaitus. Kitu atveju, (H) formulės, (J) formulės ir (L) formulės junginiai jau gali būti formoje su blokuotu deguonies arba azoto atomu ir gali būti deblokuojami specialistams žinomais būdais arba gali tapti deblokuotais 3 stadijos reakcijos sąlygomis, susidarant norimam pakaitui.

4 reakcijos schema



(H) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytais būdais. (J) formulės ir (L) formulės junginiai yra gaunami iš prekybininkų arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (Ia) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (H) formulės junginį aprotoninaime tirpiklyje, pavyzdžiui, acetonitrile, ekvimoliniu kiekiu (J) formulės junginio esant bazės, pavyzdžiui, cezio karbonato, nuo maždaug 20 °C iki 120 °C temperatūros, geriausia kambario temperatūroje, tokį laiką, kad jo pakaktų norimai reakcijai įvykti, kontroliuojant plonasluoksne chromatografija (TLC). Po to (K) formulės junginys yra išskiriamas iš reakcijos mišinio pagal standartines išskyrimo metodikas, tokias kaip ekstrakcija, tirpiklio nugarinimas vakuume ir sparčioji chromatografija.

Tada (K) formulės junginys yra veikiamas aprotoniniame tirpiklyje, pavyzdžiui, DMSO, ekvimoliniu kiekiu (L) formulės junginio, esant bazės, pavyzdžiui, cezio karbonato, maždaug nuo 20 °C iki 120 °C temperatūrų intervale, geriau maždaug 50 °C temperatūroje, tokį laiką, kad jo pakaktų norimai reakcijai pilnai įvykti, pavyzdžiui, maždaug 24 valandas. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir po to (M) formulės junginys yra išskiriamas iš reakcijos mišinio pagal standartines išskyrimo metodikas,

tokias kaip ekstrakcija, tirpiklio nugarinimas vakuume ir sparčioji chromatografija.

(M) formulės junginys ištirpinamas bevandeniame alkanolyje, geriausia etanolyje, po to į tirpalą pridedama bevandenės mineralinės rūgšties, geriausia HCl, per laiką, kurio reikia, kad tirpalas įsisotintų rūgštimi, palaikant maždaug $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reakcijos temperatūrą. Kai įsisotina, reakcijos indas sandariai uždaromas, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 12-24 valandas, geriausia apie 18 valandų. Tirpiklis nugarinamas vakuume, gauta liekana ištirpinama šviežiame bevandeniame alkanolyje, geriausia etanolyje, po to veikiama bevandeniu amoniaku (dujiniu) temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki maždaug $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros maždaug 1-48 valandas, geriausia maždaug $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje apie 2 valandas. Po to (Ia) formulės junginys yra išskiriamas iš reakcijos mišinio pagal standartines išskyrimo metodikas, pavyzdžiui, nugarinant tirpiklį vakuume ir gryninant didelio efektyvumo skysčių chromatografijos (HPLC) metodu. Šioje paskutinėje stadijoje (G) formulės junginiai, kuriuose bet kuris iš R^1 , R^3 , R^4 , R^5 arba R^6 pakaitų yra blokuoto deguonies arba azoto formoje, yra deblokuojami, gaunant (Ia) formulės junginius, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 arba R^6 yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau "Išradimo santraukoje".

Kitu atveju, vietoj aukščiau aprašytos liekanos veikimo amoniaku (dujiniu), gauta liekana gali būti veikiama NH_2OR^7 formulės junginiu, ir gaunamas atitinkamas (Ia) formulės junginys, kuriame R^2 yra $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$.

(Ia) formulės junginiai, kuriuose R^3 yra $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ arba $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$, yra gaunami iš atitinkamų ciano junginių panašiu būdu, kaip aprašyta aukščiau (M) formulės junginių atveju.

(Ia) formulės junginiai, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi alkoksikarbonilo grupę arba $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ grupę, kurioje R^7 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) gali

būti pagaminami iš atitinkamos aktyvuotos rūgšties, tokios kaip halogenanhidridas, panaudojant specialistams žinomas metodikas.

(Ia) formulės junginiai, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi aminokarbonilo grupę, monoalkilaminokarbonilo grupę, dialkilaminokarbonilo grupę, $-C(O)N(R^7)R^8$ grupę arba $-C(O)OR^7$ grupę (kuriose kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), taip pat gali būti hidrolizuojami rūgštinėmis sąlygomis, gaunant atitinkamus šio išradimo junginius, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi karboksi- arba $-C(O)OH$ grupę.

(Ia) formulės junginiai, kuriuose kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi karboksigrupę, alkoksikarbonilo grupę arba $-C(O)OR^7$ grupę, kurioje R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkiloksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), taip pat gali būti amidinami standartinėmis amidinimo sąlygomis, susidarant atitinkamiems (Ia) formulės junginiams, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi aminokarbonilo grupę, monoalkilaminokarbonilo grupę, dialkilaminokarbonilo grupę arba $-C(O)N(R^7)R^8$ grupę, kurioje R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas,

hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkiloksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

(Ia) formulės junginiai, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi nitrogrupę, taip pat gali būti redukuojami standartinėmis sąlygomis, gaunant atitinkamus (Ia) formulės junginius, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi aminogrupę, kurie taip pat gali būti veikiami atitinkamais alkilimo agentais arba acilimo agentais, gaunant atitinkamus (Ia) formulės junginius, kuriuose R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 arba R^9 turi monoalkilaminogrupę, dialkilaminogrupę, $-N(R^7)R^8$ grupę arba $-NR^7C(O)R^7$ grupę, kur kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba aralkilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

(Ia) formulės junginiai taip pat gali būti veikiami atitinkamu halogenanhidridu, geriausia chloranhidridu, arba atitinkamu rūgšties anhidridu arba ekvivalentu, gaunant šio išradimo junginius, kuriuose R^2 yra $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, kur R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

Kitu atveju, (Ia) formulės junginiai taip pat gali būti veikiami junginiu, kurio formulė Cl-C(O)-OR^9 arba jo funkcinis ekvivalentas, gaunant šio išradimo junginius, kuriuose R^2 yra $-\text{C(NH)N(H)C(O)OR}^9$, kur R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

Kitu atveju, (Ia) formulės junginiai taip pat gali būti veikiami junginiais, kurių formulė $\text{R}^9\text{-S(O)}_2\text{-imidazolas}$ (kurioje R^9 yra toks, kaip apibūdinta aukščiau "Išradimo santraukoje"), poliniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, kambario temperatūroje, gaunant šio išradimo junginius, kuriuose R^2 yra $-\text{C(NH)N(H)S(O)}_2\text{R}^9$, kur R^9 yra apibūdintas aukščiau "Išradimo santraukoje".

Kitu atveju, (Ia) formulės junginiai taip pat gali būti veikiami atitinkamai N-R^7 -pakeistu fenilkarbamatu poliniame tirpiklyje, geriausia metileno chloride, kambario temperatūroje maždaug 6-24 valandas, geriausia 12 valandų, gaunant šio išradimo junginius, kuriuose R^2 yra $-\text{C(NH)N(H)C(O)N(H)R}^7$, kur R^7 yra apibūdintas aukščiau "Išradimo santraukoje".

(Ia) formulės junginiai, kuriuose yra nesuoksidintas sieros atomas, gali būti oksidinami atitinkamu oksidavimo agentu, gaunant junginius, turinčius oksidintą sierą (t.y. $-\text{S(O)}_n-$, kur n yra 1 arba 2).

Panašiu būdu, kaip aukščiau aprašytos reakcijos, gali būti pagaminami (II) ir (III) formulės junginiai.

Visi šio išradimo junginiai, pagaminti kaip aprašyta aukščiau, kurie egzistuoja laisvos bazės arba rūgšties formoje, gali būti paverčiami jų farmaciškai priimtinais druskomis, veikiant atitinkama neorganine arba organine baze arba rūgštimi. Pagal aukščiau duotą aprašymą pagamintų junginių druskos gali būti paverstos jų laisvos bazės arba rūgšties forma panaudojant standartines metodikas.

Tolimesni būdingi paruošiamieji pavyzdžiai ir kiti pavyzdžiai yra duodami kaip orientyras išradimo praktikai ir nelaikoma, kad jie apriboja šio išradimo apimtį.

1 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

(C) formulės junginiai

A. Į etanolį (200 ml) pridedama natrio (7,9 g, 34 mmol). Kai ištirpsta, pridedama benzamidino hidroklorido (20,0 g, 0,128 mmol) ir dietilo malonato (20 ml, 132 mmol). Reakcijos mišinys šildomas 4 valandas ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Pridedama hidroklorido rūgštis, ir susidaro nuosėdos. Kieta medžiaga surenkama, ir išdžiovinus vakuuminėje krosnyje gaunama 10,8 g (45 %) 2-fenil-4,6-dihidroksipirimidino.

B. Panašiu būdu buvo pagaminti šie (C) formulės junginiai:

2-(4-metilfenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(3-chlorfenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(4-fenilfenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(4-(benziloksi)fenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(4-metoksilfenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(4-(dimetilamino)fenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(4-(aminokarbonil)fenil)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(1-etilpiperidin-4-il)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(piridin-2-il)-4,6-dihidroksipirimidinas;
2-(imidazolin-2-il)-4,6-dihidroksipirimidinas; ir
2-(piperidin-1-il)metil-4,6-dihidroksipirimidinas.

D. Panašiu į aukščiau aprašytą būdu gali būti pagaminti kiti (C) formulės junginiai.

2 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS**(G) formulės junginiai**

A. Į etanolį (100 ml) pridedama natrio (3,3 g, 14 mmol). Kai ištirpsta, pridedama tiokarbamido (10,7 g, 14 mmol) ir etilbenzoilacetato (24 ml, 14 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas 16 valandų ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Pridedama vandens liekanai ištirpinti, pridedama hidrochlorido rūgšties, ir susidaro nuosėdos. Kieta medžiaga surenkama, ir išdžiovinus vakuuminėje krosnyje gaunama 16 g (56 %) 2-merkpto-4-hidroksi-6-fenilpirimidino.

B. Pagaminama 2-merkpto-4-hidroksi-6-fenilpirimidino (8,6 g, 42 mmol) ir chloracto rūgšties (8,5 g, 90 mmol) suspensija vandenyje (100 ml). Pavirinus mišinį su grįžtamu šaldytuvu 24 valandas, pridedama hidrochlorido rūgšties ir nuosėdos nufiltruojamos. Išdžiovinus kietą medžiagą vakuuminėje krosnyje, gaunama 6,6 g (83 %) 2,4-dihidroksi-6-fenilpirimidino.

C. Panašiu būdu buvo pagaminti šie (G) formulės junginiai:

- 6-(4-metilfenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(3-chlorfenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(4-fenilfenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(4-(benziloksi)fenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(4-metoksilfenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(4-(dimetilamino)fenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(4-(aminokarbonil)fenil)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(1-etilpiperidin-4-il)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(piridin-2-il)-2,4-dihidroksipirimidinas;
- 6-(imidazolin-2-il)-2,4-dihidroksipirimidinas; ir
- 6-(piperidin-1-il)metil-2,4-dihidroksipirimidinas.

D. Panašiu į aukščiau A ir B paragrafuose aprašytą būdu gali būti pagaminti kiti (G) formulės junginiai.

3 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS**(H) formulės junginiai**

A. Į 4,6-dihidroksi-2-fenilpirimidiną (10,8 g, 57 mmol) pridedama fosforo oksichlorido (58 ml, 62 mmol) ir N,N-dietilanilino (16 ml, 10 mmol). Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas, į tirpalą pridedama ledo ir susidaro nuosėdos. Kieta medžiaga surenkama, ir išdžiovinus vakuuminėje krosnyje gaunama 11,4 g (88 %) 4,6-dichlor-2-fenilpirimidino; lyd. temp. 94-95 °C.

B. Panašiu būdu buvo gautas toks junginys:

2,4-dichlor-6-fenilpirimidinas; lyd. temp. 85-87 °C.

C. Panašiu būdu buvo gauti šie (H) formulės junginiai:

2-(4-metilfenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(3-chlorfenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(4-fenilfenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(4-(benziloksi)fenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(4-metoksilfenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(4-(dimetilamino)fenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(4-(aminokarbonil)fenil)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(1-etilpiperidin-4-il)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(piridin-2-il)-4,6-dichlorpirimidinas;
2-(imidazolin-2-il)-4,6-dichlorpirimidinas; ir
2-(piperidin-1-il)metil-4,6-dichlorpirimidinas.

D. Panašiu į aukščiau A paragrafuose aprašytą būdu gali būti pagaminti šie tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti:

6-(4-metilfenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
6-(3-chlorfenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
6-(4-fenilfenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
6-(4-(benziloksi)fenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
6-(4-metoksilfenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
6-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
6-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-2,4-dichlorpirimidinas;

6-(4-(dimetilamino)fenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
 6-(4-(aminokarbonil)fenil)-2,4-dichlorpirimidinas;
 6-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-2,4-dichlorpirimidinas;
 6-(1-etilpiperidin-4-il)-2,4-dichlorpirimidinas;
 6-(piridin-2-il)-2,4-dichlorpirimidinas;
 6-(imidazolin-2-il)-2,4-dichlorpirimidinas; ir
 6-(piperidin-1-il)metil-2,4-dichlorpirimidinas.

E. Panašiu būdu gali būti pagaminti kiti tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti.

4 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

(K) formulės junginiai

A. Į 4,6-dichlor-2-fenilpirimidiną (1,5 g, 6,7 mmol) acetonitrile (20 ml) pridedama Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,4 mmol) ir 3-hidroksi-4-(benziloksi)benzonitrilo (1,5 g, 6,5 mmol). Pamašius 24 valandas, į reakcijos mišinį pridedama vandens, ir nusiurbus susidariusią kietą medžiagą gaunama 2,6 g 3-[(6-chlor-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilo.

B. Panašiu būdu buvo pagaminti tokie tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti.

3-[(6-chlor-4-fenilpirimidin-2-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas; ir
 3-[(2-chlor-6-fenilpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas.

C. Panašiu būdu buvo pagaminti šie (K) formulės junginiai:

3-[(2-(4-metilfenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(3-chlorfenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(4-fenilfenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(4-(benziloksi)fenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(4-metoksilfenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;
 3-[(2-(4-(dimetilamino)fenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-(aminokarbonil)fenil)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(piridin-2-il)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(imidazolin-2-il)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas; ir

3-[(2-(piperidin-1-il)-6-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas.

D. Panašiu į aukščiau aprašytą būdu buvo pagaminti tokie tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti:

3-[(6-(4-metilfenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(3-chlorfenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-fenilfenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(benziloksi)fenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-metoksilfenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(dimetilamino)fenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(aminokarbonil)fenil)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-

(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(1-etilpiperidin-4-il)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(piridin-2-il)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(imidazolin-2-il)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas; ir

3-[(6-(piperidin-1-il)-2-chlorpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas.

E. Panašiu į aukščiau aprašytą būdu gali būti pagaminti kiti tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti:

5 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

(M) formulės junginiai

A. Į 3-[(6-chlor-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilą (1,0 g, 2,4 mmol) DMSO (12 ml) pridedama Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,5 mmol) ir 2-(3-hidroksifenil)-1-metilimidazolino (0,44 g, 2,5 mmol). Pamašius alyvos vonioje 50 °C temperatūroje 24 valandas, reakcijos mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato. Atskiriami sluoksniai, plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (Na_2SO_4) ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (120/5/1) ir gaunama 0,5 g 3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilo.

B. Panašiu būdu buvo pagaminti šie (M) formulės junginiai:

3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-4-fenilpirimidin-2-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas; ir

3-[(2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-6-fenilpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas.

C. Panašiu būdu yra pagaminti šie (M) formulės junginiai:

3-[(2-(4-metilfenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(3-chlorfenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-fenilfenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-(benziloksi)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-metoksifenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-(dimetilamino)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(4-aminokarbonil)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(piridin-2-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(2-(imidazolin-2-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas; ir

3-[(2-(piperidin-1-il)metil-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas.

D. Panašiu į aukščiau aprašytą būdu yra pagaminti tokie tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti:

3-[(6-(4-metilfenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(3-chlorfenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-fenilfenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(benziloksi)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-metoksifenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(benziloksikarbonilamino)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(3-((metil)(benziloksikarbonil)amino)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-(dimetilamino)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(4-aminokarbonil)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(1-(benziloksikarbonil)piperidin-4-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(piridin-2-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas;

3-[(6-(imidazolin-2-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas; ir

3-[(6-(piperidin-1-il)metil-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilas.

E. Panašiu į aukščiau aprašytą būdų gali būti pagaminami kiti tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti.

1 PAVYZDYS

(I), (II) ir (III) formulės junginiai

A. Į 3-[(6-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]-4-(benziloksi)benzonitrilą (0,4 g, 0,7 mmol), ištirpintą etanolyje (15 ml) ir atšaldytą sauso ledo/izopropanolio vonioje, burbuliukais leidžiamas dujinis HCl. Kai tirpalas įsisotina, reakcijos kolba sandariai užkemšama, paliekama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 valandų. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana trinama su eteriu. Eteris nudekantuojamas, ir liekana ištirpinama etanolyje (6 ml). Tirpalas atšaldomas sauso ledo/izopropanolio vonioje ir į tirpalą burbuliukais leidžiamas dujinis amoniakas. Reakcijos kolba užkemšama ir kaitinama alyvos vonioje 60 °C temperatūroje 2 valandas. Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir liekana gryninama HPLC metodu per C18 Dynamax kolonėlę, eliuuojant 10-40 % acetonitrilo vandenyje su 0,1 % trifluoracto rūgšties gradientu; gaunama 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino trifluoracto rūgšties druska, kuri yra gryna trifluoracto rūgšties druska; BMR (DMSO-d₆) 11,2 (s, 1), 10,4 (s, 1), 9,1 (s, 2), 8,9 (s, 2), 7,8 (m, 7), 7,4 (m, 4), 7,2 (d, 1), 6,7 (s, 1), 4,1 (m, 2), 4,0 (m, 2), 3,1 (s, 3) m.d.

B. Panašiu būdu buvo pagaminti tokie šio išradimo junginiai:

4-hidroksi-3-[(4-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-6-fenilpirimidin-2-il)oksi]benzamidinas ir 4-hidroksi-3-[(2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-6-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino trifluoracto rūgšties druska, BMR (DMSO-

d₆) 10,4 (s, 1), 9,1 (m, 2), 8,8 (m, 2), 8,0 (d, 2), 7,4-7,8 (m, 11), 7,1 (m, 1), 4,0 (m, 4), 3,1 (s, 3) m.d.

C. Panašiu būdu yra pagaminti tokie šio išradimo junginiai:

- 3-[(2-(4-metilfenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(3-chlorfenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(4-fenilfenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(4-hidroksifenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(4-metoksifenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(4-aminofenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(3-(metilamino)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(4-(dimetilamino)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(4-aminokarbonil)fenil)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(piperidin-4-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(piridin-2-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(imidazolin-2-il)-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(2-(piperidin-1-il)metil-6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-metilfenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;

- 3-[(6-(3-chlorfenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-fenilfenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-hidroksifenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-metoksifenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-aminofenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(3-(metilamino)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-(dimetilamino)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(4-aminokarbonil)fenil)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(piperidin-4-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(piridin-2-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas;
- 3-[(6-(imidazolin-2-il)-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas; ir
- 3-[(6-(piperidin-1-il)metil-2-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]pirimidin-4-il)oksi]-4-hidroksibenzamidinas.

D. Panašiu į aukščiau duotame A paragrafe aprašytu būdu gali būti pagaminami kiti šio išradimo junginiai.

2 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja reprezentacinių peroralinio vartojimo farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai

priimtinos druskos, pvz. 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino, pagaminimą:

A.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	Šio išradimo junginys	20,0 %
	Laktozė	79,5 %
	Magnio stearatas	0,5 %

Šie ingredientai sumaišomi ir išpilstomi į kieto apvalkalo želatinines kapsules, į kiekvieną kapsulę įpilant 100 mg; vienoje kapsulėje bus maždaug pilna dienos dozė.

B.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	Šio išradimo junginys	20,0 %
	Magnio stearatas	0,9 %
	Krakmolas	8,6 %
	Laktozė	69,6 %
	PVP (polivinilpirolidonas)	0,9 %

Šie ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi ir granuliuojami, granuliavimo skysčiu naudojant vandenį. Tada kompozicija išdžiovinama, sumaišoma su magnio stearatu ir atitinkama tabletavimo mašina suformuojamos tabletės.

C.	<u>Ingredientai</u>	
	Šio išradimo junginys	0,1 g
	Propilenglikolis	20,0 g
	Polietilenglikolis 400	20,0 g
	Polisorbatas 80	1,0 g
	Vanduo	kiek reikia iki 100 ml

Šio išradimo junginys ištirpinamas propilenglikolyje, polietilenglikolyje 400 ir polisorbate 80. Po to pridedamas reikiamas kiekis vandens maišant, kad būtų gaunama 100 ml tirpalo, kuris nufiltruojamas ir išpilstomas į buteliukus.

D.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	Šio išradimo junginys	20,0 %
	Žemės riešutų aliejus	78,0 %
	Spanas 60	2,0 %

Šie ingredientai išlydomi, sumaišomi ir išpilstomi į minkštas elastines kapsules.

E.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	Šio išradimo junginys	1,0 %
	Metil- arba karboksimetilceliuliozė	2,0 %
	0,9 % valgomosios druskos tirpalas	kiek reikia iki 100 ml

Šio išradimo junginys ištirpinamas celiuliozės/valgomosios druskos tirpale, nufiltruojamas ir supilstomas į vartojimui skirtus buteliukus.

3 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja reprezentacinių parenterinio vartojimo farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pvz. 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	
Šio išradimo junginys	0,02 g
Propilenglikolis	20,0 g
Polietilenglikolis 400	20,0 g
Polisorbatas 80	1,0 g
0,9 % valgomosios druskos tirpalas	kiek reikia iki 100 ml

Šio išradimo junginys ištirpinamas propilenglikolyje, polietilenglikolyje 400 ir polisorbate 80. Po to maišant pridedamas reikiamas kiekis 0,9 % valgomosios druskos tirpalo, gaunant 100 ml i.v. tirpalo, kuris nufiltruojamas per 0,2 µm membraninį filtrą ir išfasuojamas steriliomis sąlygomis.

4 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja reprezentacinių žvakučių formos farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pvz. 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
Šio išradimo junginys	1,0 %
Polietilenglikolis 1000	74,5 %
Polietilenglikolis 4000	24,5 %

Šie ingredientai išlydomi kartu, sumaišomi šildant ant vandens vonios ir supilami į formas po 2,5 g bendros masės.

5 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja reprezentacinių įpurškimo būdu vartojamų farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pvz. 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
Labai susmulkintas šio išradimo junginys	1,0 %
Labai susmulkinta laktozė	99,0 %

Šie ingredientai sumalami, sumaišomi ir sudedami į įpuršiklį su dozavimo siurbliu.

6 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja reprezentacinių pulverizuojamos formos farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pvz. 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
Šio išradimo junginys	0,005 %
Vanduo	89,995 %
Etanolis	10,000 %

Šio išradimo junginys ištirpinamas etanolyje ir praskiedžiamas vandeniu. Po to kompozicija supilstoma į pulverizatorius su dozavimo siurbliu.

7 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja reprezentacinių aerosolio formos farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pvz. 4-hidroksi-3-[(6-[3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi]-2-fenilpirimidin-4-il)oksi]benzamidino, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
Šio išradimo junginys	0,10 %
Propelentas 11/12	98,90 %
Oleino rūgštis	1,00 %

Šio išradimo junginys yra disperguojamas oleino rūgštyje ir propelentuose. Po to gautas mišinys supilstomas į aerosolinius konteinerius, turinčius dozavimo vožtuvą.

8 PAVYZDYS

(Xa faktoriaus ir trombino testavimas *in vitro*)

Šis testas parodo šio išradimo junginių aktyvumą Xa faktoriaus, trombino ir audinių plazminogeno aktyvatoriaus atžvilgiu. Šie aktyvumai buvo nustatyti iš fermento katalizuojamo peptidinio p-anilido skaldymo pradinio greičio. Skaldymo produktas – p-nitroanilinas – sugeria ties 405 nm, moliniam ekstinkcijos koeficientui esant $9920 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Reagentai ir tirpalai

Dimetilsulfoksidas (DMSO) (Baker analitinės grynumo klasės).

Testavimo buferis:

50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl_2 , ir
0,1 % polietilenglikolio 6000, pH 7,5.

Fermentai (Enzyme Research Lab.):

1. Žmogaus Xa faktoriaus pradinis tirpalas: 0,281 mg/ml testavimo buferyje, laikomas -80°C temperatūroje (darbinis tirpalas (2X): 106 ng/ml arba 2 nM testavimo buferyje, pagaminamas prieš naudojimą).
2. Žmogaus trombino pradinis tirpalas: Koncentracija yra tokia, kokią nurodo tiekėjas, laikomas -80°C temperatūroje (darbinis tirpalas (2X):

1200 ng/ml arba 32 nM testavimo buferyje, pagaminamas prieš naudojimą).

3. Žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriaus (tPA) (Dvi grandinės, Sigma arba American Diagnostica Inc.) pradinis tirpalas: Koncentracija yra tokia, kokią nurodo tiekėjas, laikomas -80°C temperatūroje (darbinis tirpalas (2X): 1361 ng/ml arba 20 nM testavimo buferyje, pagaminamas prieš naudojimą).

Chromogeniniai substratai (Pharmacia Heparin Inc.):

1. S2222 (FXa testui) pradinis tirpalas: 6 mM dejonizuotame H_2O , laikomas 4°C temperatūroje (darbinis tirpalas (4X): 656 μM testavimo buferyje).
2. S2302 (trombino testui) pradinis tirpalas: 10 mM dejonizuotame H_2O , laikomas 4°C temperatūroje (darbinis tirpalas (4X): 1200 μM testavimo buferyje).
3. S2288 (tPA testui) pradinis tirpalas: 10 mM dejonizuotame H_2O , laikomas 4°C temperatūroje (darbinis tirpalas (4X): 1484 μM testavimo buferyje Sigma tPA atveju arba 1120 μM – American Diagnostica tPA atveju).

Standartinio junginio-inhibitoriaus pradinis tirpalas:

5 mM DMSO, laikomas -20°C temperatūroje.

Tiriamųjų junginių (šio išradimo junginių) pradiniai tirpalai:

10 mM DMSO, laikomi -20°C temperatūroje.

Testo metodika:

Testai buvo atliekami 96 duobučių mikrotitro plokštelėse, imant 200 μl bendrą tūrį. Testo komponentų galutinės koncentracijos buvo 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl_2 , 0,1 % polietilenglikolio 6000, pH 7,5, nesant arba esant standartinio inhibitoriaus arba tiriamųjų junginių, o fermento ir substrato koncentracijos buvo tokios: (1) 1nM Xa faktoriaus (0,1 nM arba 0,2 nM Xa junginiams, kurių $K_i\text{Xa}$ yra žemos pikomolių eilės) ir 164 μM S 2222; (2) 16 nM trombino ir 300 μM S2302 ir (3) 10 nM tPS ir 371 μM arba 280 μM S2288. Standartinio junginio-inhibitoriaus koncentracija teste buvo nuo 5 μM iki 0,021 μM esant 1-3 praskiedimui. Tiriamųjų junginių koncentracijos teste paprastai buvo nuo 10 μM iki 0,041 μM esant nuo 1 iki 3 praskiedimui.

Veiksmingiems tiriamiesiems junginiams teste naudotų Xa faktoriaus koncentracijų tirpalai buvo dar praskiesti 100 kartų (100 nM iki 0,41 nM) arba 1000 kartų (10 nM iki 0,041 nM). Visos naudotos substratų koncentracijos yra lygios jų K_m reikšmėms šio testo sąlygomis. Testai buvo atlikti kambario temperatūroje.

Pirmoji testo stadija buvo 10 mM tiriamųjų junginių pradinių tirpalų pagaminimas DMSO (veiksmingiems tiriamiesiems junginiams 10 mM pradiniai tirpalai buvo paskui praskiesti iki 0,1 arba 0,01 μ M Xa faktoriaus testo atveju), po to tiriamųjų junginių darbinio tirpalų (4X) pagaminimas, atliekant 10 mM pradinių tirpalų praskiedimų seriją su Biomek 1000 96 gilių duobučių plokštelėse tokiu būdu:

- (a) pagaminamas 40 μ M darbinis tirpalas, praskiedžiant 10 mM pradinį tirpalą 1 iki 250 testavimo buferiu per dvi stadijas: 1 iki 100 ir 1 iki 2,5.
- (b) padaromi 40 μ M tirpalo kiti penki serijiniai praskiedimai (1:3) (600 μ l kiekvienai koncentracijai). Teste buvo naudoti šeši praskiesti tiriamojo junginio tirpalai.

Standartinis junginys-inhibitorius (5 mM pradinis tirpalas) arba DMSO (kontrolė) perėjo tas pačias praskiedimo stadijas, kaip ir aukščiau aprašyti tiriamieji junginiai.

Kita testo stadija buvo tiriamojo junginio darbinio tirpalų (4X) (nuo 40 μ M iki 0,164 μ M) išpilstymas su Biomek po 50 μ l, imant tą pačią koncentraciją du kartus, į mikrotitro plokšteles. Į šias duobutes su Biomek pridedama po 100 μ l fermento darbinio tirpalo (2X). Gauti tirpalai buvo inkubuojami kambario temperatūroje 10 minučių.

Į šiuos tirpalus su Biomek pridedama 50 μ l substrato darbinio tirpalo (4X).

Fermentinė kinetika buvo matuojama esant 405 nm bangos ilgiui 10 sekundžių intervalais penkias minutes THERMOmax plokštelių matuokliu kambario temperatūroje. Kai buvo reikalinga mažesnė Xa faktoriaus koncentracija Xa faktoriaus teste, fermentinė kinetika buvo matuojama penkiolika minučių (0,2 nM Xa faktoriaus) arba trisdešimt minučių (0,1 nM Xa faktoriaus) kambario temperatūroje.

Tiriamųjų junginių K_i apskaičiavimas

Remiantis pirmųjų penkių minučių atskaitymais buvo apskaičiuoti fermentiniai pradiniai greičiai kaip mOD/min. IC_{50} reikšmės buvo nustatytos apdorojant duomenis pagal log-logit lygtį (tiesinė) arba Morrison'o lygtį (netiesinė) EXCEL skaičiuokle. Tada buvo gautos K_i reikšmės IC_{50} padalinant iš 2. Paprastai mažesnės nei 3 K_i reikšmės (Xa faktoriui) buvo apskaičiuotos iš Morrison'o lygties.

Šio išradimo junginiai, ištyrus juos šiame teste, parodė selektyvų sugebėjimą inhibuoti žmogaus Xa faktorių ir žmogaus trombiną.

9 PAVYZDYS

(Žmogaus protrombinazės *in vitro* testas)

Šis testas rodo šio išradimo junginių sugebėjimą inhibuoti protrombinazę. Protrombinazė (PTazė) katalizuoja protrombino aktyvavimą, susidarant fragmentui 1,2 plius trombinui, tarpiniu dariniu esant meizotrombinui. Šis testas yra galinio taško testas. Protrombinazės aktyvumas yra matuojamas pagal trombino (vieno iš reakcijos produktų) aktyvumą arba pagal susidariusį trombino kiekį priklausomai nuo laiko remiantis standartine trombino kreive (nM nuo mOD/min). Šio išradimo junginių IC_{50} (PTazė) nustatymui PTazės aktyvumas buvo išreikštas pagal trombino aktyvumą (mOD/min).

Medžiagos:

Fermentai:

1. Žmogaus Va faktoriaus (Haematologic Technologies Inc., Cat#HCVA-0110) darbinis tirpalas: 1,0 mg/ml 50 % glicerolyje, 2 mM $CaCl_2$, laikomas $-20\text{ }^{\circ}C$ temperatūroje.
2. Žmogaus Xa faktoriaus (Enzyme Res. Lab. Cat# HFXa1011) darbinis tirpalas: 0,281 mg/ml testavimo buferyje (be BSA), laikomas $-80\text{ }^{\circ}C$ temperatūroje.
3. Žmogaus protrombino (FII) (Enzyme Res. Lab. Cat# HP1002) darbinis tirpalas: praskiestas FII iki 4,85 mg/ml testavimo buferyje (be BSA), laikomas $-80\text{ }^{\circ}C$ temperatūroje.

Fosfolipido (PCPS) pūslelės:

PCPS pūslelės (80 % PC, 20 % PS) buvo pagamintos pagal modifikuotą metodą, aprašytą Barenholz *et al.*, *Biochemistry* (1977), Vol. 16, pp. 2806-2810.

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

10 mg/ml chloroforme, išskirtas iš smegenų, laikomas -20°C temperatūroje azoto arba argono atmosferoje.

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

50 mg/ml chloroforme, sintetinis 16:0-18:1 palmitoilas-oleoilas, laikomas -20°C temperatūroje azoto arba argono atmosferoje.

Spectrozyme-TH (American Diagnostica Inc., Cat#238L, 50 $\mu\text{molių}$, laikomas kambario temperatūroje) darbinis tirpalas: 50 $\mu\text{molių}$ ištirpinta 10 ml dH_2O .

BSA (Sigma Chem. Co., Cat# A-7888, FractionV, RIA grynumo klasės).

Testavimo buferis: 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl_2 , 0,1 % PEG 6000 (BDH), 0,05 % BSA (Sigma, Fr.V, RIA grynumo klasės)

Vienos plokštelės testui pagaminti tokie darbiniai tirpalai:

1. Protrombinazės kompleksas:
 - (a) 100 μM PCPS (27,5 μl PCPS pradinio tirpalo (4,36 mM) praskiesta iki galutinio 1200 μl tūrio testavimo buferiu.
 - (b) 25 nM žmogaus Va faktorius: 5,08 μl Va pradinio tirpalo (1 mg/ml) praskiesta iki galutinio 1200 μl tūrio testavimo buferiu.
 - (c) 5 pM žmogaus Xa faktorius: Xa pradinis tirpalas (0,281 mg/ml) praskiestas 1:1.220.000 testavimo buferiu. Pagaminama mažiausiai 1200 μl .

Sumaišyti lygūs tūriai (1100 μl) kiekvieno iš komponentų tokia tvarka: PCPS, Va ir Xa. Naudoti tuoj pat arba laikykomi lede (prieš naudojant leista pasiekti kambario temperatūrą).

2. 6 μM žmogaus protrombinas (FII): praskiesta 124 μl FII pradinio tirpalo (4,85 mg/ml) iki galutinio 1400 μl tūrio testavimo buferiu.
3. 20 mM EDTA/testavimo buferis: 0,8 ml 0,5 M EDTA (pH 8,5) plius 19,2 ml testavimo buferio.

4. 0,2 mM Spectrozyme-TH/EDTA buferis: 0,44 ml SPTH pradinis tirpalas (5 mM) plus 10,56 ml 20 mM EDTA/testavimo buferio.
5. Tiriamieji junginiai (šio išradimo junginiai):
Pagamintas darbinis tirpalas (5X) iš 10 mM pradinio tirpalo (DMSO) ir padaryta serija 1:3 praskiedimų. Junginiai buvo bandyti imant 6 koncentracijas po du kartus.

Testo sąlygos ir metodika:

Protrombinazės reakcija buvo atlikta galutiniame 50 μ l mišinio, turinčio PTazės (20 μ M PCPS, 5 nM hFVa ir 1 pM hFXa), 1,2 μ M žmogaus II faktoriaus ir keičiamos tiriamųjų junginių koncentracijos (nuo 5 μ M iki 0,021 μ M arba mažesnės koncentracijos), tūryje. Reakcija buvo pradėta pridedant PTazės ir inkubuojama 6 minutes kambario temperatūroje. Reakcija buvo sustabdyta pridedant EDTA/buferio iki galutinės 10 mM koncentracijos. Po to kambario temperatūroje THEROmax mikroplokštelių matuokliu buvo matuojamas trombino (produkto) aktyvumas, esant 0,1 mM Spectrozyme-TH, kaip substrato, 5 minutes (10 sekundžių intervalais), imant 405 nm bangos ilgį. Reakcijos buvo vykdomos 96 duobučių mikrotitro plokštelėse.

Pirmoje testo stadijoje į plokštelių duobutes buvo pridedama po 10 μ l praskiesto tiriamojo junginio (5X) arba buferio, dubliuojant kiekvieną koncentraciją. Po to į kiekvieną duobutę pridedama 10 μ l protrombino (hFII) (5X). Po to į kiekvieną duobutę pridedama 30 μ l PTazės ir pamaišoma maždaug 30 sekundžių. Tada plokštelės inkubuojamos kambario temperatūroje 6 minutes.

Sekančioje stadijoje reakcijai sustabdyti į kiekvieną duobutę pridedama 50 μ l 20 mM EDTA (testavimo buferyje). Po to gautas tirpalas pamaišomas maždaug 10 sekundžių. Tada į kiekvieną duobutę įpilama 100 μ l 0,2 mM Spectrozyme. Po to trombino reakcijos greitis matuojamas esant 405 nm bangos ilgiui 5 minutes 10 sekundžių intervalais Molecular Devices mikroplokštelių matuokliu.

Apskaičiavimas:

Trombino reakcijos greitis buvo išreikštas mOD/min., naudojant OD parodymus iš penkių minučių reakcijos trukmės. IC₅₀ reikšmės buvo apskaičiuotos panaudojant log-logit kreivės aproksimavimo programą.

Šio išradimo junginiai, ištyrus juos šiame teste, parodė sugebėjimą inhibuoti protrombinazę.

10 PAVYZDYS

(*In vivo* testas)

Šis testas parodo junginių sugebėjimą veikti kaip antikoagulantai.

Žiurkių patinėliai (250-330 g) buvo anestezuoti natrio pentobarbitaliu (90 mg/kg, i.p.) ir paruošti operacijai. Į kairiąją miego arteriją buvo įvestas vamzdelis kraujo spaudimo matavimui bei kraujo mėginių paėmimui, norint tikrinti krešėjimo parametrus (protrombino laiką (PT) ir aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (aPTT)). Į uodegos veną buvo įvestas vamzdelis tiriamųjų junginių (t.y. šio išradimo junginių ir standartų) įvedimui ir tromboplastino infuzijai. Padarant pjūvį per vidurį buvo atverta pilvo ertmė ir buvo izoliuoti 2-3 cm abdominalinės tuščiosios venos, esantys link inksto venos. Visos veninės atšakos šiame 2-3 cm abdominalinės tuščiosios venos segmente buvo perrištos. Po visų chirurginių operacijų gyvuliukams buvo leista stabilizuotis prieš pradedant eksperimentą. Tiriamieji junginiai buvo įvedami intraveninio boliuso pavidalu ($t = 0$). Po trijų minučių ($t = 3$) buvo pradėta 5 minutes trunkanti tromboplastino infuzija. Po dviejų infuzijos minučių ($t = 5$) buvo perrišta abdominalinė tuščioji vena artimajame ir tolimajame galuose. Kraujagyslė buvo palikta vietoje 60 minučių, po to ji buvo išpjauta iš gyvuliuko, perpjauta išilgai, atsargiai išimtas krešulys (jeigu toks buvo) ir pasvertas. Rezultatų statistikinė analizė buvo atlikta naudojant Wilcoxin'o sutapatintų porų žyminio sugretinimo testą.

Šio išradimo junginiai, ištyrus juos šiame teste, parodė sugebėjimą inhibuoti kraujo krešėjimą.

* * * * *

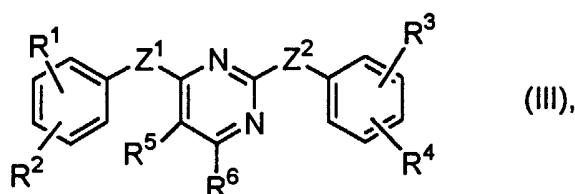
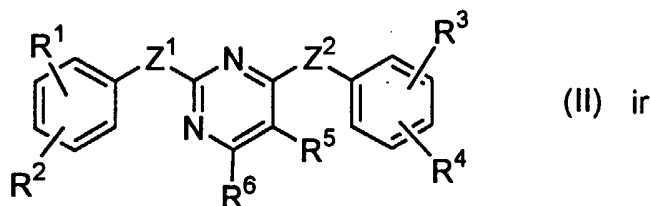
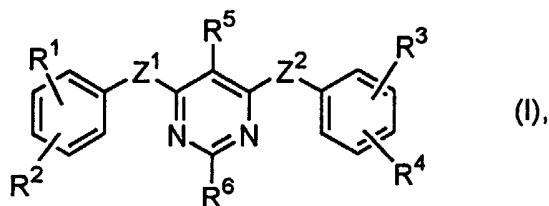
Nepaisant to, kad šis išradimas buvo aprašytas remiantis specifiniais jo įgyvendinimo variantais, specialistai turėtų suprasti, kad gali būti padaryti įvairūs pakeitimai ir gali būti pateikti įvairūs ekvivalentai nenukrypstant nuo tikrosios šio išradimo prasmės ir sferos. Be to, gali būti padaryta daug

modifikacijų, norint pritaikyti konkrečią situaciją, medžiagą, medžiagos sudėtį, būdą, būdo stadiją arba stadijas prie šio išradimo tikslo, prasmės ir sferos.

Laikoma, kad visos tokios modifikacijos patenka į pridedamą apibrėžtį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tokių formulių:



kuriuose:

Z^1 yra $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

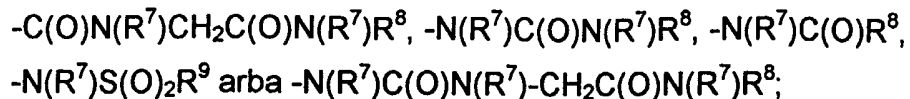
Z^2 yra $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

R^1 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, nitrogrupė, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ arba $-N(H)S(O)_2R^9$;

R^2 yra $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$;

R^3 yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė, ureidogrupė, guanidinogrupė, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas);

kiekvienas R^5 nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė, aralkoksigrupė, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$,



kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrūpė, aralkoksigrūpė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrūpė, aralkoksigrūpė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrūpė, aralkoksigrūpė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrūpė, aralkoksigrūpė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrūpė, aralkoksigrūpė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), ir

kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra alkileno arba alkilideno grandinė; kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys; arba farmaciškai priimtina jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Z^1 yra $-O-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

Z^2 yra $-O-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

R^1 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas arba $-OR^7$;

R^2 yra $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$;

R^3 yra ureidogrupė, guanidinogrupė, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas) arba (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas);

kiekvienas R^5 nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas arba halogenalkilas;

kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė,

alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); ir

kiekvienas R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Z^1 yra -O-;

Z^2 yra -O-;

R^1 yra vandenilis arba $-OR^7$;

R^2 yra $-C(NH)NH_2$;

R^3 yra (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas) arba (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas);

R^4 yra vandenilis;

kiekvienas R^5 yra vandenilis arba halogenas; ir

kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); ir

kiekvienas R^7 yra nepriklausomai vandenilis arba alkilas.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Z^1 yra -O-;

Z^2 yra -O-;

R^1 yra $-OR^7$;

R^2 yra $-C(NH)NH_2$;

R^3 yra (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti metilo pakaitas) arba (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti metilo pakaitas);

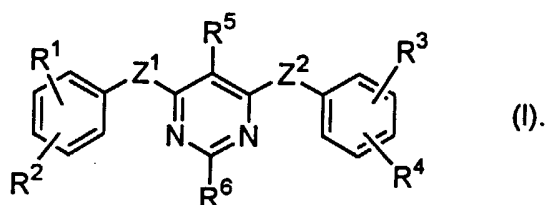
R^4 yra vandenilis;

R^5 yra vandenilis; ir

R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas); ir

R^7 yra vandenilis arba alkilas.

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra pasirinktas iš (I) formulės junginių:



6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

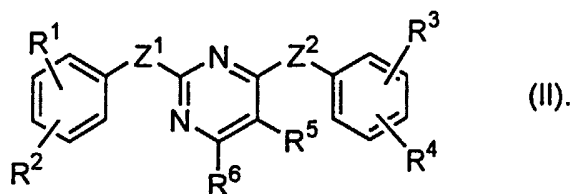
R^1 yra hidroksilas;

R^3 yra 1-metilimidazolin-2-ilas; o

R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^6 yra fenilas, t.y. šis junginys yra 4-hidroksi-3-[[6-(3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi)-2-(fenil)pirimidin-4-il]oksi]benzamidinas.

8. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra pasirinktas iš (II) formulės junginių:



9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

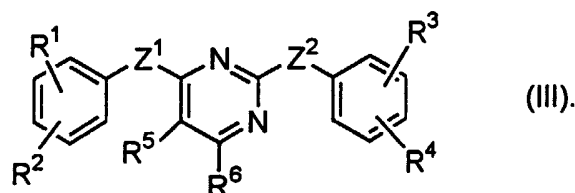
R¹ yra hidroksilas;

R³ yra 1-metilimidazolin-2-ilas; o

R⁶ yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

10. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R⁶ yra fenilas, t.y. šis junginys yra 4-hidroksi-3-[[4-(3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi)-6-(fenil)pirimidin-2-il]oksi]benzamidinas.

11. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra pasirinktas iš (III) formulės junginių:



12. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

R¹ yra hidroksilas;

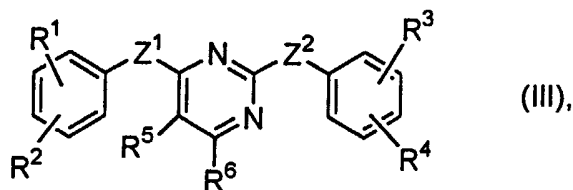
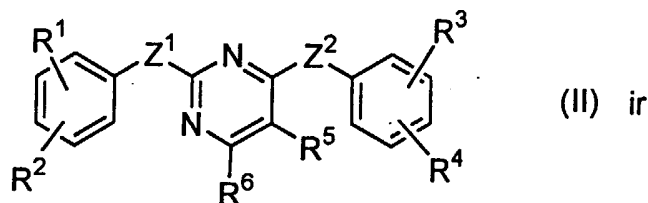
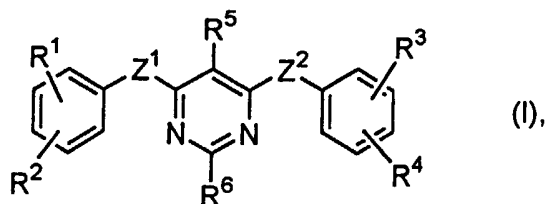
R³ yra 1-metilimidazolin-2-ilas; o

R⁶ yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrūpė, dialkilaminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, nitrogrūpė, karboksigrūpė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas).

13. Junginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R⁶ yra fenilas, t.y. šis junginys yra 4-hidroksi-3-[[2-(3-(1-metilimidazolin-2-il)fenoksi)-6-(fenil)pirimidin-4-il]oksi]benzamidinas.

14. Farmacinė kompozicija, tinkanti gydyti žmonėms, turintiems ligą, kuriai būdingas trombolitinis aktyvumas, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją

jeina terapiškai efektyvus kiekis junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš tokių formulių:



kuriuose:

Z^1 yra $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

Z^2 yra $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

R^1 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, nitrogrupė, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ arba $-N(H)S(O)_2R^9$;

R^2 yra $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$;

R^3 yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė, ureidogrupė, guanidinogrupė, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas);

kiekvienas R^5 nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė, aralkoksigrupė, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$,

$-N(R^7)S(O)_2R^9$ arba $-N(R^7)C(O)N(R^7)-CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

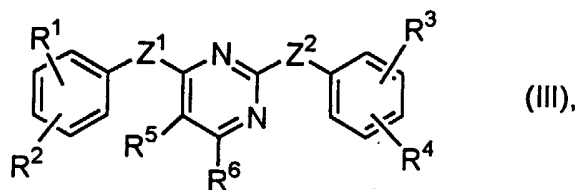
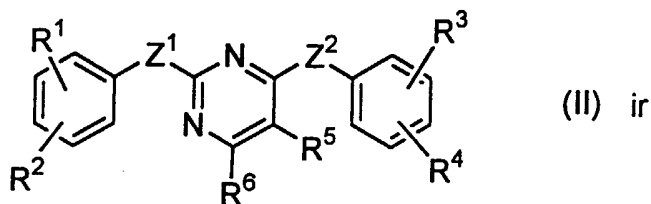
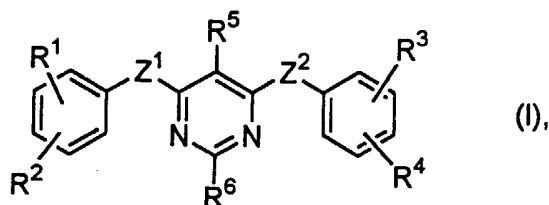
kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas,

alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenaliklas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), ir

kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra alkileno arba alkilideno grandinė; kaip atskiro stereoizomero arba jų mišinio; arba farmaciškai priimtinos jo druskos, ir farmaciškai priimtina pagalbinė medžiaga.

15. Junginys, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tokių formulių:



kuriose:

Z^1 yra $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

Z^2 yra $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ arba $-S(O)_n-$ (kur n yra 0-2);

R^1 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, nitrogrupė, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ arba $-N(H)S(O)_2R^9$;

R^2 yra $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$,

$-C(NH)N(H)C(O)R^7$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$;
 R^3 yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė, ureidogrupė, guanidinogrupė, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahidropirimidinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas), (1,2)-imidazolinilas (kuriame gali būti alkilo pakaitas);

kiekvienas R^5 nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, nitrogrupė, aralkoksigrupė, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ arba $-N(R^7)C(O)N(R^7)-CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

kiekvienas R^6 yra arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), heterociklilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba heterociklilalkilas (kur heterociklile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas);

kiekvienas R^9 yra alkilas, arilas (kuriame gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas) arba aralkilas (kurio arile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, halogenalkilas, alkilas, arilas, aralkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, aminogrupė, dialkilaminogrupė, monoalkilaminogrupė, nitrogrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas), ir

kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra alkileno arba alkilideno grandinė;

kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska, skirti panaudoti ligos, kuriai būdingas trombolitinis aktyvumas, gydymui.