

(19)



(10) **LT 4972 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4972**

(51) Int. Cl. ⁷: **C07D211/46**
C07D309/12
C07D335/02
A61K 31/4465
A61K 31/351
A61K 31/382
A61P 7/02

(21) Paraiškos numeris: **2002 009**

(22) Paraiškos padavimo data: **2002 01 24**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2002 11 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/20390**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 07 27**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 01 24**

(30) Prioritetas: **60/146,572, 1999 07 30, US**
09/624519, 2000 07 24, US

(72) Išradėjas:

William J. GUILFORD, US
Steven T. SAKATA, US
Kenneth J. SHAW, US
Shung WU, US
Wei XU, US
Zuchun ZHAO, 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", Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Benzenamino dariniai kaip antikoagulantai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra skirtas (I) formulės benzenamino dariniams, kuriuose A, W, m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ir R⁶ yra tokie, kaip apibūdinta aprašyme. Šie junginiai yra tinkami naudoti kaip antikoagulantai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra skirtas benzenamino dariniams ir jų farmaciškai priimtinioms druskoms, kurios inhibuoja fermentą (Xa faktorių) ir todėl yra tinkami kaip antikoaguliantai. Jis taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, kuriose yra šių darinių arba jų farmaciškai priimtinių druskų, ir su jų panaudojimo būdais.

Išradimo kilmė

Xa faktorius yra į tripsiną panašių proteazių klasės fermentų narys. Xa ir Va faktoriams susijungus vienas-su-vienu su kalcio jonais ir fosfolipidu susidaro protrombinazės kompleksas, kuris konvertuoja protrombiną į trombiną. Trombinas, savo ruožtu, konvertuoja fibrinogeną į fibriną, kuris polimerizuojasi, sudarydamas netirpų fibriną.

Koaguliacijos kaskadoje protrombinazės kompleksas yra vidinio (paviršiaus aktyvuoto) ir išorinio (kraujagyslės pažeidimo-audinių faktoriaus) kelių susikirtimo taškas (*Biochemistry* (1991), Vol. 30, p. 10363; ir *Cell* (1988), Vol. 53, pp. 505-518). Koaguliacijos kaskados modelis buvo patobulintas toliau, atradus audinių faktoriaus kelio inhibitoriaus (TFPI) veikimo būdą (*Seminars in Hematology* (1992), Vol. 29, pp.159-161). TFPI yra cirkuliuojantis daugiacentris serino proteazės inhibitorius su trimis Kunitz-tipo dalimis, 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 faktoriaus-VIIIa kompleksas (TENazė) "Xa palaikymo" kelyje. Sužeidus kraujagyslę, "Xa protrūkio" kelias yra aktyvuojamas per audinių faktorių (TF). Koaguliacijos kaskados aktyvacija vyksta padidėjant Xa produkcijai per "Xa palaikymo" kelią. Koaguliacijos kaskados slopinimas atsiranda susidarius Xa faktoriaus-TFPI kompleksui, kuris ne tik pašalina Xa faktorių, bet taip pat ir

toliau inhibuoja faktoriaus susidarymą "Xa protrūkio" keliu. Taigi, natūraliai koaguliacijos kaskadą reguliuoja Xa faktorius.

Svarbiausias Xa faktoriaus inhibavimo, lyginant su trombinu, privalumas norint išvengti koaguliacijos, yra tai, kad Xa faktorius vaidina pagrindinį vaidmenį, o trombinas turi daugybę funkcijų. Trombinas ne tik katalizuoja fibrinogeno konversiją į fibriną, VIII faktoriaus į VIIIa, V faktoriaus į Va ir XI faktoriaus į Xla, bet taip pat ir aktyvuoja trombocitus, yra monocitų chemotaktinis faktorius ir mitogenas limfocitams ir lygiųjų raumenų ląstelėms. Trombinas aktyvuoja proteiną C, Va ir VIIIa faktorių antikoaguliantinį inaktyvatorių *in vivo*, kai yra prijungtas prie trombomodulino. Cirkuliacijoje trombiną greitai inaktyvuoja antitrombinas III (ATIII) ir heparino kofaktorius II (HCII) reakcijoje, kurią katalizuoja heparinas arba kiti susiję su proteoglikanu gliukozaminoglikanai, o trombiną audiniuose inaktyvuoja proteazė neksinas. Trombinas vykdo daugybę savo ląstelinių funkcijų per vienintelį "surišto ligando" trombino receptorių (Cell (1991), Vol. 64, p. 1057), kuris reikalauja tos pačios anijoninės surišimo vietos ir aktyviosios vietos, naudojamos surišant ir suskaldant fibrinogeną, ir trombomodulinui surišti bei proteinui C aktyvuoti. Taigi, įvairi grupė *in vivo* molekulinų taikinių konkuruoja trombinui surišti, ir paskesni proteolitiniai vyksmai turės labai skirtingas fiziologines pasekmes, priklausomai nuo to, kuris ląstelių tipas ir kuris receptorių, modulatorius, substratas arba inhibitorius suriša trombiną.

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

Xa faktoriaus aktyviąją vietą galima blokuoti panaudojant arba mechanizmu paremtą arba tampraus ryšio inhibitorių (tampraus ryšio inhibitorius skiriasi nuo mechanizmu paremto inhibitoriaus tuo, kad pastaruoju atveju nėra kovalentinio ryšio tarp fermento ir inhibitoriaus). Yra žinomi du mechanizmu paremto inhibitoriaus tipai (grįžtamas ir negrįžtamas), kurie skiriasi ryšio fermentas-inhibitorius hidrolizės lengvumu (*Thrombosis Res.* (1992), Vol. 67, pp. 221-231; ir *Trends Pharmacol. Sci.* (1987), Vol. 8, pp. 303-307). Tampraus ryšio inhibitorių pavyzdžiais yra visa eilė guanidinių junginių (*Thrombosis Res.* (1980), Vol. 19, pp. 339-349). Taip pat buvo

parodyta, kad arilsulfonil-arginin-piperidin-karboksirūgšties dariniai yra tamprus ryšio trombino 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) bei bis(amidino)benzilcikloketonus (*Thrombosis Res.* (1980), Vol. 17, pp. 545-548). Tačiau šie junginiai rodo blogą selektyvumą Xa faktoriaus atžvilgiu.

Giminingų patentų ir paraiškų aprašymai

Europos publikuotoje patentinėje paraiškoje 0540051 (Nagahara *et al.*) aprašomi aromatiniai amidino dariniai. Konstatuojama, kad šie junginiai gali rodyti stiprų antikoaguliantinį efektą per grįžtamą Xa faktoriaus inhibavimą.

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

JAV patente Nr. 5451700 (Morrissey *et al.*) aprašomi amidino junginiai. Konstatuojama, kad šie junginiai yra tinkami kaip selektyvūs LTB₄ receptoriaus antagonistai.

JAV patente Nr. 5612363 (Mohan *et al.*) aprašomi N,N-di(aril)ciklinio karbamido dariniai. Konstatuojama, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai ir todėl yra tinkami kaip antikoaguliantai.

JAV patente Nr. 5633381 (Dallas *et al.*) aprašomi pakeistų bis(fenilmetilen)cikloketonų (Z,Z), (Z,E) ir (E,Z) izomerai. Šie junginiai yra aprašyti kaip Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl yra tinkami kaip antikoaguliantai.

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

PCT publikuotoje patentinėje paraiškoje WO/97/21437 (Arnaiz *et al.*) aprašomi naftilo pakaitą turintys benzimidazolo dariniai. Šie junginiai yra aprašyti kaip Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl yra tinkami kaip antikoaguliantai.

PCT publikuotoje patentinėje paraiškoje WO/97/29067 (Kochanny *et al.*) aprašomi benzamidino dariniai, turintys aminorūgščių ir hidroksirūgščių

darinių pakaitus. Konstatuojama, kad šie junginiai yra Xa faktoriaus inhibitoriai, ir todėl yra tinkami kaip antikoagulantai.

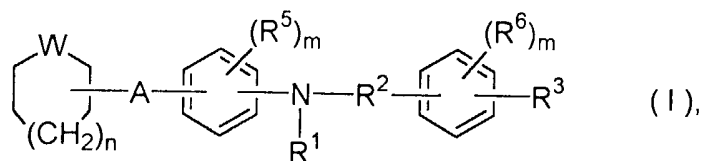
JAV patente Nr. 5869501 (Hirayama *et al.*) aprašomi amidinonaftilo dariniai ir jų, kaip Xa faktoriaus inhibitorių, panaudojimas.

Šie literatūros šaltiniai, publikuotos patentinės paraiškos ir JAV patentai yra pridedami pilnoje apimtyje.

Išradimo santrauka

Šis išradimas yra skirtas junginiams arba jų farmaciškai priimtinoms druskoms, kurie inhibuoja žmogaus Xa faktorių, ir todėl yra tinkami kaip farmakologiniai agentai ligų, charakterizuojamų tromboziniu aktyvumu, gydymui.

Tokiu būdu, pagal vieną aspektą, šiame išradime yra pateikiami junginiai, kurių formulė (I):



kurioje:

A yra -O- arba -N(R⁷)-;

W yra -N(R⁴)-, -S- arba -O-;

kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

n yra 0 arba 1;

R¹ yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, fenilalilidenilas (kur fenilo grupėje,

kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė,

$$-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^8,$$
$$-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9 \text{ arba}$$

-C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoksikarbonilalkilas, karboksialkilas.

aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilamino-

karbonilalkilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas (kur fenilo grupēje,

kaip pakaitai, gali būti karboksigrupė arba alkoksikarbonilas).

karboksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilalkilkarbonilas, aminokarbonil-

alkilkarbonilas, benzilas (kur fenilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ arba $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^7$), mono[dialkoksikarbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas; alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas;

R^2 yra $-\text{C}(\text{R}^7)_2]_m-$, $-\text{C}(\text{R}^7)_2]_m-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)-$ arba $-\text{C}(\text{R}^7)_2]_m-\text{C}(\text{R}^8)=\text{CH}-$;

arba R^2 yra $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)]-\text{C}_6\text{H}_4-$;

R^3 yra $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ arba $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^7$;

R^4 yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas, dialkilaminokarbonilas, aminosulfonilas, alkoksikarbonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilalkilas arba $-\text{C}(\text{NH})\text{CH}_3$,

kiekvienas iš R^5 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksilas, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas;

R^6 yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kur arilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė);

kiekvienas iš R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; ir

kiekvienas iš R^9 yra alkilas arba aralkilas;

kaip atskiri stereoizomerai arba jų mišinys;

arba jo farmaciškai priimtina druska.

Kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamas aukščiau aprašytasis (I) formulės junginys terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti žmogaus, turinčio trombolitiniu aktyvumu charakterizuojamą ligą, gydymui.

Dar kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamas aukščiau aprašytasis (I) formulės junginys terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti žmogaus, turinčio ligą, kurią galima palengvinti inhibuojant Xa faktorių, gydymui.

Dar kitu aspektu, šiame išradime yra pateikiamas žmogaus Xa faktoriaus inhibavimo *in vitro* būdas, įvedant (I) formulės junginį.

Išsamus išradimo aprašymas

Apibrėžimai

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

“Alkilas” reiškia tiesiosios arba šakotosios angliavandenilio grandinės radikalą, susidedantį vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, neturintį nesočiųjų ryšių, turintį nuo vieno iki šešių anglies atomų, ir jis 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.

“Alkylkarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)R_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. acetilą, etilkarbonilą, n-propilkarbonilą ir panašius.

“Alkoksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-OR_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metoksigrupę, etoksigrupę, n-propoksigrupę, 1-metiletoksisgrupę (izo-propoksigrupę), n-butoksigrupę, n-pentoksigrupę, 1,1-dimetiletoksigrupę (t-butoksigrupę) ir panašias.

“Alkoksikarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)OR_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metoksikarbonilą, etoksikarbonilą, n-propoksikarbonilą, 1-metiletoksisikarbonilą (izo-propoksikarbonilą), n-butoksikarbonilą, n-pentoksikarbonilą, 1,1-dimetiletoksikarbonilą (t-butoksikarbonilą) ir panašius.

“Alkoksikarbonilalkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_aC(O)OR_a$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metoksikarbonilmetilą, 2-(etoksikarbonil)etilą, (n-propoksikarbonil)metilą, 1-metiletoksisikarbonilmetilą (izo-

propoksikarbonilmetilą), n-butoksikarbonilmetilą, n-pentoksikarbonilmetilą, 1,1-dimetiletoksikarbonilmetilą (t-butoksikarbonilmetilą) ir panašius.

“Alkoksikarbonilalkilkarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)R_aC(O)OR_a$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metoksikarbonilmetilkarbonilą, 2-(etoksikarbonil)etilkarbonilą, (n-propoksikarbonil)metilkarbonilą, 1-metiletoksisikarbonilmetilkarbonilą (izo-propoksikarbonilmetilkarbonilą), n-butoksikarbonilmetilkarbonilą, n-pentoksikarbonilmetilkarbonilą, 1,1-dimetiletoksikarbonilmetilkarbonilą (t-butoksikarbonilmetilkarbonilą) ir panašius.

“Arilas” reiškia fenilo arba naftilo radikalą.

“Aralkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_aR_b$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, turintis R_b pakaitą – aukščiau apibūdintą arilą, pvz. benzilą.

“Aralkoksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-OR_c$, kur R_c reiškia aukščiau apibūdintą aralkilo radikalą, pvz. benziloksigrupę ir panašius.

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

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

“Aminosulfonilas” reiškia $-S(O)_2NH_2$ radikalą.

“Aminokarbonilalkilas” reiškia $-R_aC(O)NH_2$ radikalą, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. aminokarbonilmetilą, 2-(aminokarbonil)etilą ir panašius.

“Aminokarbonilalkilkarbonilas” reiškia $-C(O)R_aC(O)NH_2$ radikalą, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. aminokarbonilmetilkarbonilą, 2-(aminokarbonil)etilkarbonilą ir panašius.

“Alkilsulfonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-S(O)_2-R_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metilsulfonilą, etilsulfonilą, t-butilsulfonilą ir panašius.

“Arilsulfonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-S(O)_2-R_b$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz. fenilsulfonilą arba naftilsulfonilą.

“Karboksigrupė” reiškia $-C(O)OH$ radikalą.

“Karboksialkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_aC(O)OH$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. karboksimetilą, 2-(karboksi)etilą, 3-(karboksi)propilą ir panašius.

“Karboksialkilkarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)R_aC(O)OH$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. karboksimetilkarbonilą, 2-(karboksi)etilkarbonilą, 3-(karboksi)propilkarbonilą ir panašius.

“Dialkilaminogrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-N(R_a)R_a$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. dimetilaminogrupę, metiletilaminogrupę, dietilaminogrupę, dipropilaminogrupę, etilpropilaminogrupę ir panašias.

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

“Dialkilaminosulfonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-S(O)_2-N(R_a)R_a$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. dimetilaminosulfonilą, metiletilaminosulfonilą, dietilaminosulfonilą, dipropilaminosulfonilą, etilpropilaminosulfonilą ir panašius.

“Dialkilaminokarbonilalkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_aC(O)N(R_a)R_a$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. dimetilaminokarbonilmetilą, 2-(metiletilaminokarbonil)etilą, dietilaminokarbonilmetilą, 3-(dipropilaminokarbonil)propilą, 4-(etilpropilaminokarbonil)butilą 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-brometil-2-brometilą ir panašius.

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

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

“Mono(dialkoksikarbonil)alkilaminokarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)NH[R_a(C(O)OR_a)_2]$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. [1,2-dietoksikarbonil]etil]aminokarbonilą ir panašius.

“Mono(dikarboksi)alkilaminokarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)NH[R_a(C(O)OH)_2]$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. [1,2-dikarboksi]etil]aminokarbonilą ir panašius.

“Monoalkilaminokarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_aC(O)NHR_a$, kur kiekvienas iš R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metilaminokarbonilmetilą, 2-(etilaminokarbonil)etilą, 3-(propilaminokarbonil)propilą ir panašius.

“Gali būti” arba “esant reikalui” reiškia, kad po to aprašytas aplinkybių įvykis gali įvykti arba neįvykti, ir kad aprašymas apima atvejus, kuriuose minėtas įvykis arba aplinkybės įvyksta ir atvejus, kuriuose neįvyksta. Pavyzdžiui, “galintis turėti pakaitų arilas” reiškia, kad arilo radikale gali būti pakaitų ir gali nebūti ir apibrėžimas apima ir pakaitų turinčius arilo radikalus ir pakaitų neturinčius arilo radikalus.

“Fenilalkilidenilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_eR_d-$, kur R_d yra fenilo radikalas, o R_e yra tiesiosios arba šakotosios grandinės nesotus divalentis radikalas, susidedantis vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, turintis nuo vieno iki šešių anglies atomų, kur nesotieji ryšiai yra vien tik dvigubieji ryšiai ir kur dvigubasis ryšys gali būti tarp pirmojo grandinės anglies atomo ir likusios molekulės dalies, pvz. etilidenas, propilidenas, n-butilidenas ir panašūs.

“Fenilkarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)R_d$, kur R_d yra fenilo radikalas.

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

“Farmaciškai priimtina adityvinė druska su rūgštimi” reiškia tokias druskas, kurios išlaiko laisvų bazių biologinį veiksmingumą ir savybes ir kurios yra sudarytos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidrochlorido rūgštis, hidrobromido rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, fosfato rūgštis ir panašios, ir organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto rūgštis, trifluoracto rūgštis,

propiono rūgštis, glikolio rūgštis, piruvo rūgštis, oksalo rūgštis, maleino rūgštis, maļono rūgštis, gintaro rūgštis, fumaro rūgštis, vyno rūgštis, citrinų rūgštis, benzenkarboksirūgštis, cinamono rūgštis, migdolų rūgštis, metansulfonrūgštis, etansulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis, salicilo rūgštis ir panašios.

“Farmaciškai priimtina adityvinė druska su baze” reiškia tokias druskas, kurios išlaiko laisvų rūgščių biologinį veiksmingumą ir savybes ir kurios nėra biologiškai arba kitaip nepageidautinos. Šios druskos yra pagaminamos į laisvą rūgštį pridedant neorganinės arba organinės bazės. Druskos-neorganinių bazių dariniai yra (bet jomis neapsiribojama) 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-organinių bazių dariniai yra (bet jomis neapsiribojama) pirminių, antrinių ir tretinių aminų druskos, pakeistų aminų, įskaitant gamtinius pakeistus aminos, ciklinius aminos ir bazinį joną keičiančias dervas, tokios 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 druskos, poliamino dervos ir panašios. Ypatingai tinkamos organinės bazės yra izopropilaminas, dietilaminas, etanolaminas, trimetilaminas, dicikloheksilaminas, cholinai ir kofeinas.

“Terapiškai efektyvus kiekis” reiškia kiekį šio išradimo junginio, kuris, kai jį įveda žmogui, kuriam reikia tokio junginio, yra pakankamas gydyti toliau apibūdintai ligai, kuri pasižymi tromboziniu aktyvumu. Šio išradimo junginio kiekis, kuris sudaro “terapiškai efektyvų kiekį”, keisis priklausomai nuo junginio, ligos ir jos sunkumo laipsnio ir nuo gydomo žmogaus amžiaus, bet jį gali nustatyti šios srities specialistas įprastu būdu, remdamasis savo žiniomis ir šiuo aprašymu.

Čia naudojamas terminas “gydyti” arba “gydymas” apima žmogaus ligos, kuriai yra būdingas trombozinis aktyvumas, gydymą ir į jį įeina:

(i) apsisaugojimas nuo ligos, kad ji neatsirastų žmogui, ypač tuo atveju, jeigu žmogus turi polinkį į šią ligą, bet ji dar nėra diagnozuota;

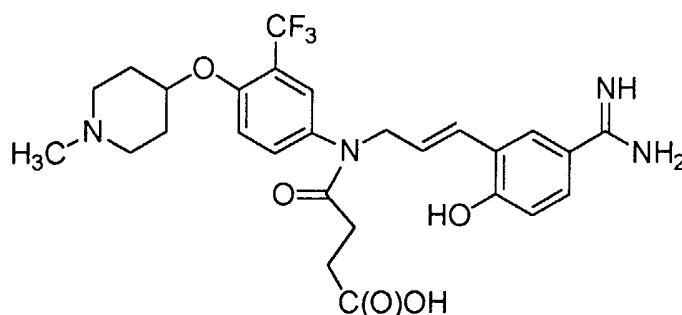
(ii) ligos inhibavimas, t.y. jos vystymosi sustabdymas; arba

(iii) ligos palengvinimas, t.y. ligos regresijos sukėlimas.

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

Šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos savo struktūroje gali turėti asimetrinius anglies atomus, oksidintos sieros atomus arba kvaternizuotus azoto atomus. Todėl šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos gali egzistuoti kaip atskiri stereoizomerai, racematai ir kaip enantiomerų ir diastereomerų mišiniai. Junginiai taip pat gali egzistuoti kaip geometriniai izomerai. Yra laikoma, kad šis išradimas apima visus tokius atskirus stereoizomerus, racematus ir jų mišinius bei geometrinius izomerus.

Čia naudojama nomenklatūra yra modifikuota I.U.P.A.C. sistemos forma, kurioje šio išradimo junginiai yra pavadinami kaip benzenamino dariniai. Pavyzdžiui, (I) formulės junginys, kuriame A yra -O-, W yra -N(R⁴)-, n yra 1, R¹ yra 2-(karboksi)etilkarbonilas, R² yra -CH₂-CH=CH-, R³ yra -C(NH)NH₂, R⁴ yra metilas, R⁵ yra trifluormetilas, o R⁶ yra hidroksilas, t.y. junginys, kurio formulė:



čia yra vadinamas 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminu.

Panaudojimo galimybės ir vartojimo būdas

A. PANAUDOJIMO GALIMYBĖS

Šio išradimo junginiai yra serino proteazės – Xa faktoriaus – inhibitoriai ir todėl yra tinkami ligoms, kurioms yra būdingas trombozinis aktyvumas, gydyti, remiantis Xa faktoriaus vaidmeniu koaguliacijos kaskadoje (žr. Išradimo kilmė). Svarbiausia šių junginių indikacija yra ilgalaikės rizikos po miokardo infarkto profilaktika. Papildomos indikacijos yra giluminių venų trombozės (DVT) profilaktika po ortopedinės operacijos arba kai kurių pacientų profilaktika po trumpalaikio išeminio priepuolio. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti tinkami indikacijoms, kurioms dabar yra naudojamas kumadinas, tokioms kaip DVT arba kiti chirurginės intervencijos tipai, kaip antai vainikinės arterijos šunto implantas ir poodinė transluminalinė vainikinė angioplastika. Junginiai taip pat yra tinkami trombozinėms komplikacijoms, susijusioms su ūmia promielocitine leukemija, diabetu, dauginėmis mielomomis, susijusia su sepsiniu šoku išsivysčiusia intravaskuline koaguliacija, susijusia su žaibine purpura infekcija, suaugusių respiratorinio išsekimo sindromu, nestabilia angina, ir trombozinėms komplikacijoms, susijusioms su aortos vožtuvo arba kraujagyslių protezais, gydyti. Junginiai taip pat tinka trombozinių ligų profilaktikai, ypač pacientams, kurie turi didelę tokios ligos atsiradimo riziką.

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

Pradiniai biotestai, naudojami šio išradimo junginių inhibiciniam poveikiui į Xa faktorių parodyti, yra paprasti chromogeniniai testai, kuriuose dalyvauja tik serino proteazė, tiriamasis šio išradimo junginys, substratas ir buferis (žr. pvz., *Thrombosis Res.* (1979), Vol.16, pp. 245-254). Pavyzdžiui, pradiname teste gali būti naudojamos keturios audinių žmogaus serino proteazės – laisvas Xa faktorius, protrombinazė, trombinas (IIa) ir audinių plazminogeno aktyvatorius (tPA). Testas su tPA buvo sėkmingai naudojamas

anksčiau, norint parodyti fibrinolitinio proceso nepageidaujamus šalutinius efektus (žr. pvz., *J. Med. Chem.* (1993), Vol.36, pp. 314-319).

Kitas biotestas, tinkantis pademonstruoti šio išradimo junginių sugebėjimą inhibuoti Xa faktorių, rodo šių junginių veiksmingumą prieš laisvą Xa faktorių citratų turinčioje plazmoje. Pavyzdžiui, šio išradimo junginių antikoaguliantinis efektyvumas bus tiriamas, naudojant arba protrombino laiką (PT), arba aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (aPTT), o junginių selektyvumas yra tikrinamas naudojant trombino krešėjimo laiko (TCT) testą. K_i pradiniam fermento teste koreliacija su laisvo Xa faktoriaus citratų turinčioje plazmoje K_i atrinks junginius, kurie sąveikauja su kitais plazmos komponentais arba yra jų inaktyvuojami. K_i koreliacija su PT pailgėjimu yra būtinas pademonstravimas *in vitro*, kad veiksmingumas laisvo Xa faktoriaus inhibavimo teste gali būti perskaičiuojamas į veiksmingumą klinikiame koaguliacijos teste. Be to, PT pailgėjimas citratų turinčioje plazmoje gali būti naudojamas poveikio trukmei matuoti tolimesniuose farmakodinaminiuose tyrimuose.

Daugiau informacijos apie testus 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. BENDRAI APIE VARTOJIMĄ

Šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos, grynoje formoje arba atitinkamoje farmacinėje kompozicijoje, gali būti vartojami bet koku priimtu vartojimo būdu arba agentais, skirtais panašioms tikslams. Taigi vartojimas gali būti, pavyzdžiui, peroralinis, nosinis, parenterinis, vietinis, transderminis arba rektalinis, naudojant kietas, pusiau kietas, liofilizuotų miltelių arba skystas dozuotas formas, tokias kaip, pavyzdžiui, tabletės, žvakutės, piliulės, minkštos elastinės ir kietos želatinos kapsulės, milteliai, tirpalai, suspensijos arba aerozoliai, arba panašios, geriausia vienetinių dozuotų formų, leidžiančių paprastai įvesti tikslias dozes, pavidalu. Į kompozicijas įeis įprastas farmacinis nešiklis arba pagalbinė medžiaga ir šio išradimo junginys kaip veiklusis agentas ir, be to, įeis dar kiti vaistiniai agentai, farmaciniai agentai, nešikliai, adjuvantai ir t.t.

Bendru atveju, priklausomai nuo numatomo vartojimo būdo, farmaciškai priimtinos kompozicijose bus nuo maždaug 1 % iki maždaug 99 % pagal masę šio išradimo junginio(ių) arba jo farmaciškai priimtinos druskos ir nuo 99 % iki 1 % pagal masę tinkamos farmacinės pagalbinės medžiagos. Geriau, kai kompozicijoje yra nuo maždaug 5 % iki 75 % pagal masę šio išradimo junginio(ių) arba jo farmaciškai priimtinos druskos, o likusi dalis yra 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 šio išradimo junginio(ių) arba jo farmaciškai priimtinos druskos turinti kompozicija yra pagaminama pridėdant bet kokių paprastai naudojamų pagalbinių medžiagų, tokių kaip, pavyzdžiui, farmacinio grynumo laipsnio manitolio, laktozės, krakmolo, paželatininto krakmolo, magnio stearato, sacharino natrio druskos, talko, celiuliozės eterinių darinių, gliukozės, želatinos, sacharozės, citrato, propilgalato ir panašių. Tokioms kompozicijoms yra suteikiama tirpalų, suspensijų, tablečių, piliulių, kapsulių, miltelių, prailguoto išsiskyrimo ir panaši forma.

Geriausia tokioms kompozicijoms suteikti kapsulės, kapletės arba tabletės formą, ir todėl jose taip pat bus skiediklio, tokio kaip laktozė, sacharozė, dikalcio fosfatas ir panašūs; dezintegranto, tokio kaip natrio kroskarmelizė arba jos dariniai; tepalo, tokio kaip magnio stearatas ir panašūs; rišiklio, tokio kaip krakmolas, gumiarabikas, polivinilpirolidonas, želatina, celiuliozės eteriniai dariniai ir panašūs.

Šio išradimo junginiai arba jų farmaciškai priimtinos druskos taip pat gali būti įkomponuojami į žvakutes, naudojant, pavyzdžiui, apie nuo maždaug 0,5 % iki 50 % veikliojo ingrediento, esančio nešiklyje, kuris lėtai ištirpsta kūne, pvz. polioksietilenglikolių ir polietilenglikolių (PEG), pvz. PEG 1000 (96 %) ir PEG 4000 (4 %).

Skystos farmacinės kompozicijos gali būti, pavyzdžiui, pagaminamos ištirpinant, disperguojant ir t.t. šio išradimo junginį(us) (nuo maždaug 0,5 % iki maždaug 20 %) arba jo farmaciškai priimtina druską ir, esant reikalui, farmacinius adjuvantus nešiklyje, tokiaime kaip, pavyzdžiui, vanduo,

fiziologinis tirpalas, vandeninė dekstrozė, glicerolis, etanolis ir panašūs, ir tokiu būdu pagaminant tirpalą arba suspensiją.

Jeigu pageidaujama, šio išradimo kompozicijoje taip pat gali būti nedideli kiekiai papildomų medžiagų, tokių kaip drėkinantys arba emulguojantys agentai, pH buferuojantys agentai, antioksidantai ir panašūs, kaip antai, pavyzdžiui, citrinų rūgštis, sorbitano monolauratas, trietanolamino oleatas, butilintas hidroksitoluenas ir t.t.

Dabartiniai tokių dozuotų formų pagaminimo būdai yra žinomi arba bus aiškūs specialistams; žr. pavyzdžiui, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). Skiriamoje kompozicijoje bet kuriuo atveju bus terapiškai efektyvus kiekis šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, skirtos gydyti ligą, palengvinamą inhibuojant Xa faktorių pagal šiame išradime duodamus patarimus.

Yra vartojamas šio išradimo junginių arba jų farmaciškai priimtinių druskų terapiškai efektyvus kiekis, kuris keisis priklausomai nuo daugelio faktorių, įskaitant konkretaus naudojamo junginio aktyvumą; junginio metabolinį stabilumą ir veikimo trukmę; paciento amžių, kūno masę, bendrą sveikatos būklę, lytį ir maistą; vartojimo būdą ir laiką; ekskrecijos dažnį; vaistų derinį; konkrečios ligos sunkumą ir vykdomą gydymą. 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 ir geriausia nuo maždaug 1,4 mg iki maždaug 7,2 mg/kg kūno masės per dieną. Pavyzdžiui, skiriant 70 kg asmeniui, išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos dozės ribos bus nuo maždaug 10 mg iki maždaug 1,0 g per dieną, geriau nuo maždaug 50 mg iki maždaug 700 mg per dieną ir geriausia nuo maždaug 100 mg iki maždaug 500 mg per dieną.

Tinkamiausi įgyvendinimo variantai

Iš šio išradimo santraukoje aprašytų (I) formulės junginių viena tinkamiausia junginių grupė yra junginiai, kuriuose A yra -O-; W yra -N(R⁴)-; kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1 arba 2; n yra 1; R² yra -[C(R⁷)₂]_m-C(O)-N(R⁸)-, o R³ yra -C(NH)NH₂.

Iš šios junginių grupės patys tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(aminokarbonilmetil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)etilbenzenamino);

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(etoksikarbonilmetil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(metil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(metil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino ir

4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino.

Kita tinkamiausia junginių grupė iš šio išradimo santraukoje aprašytų (I) formulės junginių yra junginiai, kuriuose A yra -O-; W yra -N(R⁴)-; kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1 arba 2; n yra 1; R² yra -[C(R⁷)₂]_m-, o R³ yra -C(NH)NH₂.

Iš šios junginių grupės patys tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš sąrašo, susidedančio iš:

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(N'-metilpiperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino; ir

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino.

Kita tinkamiausia junginių grupė iš šio išradimo santraukoje aprašytų (I) formulės junginių yra junginiai, kuriuose A yra -O-; W yra -N(R⁴)-; kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1 arba 2; n yra 1; R² yra -[C(R⁷)₂]_m-[C(R⁸)]=CH-; R³ yra -C(NH)NH₂, o R⁸ yra vandenilis.

Iš šios junginių grupės patys tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš sąrašo, susidedančio iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(karboksimetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-etoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-etoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-(etoksikarbonil)propil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-etoksikarbonil-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3,5-difluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-acetilpiperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3,5-difluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-metoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-metoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(metoksikarbonil)etilkarbonil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metoksikarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(aminokarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(metoksikarbonil)-N-(2-(metoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(aminokarbonil)etilkarbonil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(etoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(nitro)-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(etoksikarbonilmetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(etoksikarbonil)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(etoksikarbonil)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino ir

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino.

Kita tinkamiausia junginių grupė iš šio išradimo santraukoje aprašytų (I) formulės junginių yra junginiai, kuriuose A yra -O-; W yra -N(R⁴)-; kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1 arba 2; n yra 1; R² yra -[C(R⁷)₂]_m-[C(R⁸)]=CH-; R³ yra -C(NH)NH₂, o R⁸ yra metilas.

Iš šios junginių grupės patys tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš sąrašo, susidedančio iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(nitro)-N-(2-metil-3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

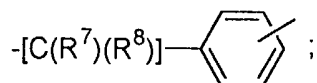
4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino; ir

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino.

Kita tinkamiausia junginių grupė iš šio išradimo santraukoje aprašytų (I) formulės junginių yra junginiai, kuriuose A yra -O-; W yra -N(R⁴)-; kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1 arba 2; n yra 1; R² yra



o R³ yra -C(NH)NH₂.

Iš šios junginių grupės patys tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš sąrašo, susidedančio iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)-benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-metoksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)-benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)-benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)-benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(karboksimetil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)-benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino; ir

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino.

Kita tinkamiausia junginių grupė iš šio išradimo santraukoje aprašytų (I) formulės junginių yra junginiai, kuriuose A yra -O-; W yra -O- arba -S-; kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1 arba 2; n yra 1; R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-$ $[C(R^8)]_n=CH-$; o R^3 yra $-C(NH)NH_2$.

Iš šios junginių grupės patys tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš sąrašo, susidedančio iš:

4-(tetrahidropiran-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino; ir

4-(tian-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino.

Iš aukščiau paminėtų tinkamiausių junginių patys tinkamiausi yra junginiai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(karboksietil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksietil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

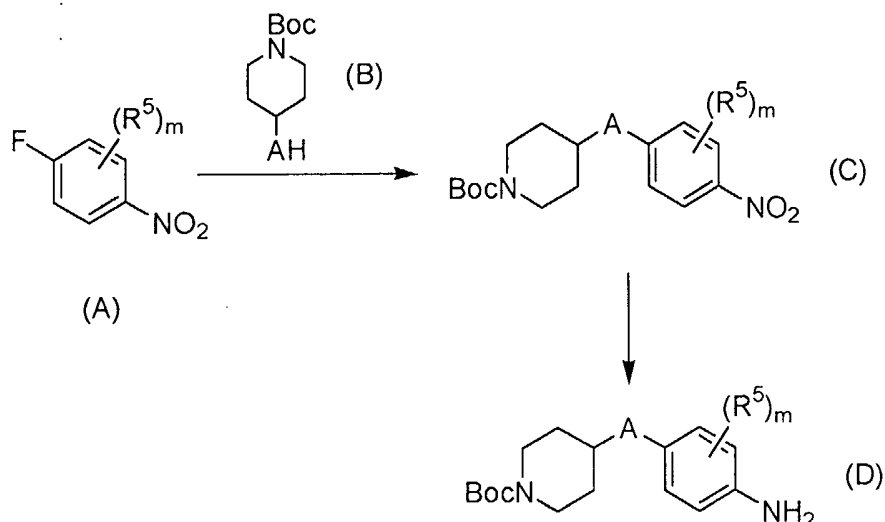
4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino; ir

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(3-amidinoftenil)aminokarbonil)metil)-benzenamino.

Išradimo junginių gavimas

Patogumo dėlei toliau duodamos reakcijų schemos yra skirtos (I) formulės junginiams, kuriuose W yra $-N(R^4)-$, gauti. Taip pat turėtų būti suprantama, kad toliau duodamose reakcijų schemose pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai (pvz. R^5 arba R^6) pavaizduotose formulėse yra galimi tik tokie, kurie duoda stabilūs junginius.

Toliau duotoje 1 reakcijos schemoje, vaizduojančioje (D) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, A yra $-O-$ arba $-N(R^7)-$; m yra 0-4 ir kiekvienas iš R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, dialkilaminogrūpė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; Boc yra t-butoksikarbonilas, o R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

1 reakcijos schema

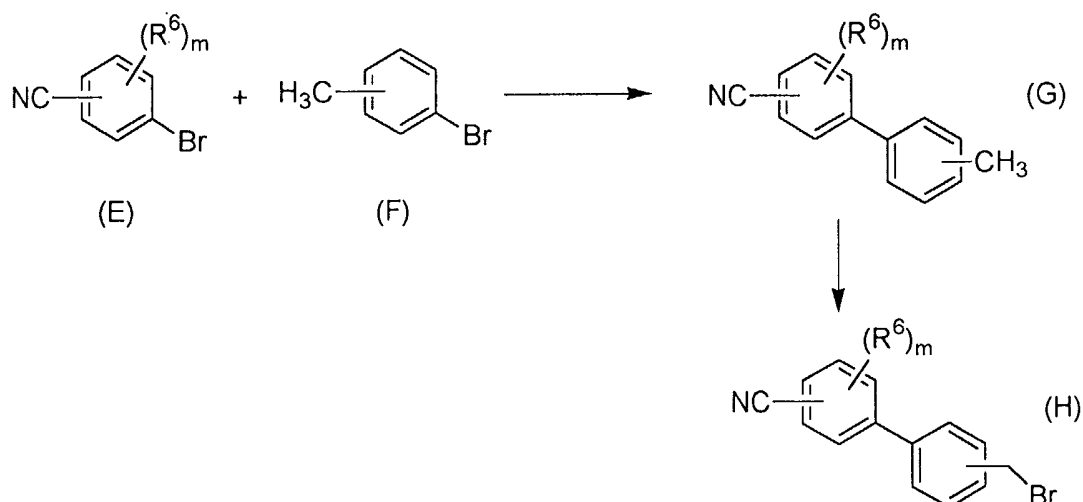
(A) ir (B) formulių junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (D) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (A) formulės junginį aprotoniniame tirpiklyje, pavyzdžiui, dimetilformamide, baze, tokia kaip natrio hidridas, kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1-4 valandas, geriausia 2 valandas. Į reakcijos mišinį pridedama B formulės junginio, ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 8-12 val. (C) formulės junginys iš reakcijos mišinio išskiriamas standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukcentravimas ir sparčioji chromatografija.

Po to, tokiu būdu gautas (C) formulės junginys yra redukuojamas standartinėmis hidrinimo sąlygomis (Pd/C), gaunant (D) formulės junginį.

Toliau duotoje 2 reakcijos scheme, vaizduojančioje (H) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, m yra 0-4; ir kiekvienas iš R⁶ yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kurios arilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė).

2 reakcijos schema



(E) ir (F) formulių junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

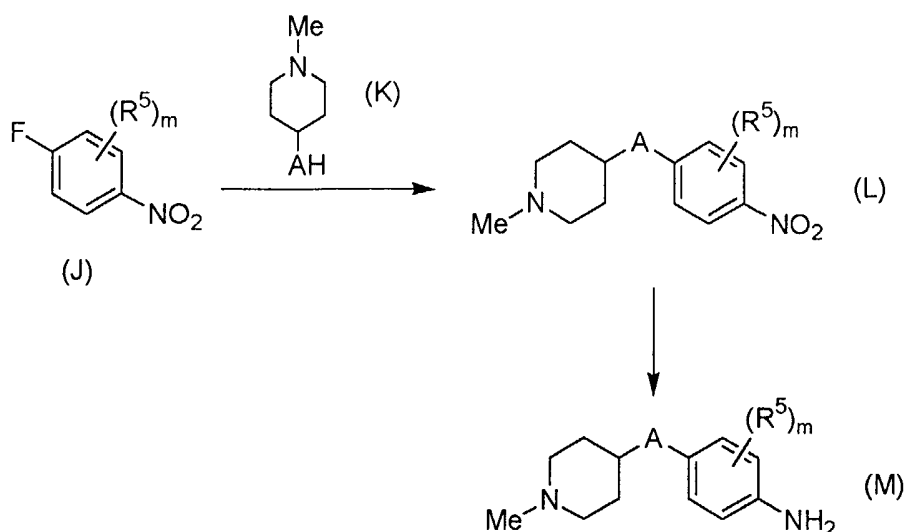
Bendru atveju, (H) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (E) formulės junginį poliniame tirpiklyje, tokiame kaip dioksanas, alkilalavu, tokiu kaip heksametildialavas, esant katalizatoriaus, tokio kaip trifenilfosfino paladis, standartinėmis kopuliavimo reakcijos sąlygomis. Po to į reakcijos mišinį panašiomis sąlygomis yra pridėdama (F) formulės junginio. Tada iš reakcijos mišinio yra išskiriamas (G) formulės junginys standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukonzentravimas ir gryninimas panaudojant sparčiąją chromatografiją.

Po to (G) formulės junginys yra veikiamas brominimo agentu, tokiu kaip NBS, esant radikalinio iniciatoriaus, tokio kaip benzoilperoksidas, aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrachlormetanas. Gautas tirpalas virinamas su grįžtamuju šaldytuvu maždaug 10-15 valandų, geriausia maždaug 15 valandų. Tirpiklis nugarinamas ir (H) formulės junginys išskiriamas sparčiosios chromatografijos metodu.

Toliau duotoje 3 reakcijos schemoje, vaizduojančioje (M) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4; ir kiekvienas iš R⁵ yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė,

dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; o R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

3 reakcijos schema

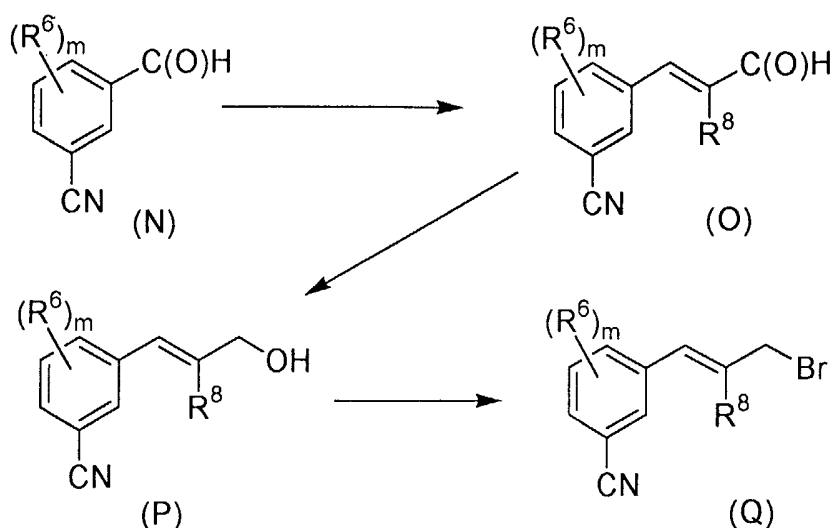


(J) ir (K) formulių junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (M) formulės junginiai yra pagaminami panašiai, kaip ir aukščiau duotoje 1 schemeje aprašyti (D) formulės junginiai.

Toliau duotoje 4 reakcijos schemeje, vaizduojančioje (Q) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, m yra 1-4; ir kiekvienas iš R^6 yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kurios arilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė); o R^8 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

4 reakcijos schema



(N) formulės junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

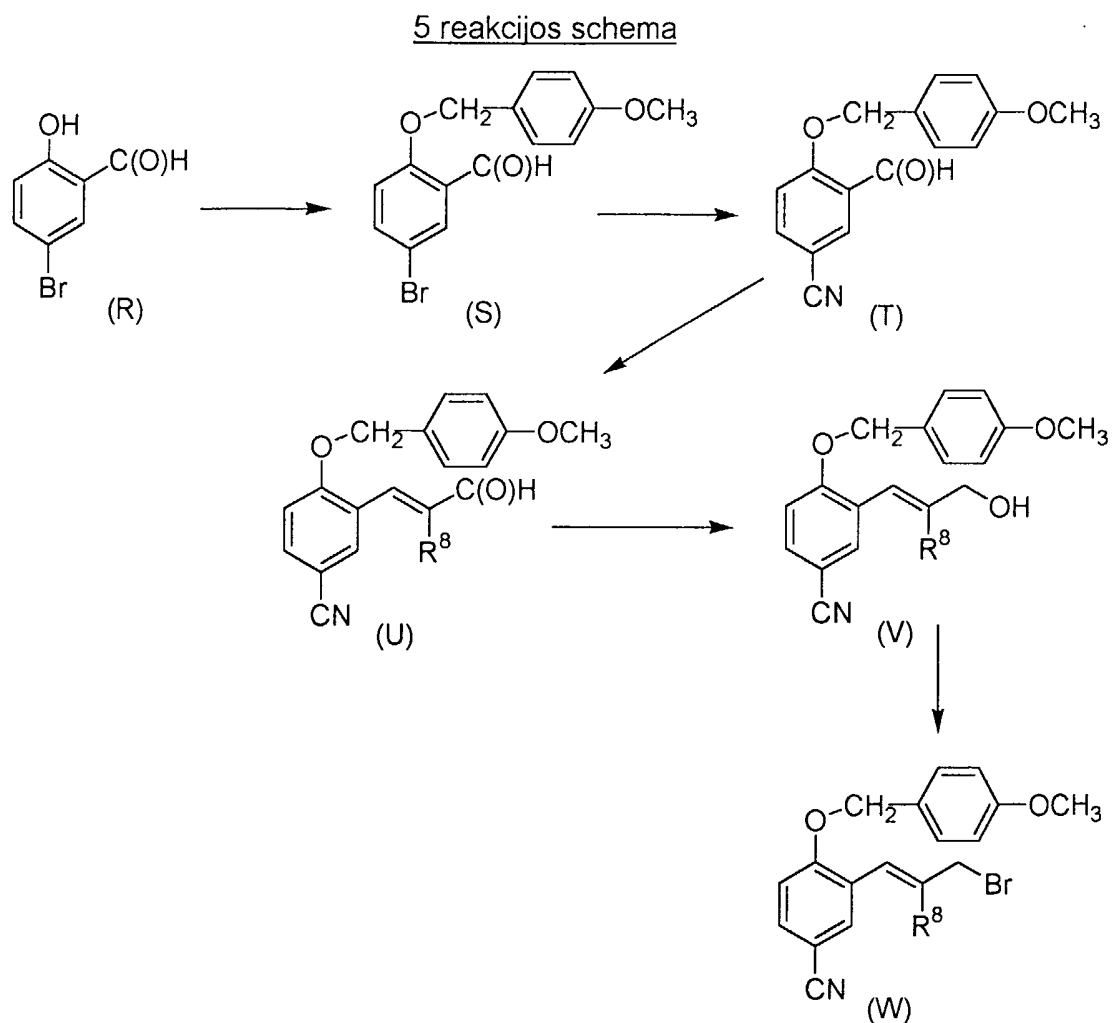
Bendru atveju, (Q) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (N) formulės junginį organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, atitinkamu Wittig'o reagentu, tokiu kaip (trifenilfosforaniliden)acetaldehidas. Reakcijos mišinys maišomas virinant su grįžtamuju šaldytuvu 12-16 val., geriausia maždaug 16 valandų. Po to reakcijos mišinys atšaldomas, ir (O) formulės junginys išskiriamas iš reakcijos mišinio standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip sukonzentravimas ir gryninimas panaudojant sparčiąją chromatografiją.

Po to (O) formulės junginys organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis, yra veikiamas, esant reikalui, chelatą sudarančiu agentu, tokiu kaip CeCl₃, ir reakcijos mišinys maišomas nuo 30 min. iki 1 val., geriausia apie 1 val., 0 °C temperatūroje. Po to pridedama redukuojančio agento, tokio kaip natrio borhidridas, ir gautas mišinys maišomas dar 1 val. 0 °C temperatūroje. Mišinys sukonzentruojamas ir gauta liekana ištirpinama vandeniniame baziniame tirpale, tokiame kaip vandeninis NaHCO₃. (P) formulės junginys išskiriamas iš tirpalo ekstrahuojant, sukonzentruojant ir išgryninant sparčiosios chromatografijos metodu.

Po to (P) formulės junginys yra veikiamas brominimo agentu, tokiu kaip trifenilfosfino-bromo kompleksas, kambario temperatūroje. Gautas tirpalas maišomas 50-60 °C, geriausia 60 °C, temperatūroje nuo maždaug 30 minučių iki valandos, geriausia apie 30 minučių. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki

kambario temperatūros ir sukonzentruojamas. (Q) formulės junginys išskiriamas iš reakcijos mišinio ištrinant, nufiltruojant ir sukonzentruojant.

Toliau duotoje 5 reakcijos scheme, vaizduojančioje (W) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, R^8 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, ariklas arba aralkilas.



(R) formulės junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (W) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (R) formulės junginį aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip metileno chloridas, baze, tokia kaip natrio hidridas. Reakcijos mišinys yra maišomas nuo 30 minučių iki valandos, geriausia maždaug 30 minučių, kambario temperatūroje. Po to yra pridėdama blokuojančią grupę pateikiančio reagento, tokio kaip 4-metoksibenzilchloridas, ir gautas reakcijos mišinys maišomas 8-

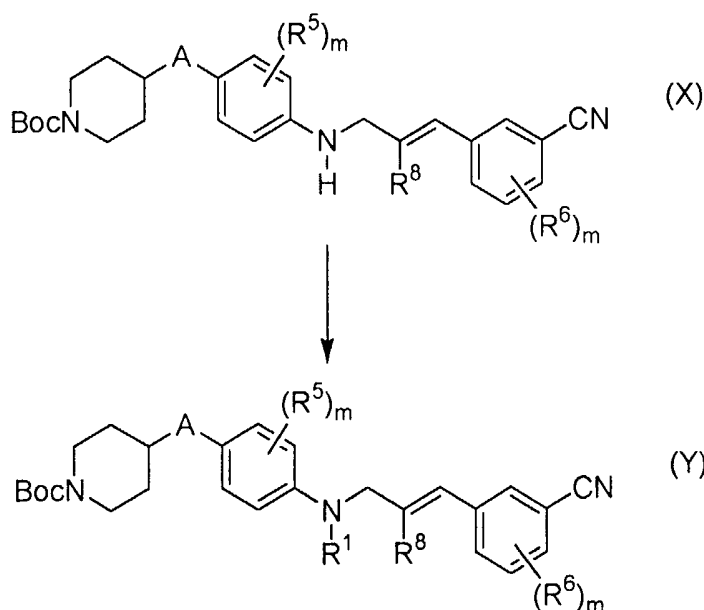
20 valandų, geriausia apie 16 valandų, kambario temperatūroje. Tada mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojant atskiriamas organinis sluoksnis. Iš organinio sluoksnio išskiriamas (S) formulės junginys sukonzentruojant ir išgryninant sparčiosios chromatografijos metodu.

Po to tokiu būdu gautas (S) formulės junginys yra veikiamas cianido grupę turinčiu agentu, tokiu kaip $\text{Zn}(\text{CN})_2$, esant katalizatoriaus, tokio kaip $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$, organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilformamidas. Gautas reakcijos mišinys maišomas maždaug 90 °C temperatūroje 2-4 valandas, geriausia apie 3 valandas, po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas vandeniniu baziniu tirpalu, tokiu kaip 50 % NH_4OH . Iš reakcijos mišinio išskiriamas (T) formulės junginys standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukonzentravimas ir grynimas panaudojant sparčiąją chromatografiją.

Po to (T) formulės junginys yra veikiamas panašiu būdu, kaip aprašyta aukščiau (N) formulės junginiui gauti, ir gaunamas (U) formulės junginys. Po to (U) formulės junginys yra veikiamas panašiu būdu, kaip aprašyta aukščiau (O) formulės junginiui gauti, ir gaunamas (V) formulės junginys. Po to (V) formulės junginys yra veikiamas panašiu būdu, kaip aprašyta aukščiau (P) formulės junginiui gauti, ir gaunamas (W) formulės junginys.

Toliau duotoje 6 reakcijos scheme, vaizduojančioje (Y) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0-4; A yra -O- arba -N(R⁷)-; kiekvienas iš R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; kiekvienas iš R⁶ yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kurios arilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė); R⁸ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; o R¹ yra alkilas, alkoksikarbonilalkilas, karboksialkilas, aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilaminokarbonilalkilas, benzilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, cianogrupė).

6 reakcijos schema

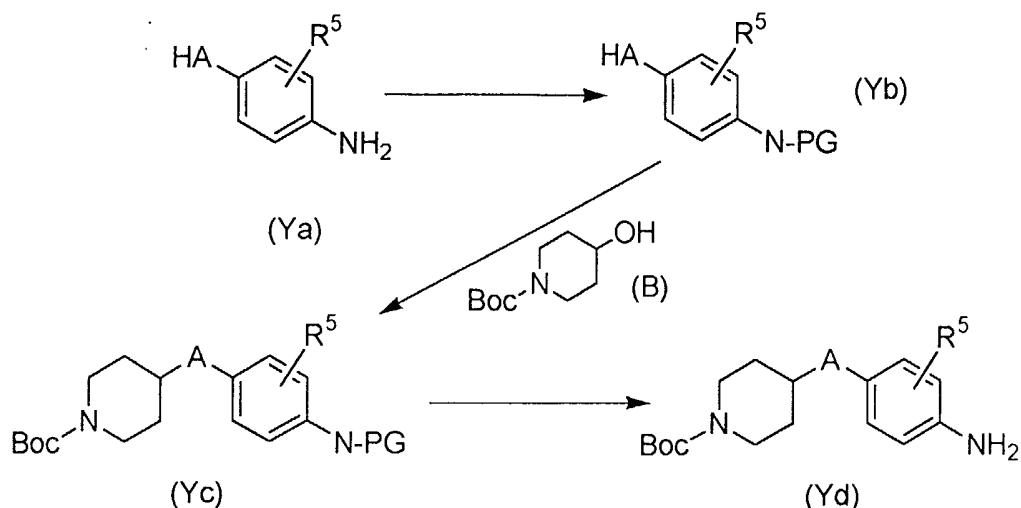


(X) formulės junginiai gali būti pagaminami čia aprašytais būdais ir gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendrai imant, (Y) formulės junginių pagaminimas iš (X) formulės junginių yra alkilavimo reakcija. Pavyzdžiui, (X) formulės junginys aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip DMF, esant bazės, tokios kaip K_2CO_3 , yra veikiamas atitinkamu alkilinančiu agentu, tokiu kaip metilo bromacetatas. Mišinys yra maišomas nuo 50 °C iki maždaug 60 °C, geriausia maždaug 55 °C, temperatūroje 4-8 valandas, geriausia apie 6 valandas. Atvėsinus reakcijos mišinį iki kambario temperatūros, (Y) formulės junginys išskiriamas iš reakcijos mišinio standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukonzentravimas ir gryninimas panaudojant sparčiąją chromatografiją.

Toliau duotoje 6a reakcijos scheme, vaizduojančioje (Yd) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; Boc yra t-butoksikarbonilas; PG yra azotą blokuojant grupė, pvz. trifluormetilkarbonilas; o R⁵ yra nitrogrupė arba karboksigrupė.

6a reakcijos schema



(Ya) ir (B) formulių junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (Yd) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (Ya) formulės junginį atitinkamą blokuojančią grupę įvedančiu reagentu, tokiu kaip trifluoracto anhidridas, aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip metileno chloridas, esant bazės, tokios kaip trietilamino, nuo 0 °C iki kambario temperatūros, geriausia 0 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas šioje temperatūroje 2-4 valandas, geriausia apie 3 valandas. Po to šis reakcijos mišinys praskiedžiamas ir neutralizuojamas ir tada iš reakcijos mišinio išskiriamas (Yb) formulės junginys standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukonzentravimas ir gryninimas sparčiosios chromatografijos metodu.

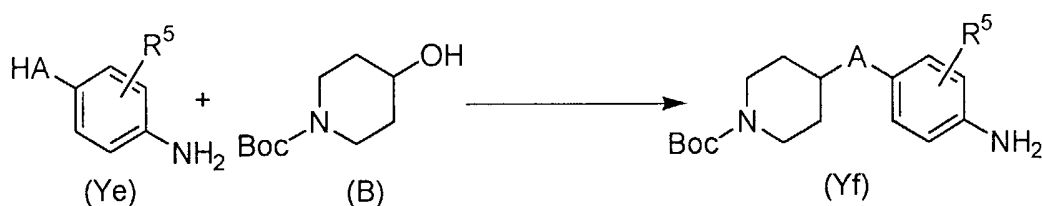
Po to (Yb) formulės junginys yra veikiamas (B) formulės junginiu Mitsunobu reakcijos sąlygomis, t.y. į (Yb) formulės junginio ir (B) formulės junginio mišinį poliniame tirpiklyje, tokiaime kaip THF, esant trifenilfosfino, įlašinama DEAD. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje nuo 30 minučių iki 1 valandos, geriausia apie 1 valandą. Tada iš reakcijos mišinio išskiriamas (Yc) formulės junginys standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukonzentravimas ir gryninimas sparčiosios chromatografijos metodu.

Bazinės hidrolizės sąlygomis, tokiomis kaip veikiant (Yc) formulės junginį poliniame tirpiklyje, tokiaime kaip metanolis ir vanduo, baze, tokia kaip

K_2CO_3 , nuo kambario temperatūros iki 100 °C, geriausia 50 °C temperatūroje, 1-20 valandų, geriausia 16 valandų, susidaro (Yd) junginys.

Toliau duotoje 6b reakcijos scheme, vaizduojančioje (Yf) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; R⁵ yra alkoksikarbonilas; Boc yra t-butoksikarbonilas; o R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

6b schema

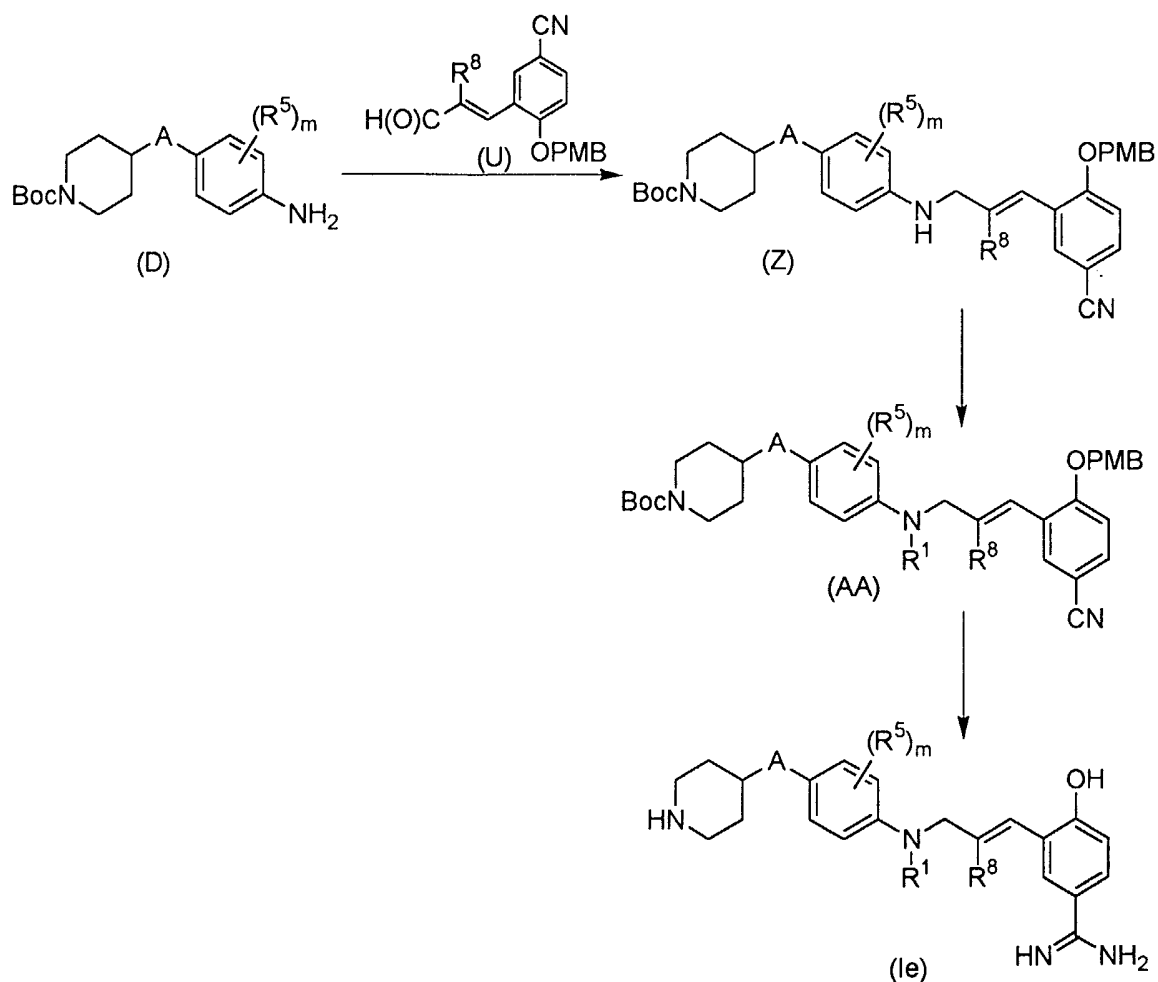


(Ye) ir (B) formulių junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (Yf) formulės junginiai yra pagaminami iš (Ye) formulės ir (B) formulės junginių panašiu būdu, t.y. Mitsunobu reakcijos sąlygomis, kaip ir aukščiau aprašyti (Yc) formulės junginiai.

Toliau duotoje 7 reakcijos scheme, vaizduojančioje (Ie) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4, o kiekvienas R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; R¹ yra alkilkarbonilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas, karboksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilalkilkarbonilas, aminokarbonilalkilkarbonilas, mono[dialkoksikarbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas, alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas; Boc yra t-butoksikarbonilas; OPMB yra 4-metoksibenziloksigrupė; R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; o R⁸ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

7 reakcijos schema



(D) ir (U) formulų junginiai gali būti pagaminami čia aprašytais būdais arba specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (Ie) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (D) formulės junginį redukcinio aminavimo sąlygomis, ir gaunamas (Z) formulės junginys. Pavyzdžiui, į (D) formulės junginio ir (Z) formulės junginio mišinį poliniame tirpiklyje, pavyzdžiui, metanolyje, pridedama silpnos rūgšties, tokios kaip acto rūgštis. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje nuo 15 min. iki 1 val., geriausia 1 val., pridedama redukcijos agento, tokio kaip NaCNBH₃, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje nuo 30 min. iki 1 val., geriausia 1 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir liekana tirpinama silpnoje bazėje, tokioje kaip NaHCO₃. (Z) formulės junginys išskiriamas iš reakcijos mišinio standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip

ekstrakcija, sukcentravimas ir gryninimas panaudojant sparčiąją chromatografiją.

(Z) formulės junginys aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, yra veikiamas acilinimo agentu, tokiu kaip 4-chlor-4-oksobutiratas, esant bazės, tokios kaip piridinas, 0 °C temperatūroje. Gautas tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros ir laikomas nuo 30 min. iki 1 val., geriausia apie 30 min. Po to iš reakcijos mišinio išskiriamas (AA) formulės junginys.

(AA) formulės junginys ištirpinamas bevandeniame alkanolyje, geriausia etanolyje, po to į tirpalą pridedama bevandenės mineralinės rūgšties, geriausia HCl, per laiko tarpą, pakankamą tirpalui prisisotinti rūgštimi, palaikant apie -78 °C reakcijos temperatūrą. Tirpalui įsisotinus, reakcijos indas sandariai uždaromas, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma nuo 12 iki 24 valandų, geriausia apie 16 valandų. Tirpiklis nugarinamas vakuume, gauta liekana ištirpinama šviežiame bevandeniame alkanolyje, geriausia etanolyje, ir po to veikiama bevandeniu amoniaku (dujiniu) nuo kambario temperatūros iki maždaug 100 °C nuo 1 iki maždaug 48 valandų, geriausia maždaug 60 °C temperatūroje apie 2 valandas. Po to (Ie) formulės junginys yra išskiriamas iš reakcijos mišinio standartiniais išskyrimo metodais, pavyzdžiui, vakuume nugarinant tirpiklį ir išgryninant didelio efektyvumo skysčių chromatografijos (HPLC) metodu. Pastarosios stadijos metu (AA) formulės junginiai su blokuotais deguonimi arba azotu yra deblokuojami.

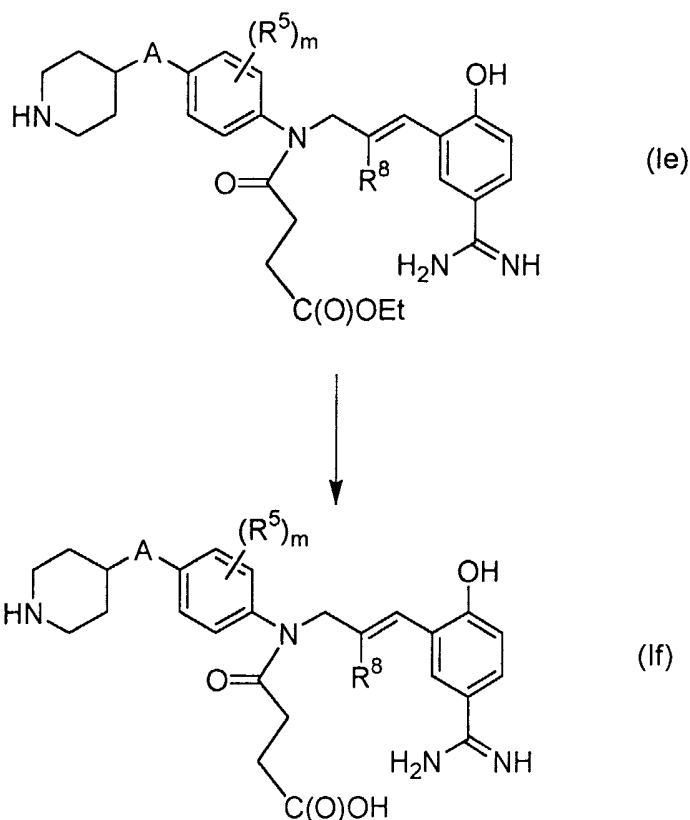
Kitu atveju, (D) formulės junginiai gali būti veikiami (Q) formulės junginiais standartinėmis alkilimo sąlygomis, susidarant atitinkamiems (Z) formulės junginių analogams, kurie gali būti veikiami panašiu būdu, kaip aprašyta aukščiau (Z) formulės ir (AA) formulės junginių atveju ir gaunami šio išradimo junginiai.

Kitu atveju, (D) formulės junginiai gali būti veikiami (H) formulės junginiais standartinėmis alkilimo sąlygomis, susidarant atitinkamiems (Z) formulės junginių analogams, kurie gali būti veikiami panašiu būdu, kaip aprašyta aukščiau (Z) formulės ir (AA) formulės junginių atveju ir gaunami šio išradimo junginiai.

Kitu atveju (I) formulės junginiai, kuriuose R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-$ $[C(R^8)]_m=CH-$ (kaip parodyta aukščiau (Ie) formulės junginiais), gali būti veikiami hidrinimo sąlygomis (pvz. Pd/C), gaunant (I) formulės junginius, kuriuose R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-$ (sotūs).

Toliau duotoje 8 reakcijos scheme, vaizduojančioje (If) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4, o kiekvienas R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; o R⁸ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

8 reakcijos schema

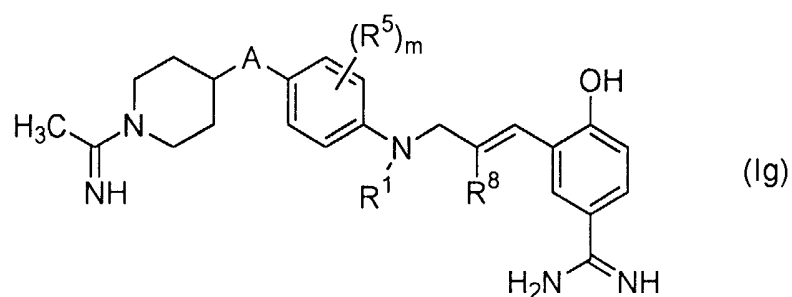


(Ie) formulės junginiai yra pagaminami aprašytais būdais.

Bendru atveju, (If) formulės junginiai yra pagaminami veikiant (Ie) formulės junginius bazinės hidrolizės sąlygomis, tokiomis kaip pridedant LiOH į (Ie) formulės junginio tirpalą poliniame tirpiklyje, tokiame kaip etanolis/vanduo, ir po to maišant reakcijos mišinį nuo kambario temperatūros iki maždaug 100 °C, geriausia kambario temperatūroje, 2-4 valandas, geriausia apie 4 valandas. (If) formulės junginys yra išskiriamas iš reakcijos mišinio standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip mišinio neutralizavimas pridedant rūgšties, sukonzentravimas ir atskyrimas HPLC metodu.

Toliau duotoje 9 reakcijos schemoje, vaizduojančioje (Ig) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; R¹ yra alkilas, alkilkarbonilas, fenilalilidenilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ arba -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoksikarbonilas, karboksialkilas, aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilaminokarbonilalkilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti karboksigrupė arba alkoksikarbonilas), karboksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilalkilkarbonilas, aminokarbonilalkilkarbonilas, benzilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ arba -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), mono[dialkoksikarbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas, alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas; m yra 0-4, o kiekvienas R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; kiekvienas iš R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; kiekvienas iš R⁸ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas ir kiekvienas iš R⁹ yra alkilas arba aralkilas:

(If)

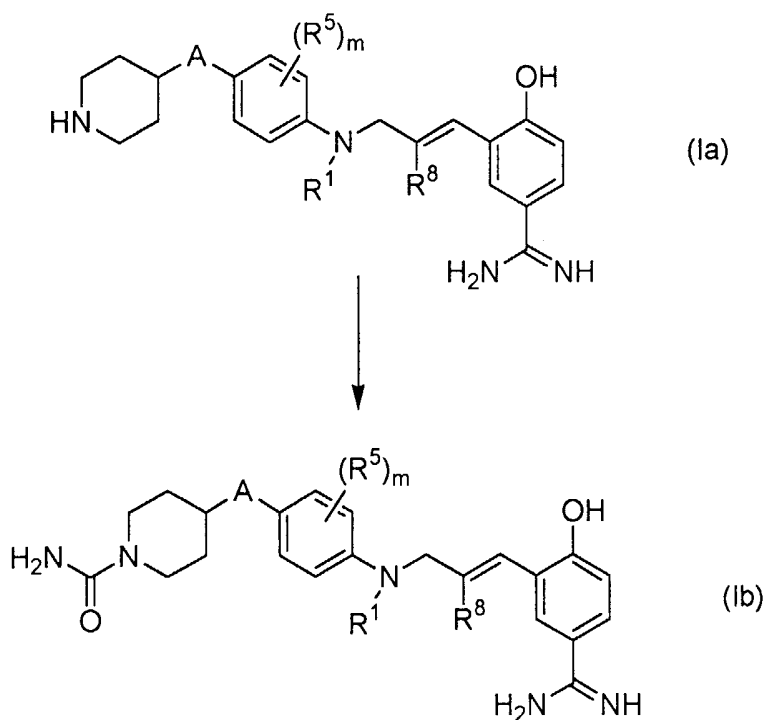


Bendru atveju, (Ig) formulės junginiai yra pagaminami iš (If) formulės junginių pirmiausia veikiant (If) formulės junginius etilo acetimidatu poliniame tirpiklyje, tokiam kaip etanolis, esant bazės, tokios kaip trietilaminas. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2-4 valandas, geriausia apie 4 valandas. Po to šis mišinys parūgštinamas ir sukonzentruojamas ir iš koncentrato išskiriamas (Ig) formulės junginys HPLC metodu.

Toliau duotoje 10 reakcijos scheme, vaizduojančioje (Ib) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; R¹ yra alkilas, alkilkarbonilas, fenilalilidenilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ arba -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoksikarbonilas, karboksialkilas, aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilaminokarbonilalkilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti karboksigrupė arba alkoksikarbonilas),

karboksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilalkilkarbonilas, aminokarbonilalkilkarbonilas, benzilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, $-C(NH)-NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$), mono[dialkoksikarbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas, alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas; m yra 0-4, o kiekvienas iš R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; kiekvienas iš R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; kiekvienas iš R^8 yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas ir kiekvienas iš R^9 yra alkilas arba aralkilas:

10 reakcijos schema



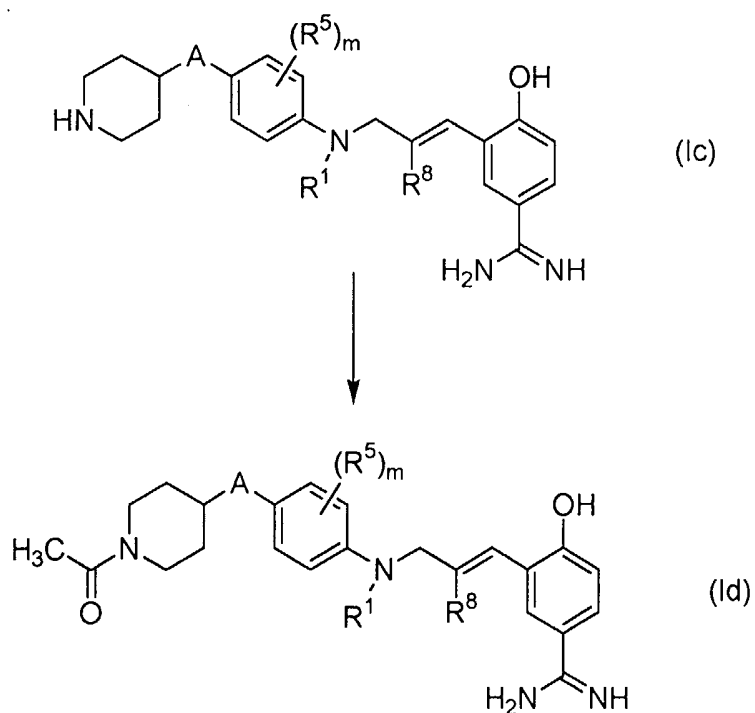
(Ia) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytas būdais.

Bendru atveju, (Ib) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (Ia) formulės junginį poliniame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis,

fenilkarbamatu, kuriame prie azoto gali būti pakaitų, esant bazės, tokios kaip trietilaminas. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2-4 valandas, geriausia apie 3 valandas, parūgštinamas silpna rūgštimi ir išgryninus HPLC metodu, gaunamas (Ib) formulės junginys.

Toliau duotoje 11 reakcijos scheme, vaizduojančioje (Id) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; R¹ yra alkilas, alkilkarbonilas, fenilalilidenilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ arba -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoksikarbonilas, karboksialkilas, aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilaminokarbonilalkilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti karboksigrupė arba alkoksikarbonilas), karboksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilalkilkarbonilas, aminokarbonilalkilkarbonilas, benzilas (kurio fenilo grupėje kaip pakaitai gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ arba -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), mono[dialkoksikarbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas, alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas; m yra 0-4, o kiekvienas iš R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; kiekvienas iš R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; kiekvienas iš R⁸ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; ir kiekvienas iš R⁹ yra alkilas arba aralkilas:

11 reakcijos schema

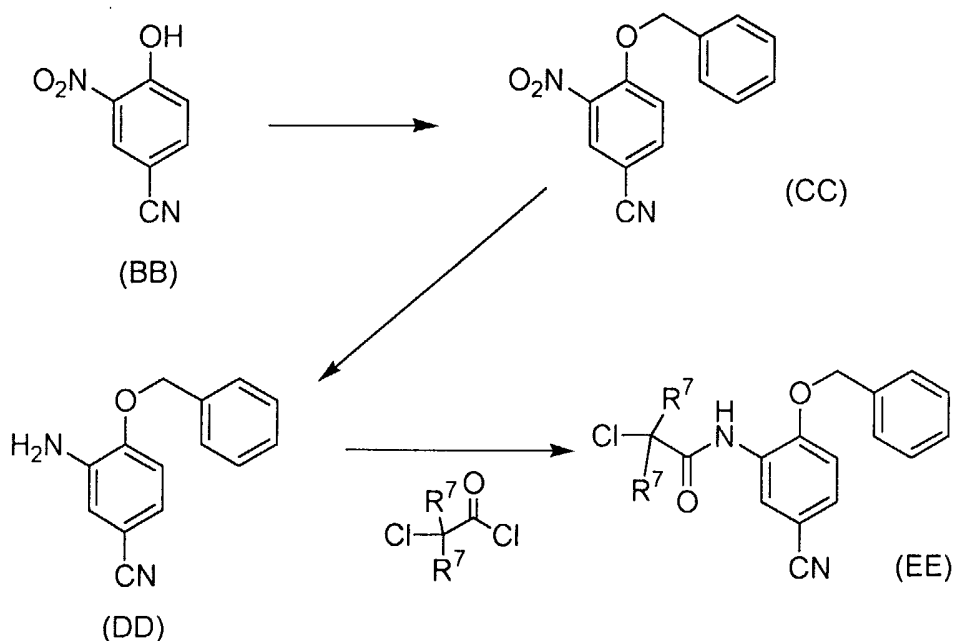


(Ic) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytais būdais.

Bendru atveju, (Id) formulės junginiai yra pagaminami veikiant (Ic) formulės junginius aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip acetonitrilas, acilinimo agentu, tokiu kaip acetilchloridas, kambario temperatūroje. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje nuo maždaug 1 valandos iki maždaug 4 valandų, geriausia 2 valandas. Į reakcijos mišinį pridedama bazės, tokios kaip LiOH vandenyje, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 1-3 valandas, geriausia 2 valandas. Reakcijos mišinys neutralizuojamas pridedant rūgštį, sukonzentruojamas ir išgryninus HPLC metodu gaunamas (Id) formulės junginys.

Toliau duotoje 12 reakcijos scheme, vaizduojančioje (EE) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, kiekvienas iš R^7 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

12 reakcijos schema



(BB) formulės junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

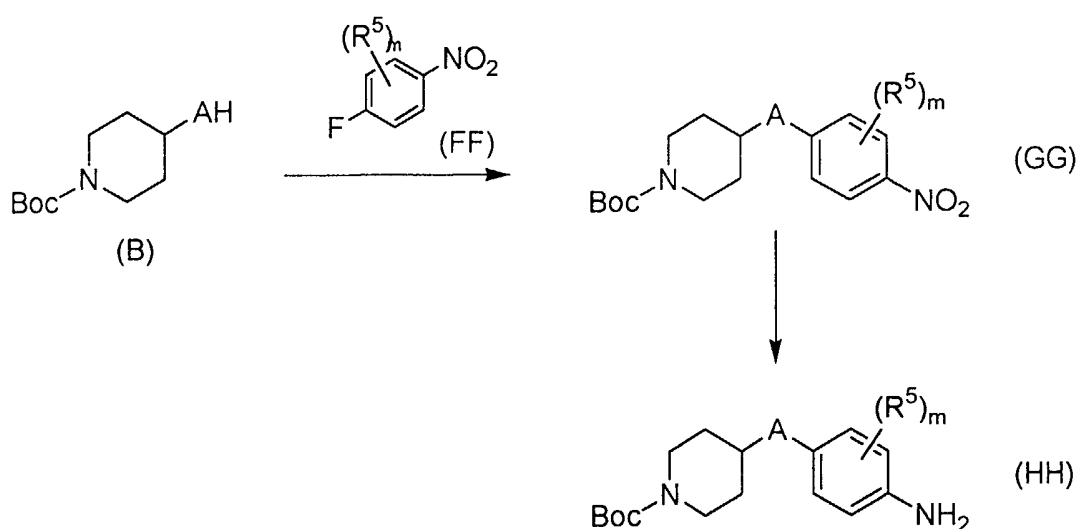
Bendru atveju, (EE) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (BB) formulės junginį aprotoliniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilformamido ir acetonitrilo mišinys, blokuojančią grupę įvedančiu agentu, tokiu kaip benzilbromidas, esant bazės, tokios kaip kalio karbonatas. Reakcijos mišinys yra šildomas nuo kambario temperatūros iki 100 °C, geriausia apie 60 °C temperatūroje, maždaug 3-6 valandas, geriausia apie 4 valandas. (CC) formulės junginys išskiriamas iš reakcijos mišinio standartiniais išskyrimo metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukonzentravimas ir perkristalinimas.

Po to (CC) formulės junginys yra veikiamas redukcijos agentu, tokiu kaip alavo chloridas, naudojant standartines redukcijos sąlygas, gaunant (DD) formulės junginį.

Po to (DD) formulės junginys yra veikiamas acilinimo agentu, tokiu kaip chloracetilchloridas, esant bevandenės bazės, poliniame tirpiklyje, tokiame kaip acetonas, azoto atmosferoje ir gaunamas (EE) formulės junginys.

Toliau duotoje 13 reakcijos scheme, vaizduojančioje (HH) formulės junginių, kurie yra tarpiniai junginiai šio išradimo junginiams gauti, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4 ir kiekvienas iš R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; o Boc yta t-butoksikarbonilas.

13 reakcijos schema



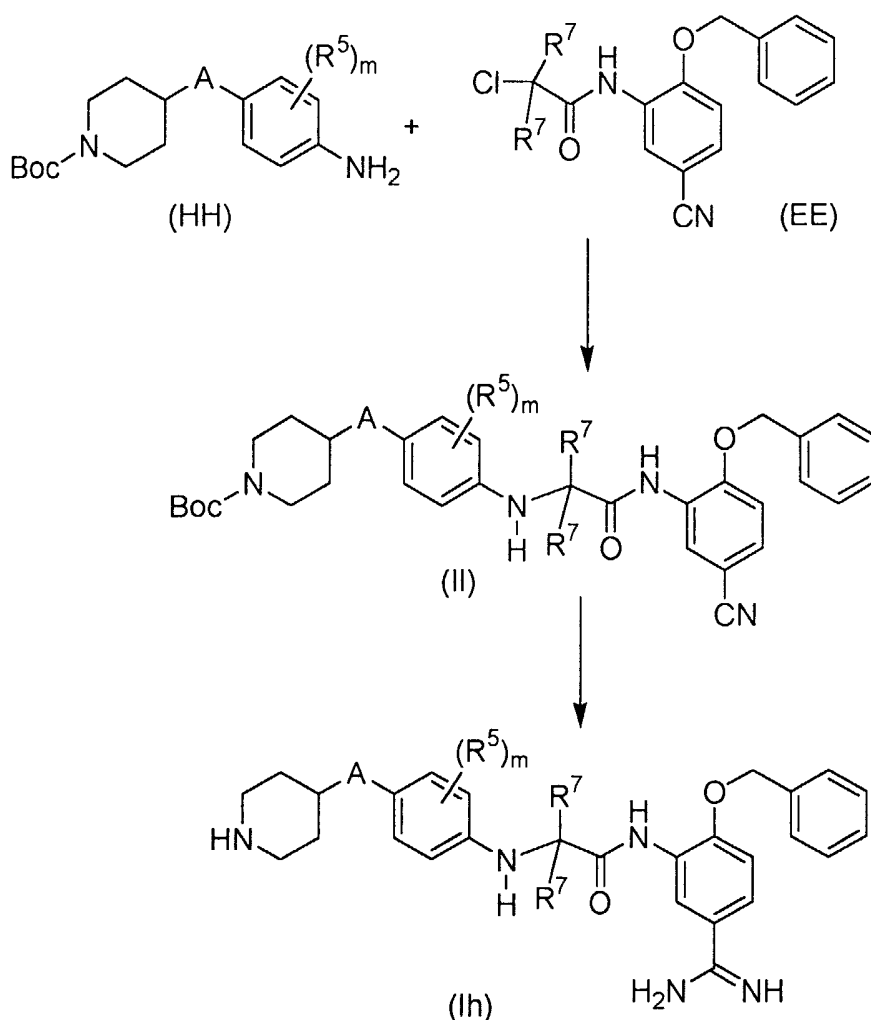
(B) formulės junginiai ir (FF) formulės junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

Bendru atveju, (HH) formulės junginiai yra pagaminami panašiu būdu, kaip ir aukščiau aprašyti (D) formulės junginiai.

Toliau duotoje 14 reakcijos scheme, vaizduojančioje (Ih) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4; kiekvienas iš R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; Boc

yra t-butoksikarbonilas ir kiekvienas iš R^7 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

14 reakcijos schema



(EE) formulės ir (HH) formulės junginiai gali būti pagaminami čia aprašytas būdais arba gali būti pagaminami specialistams žinomais būdais.

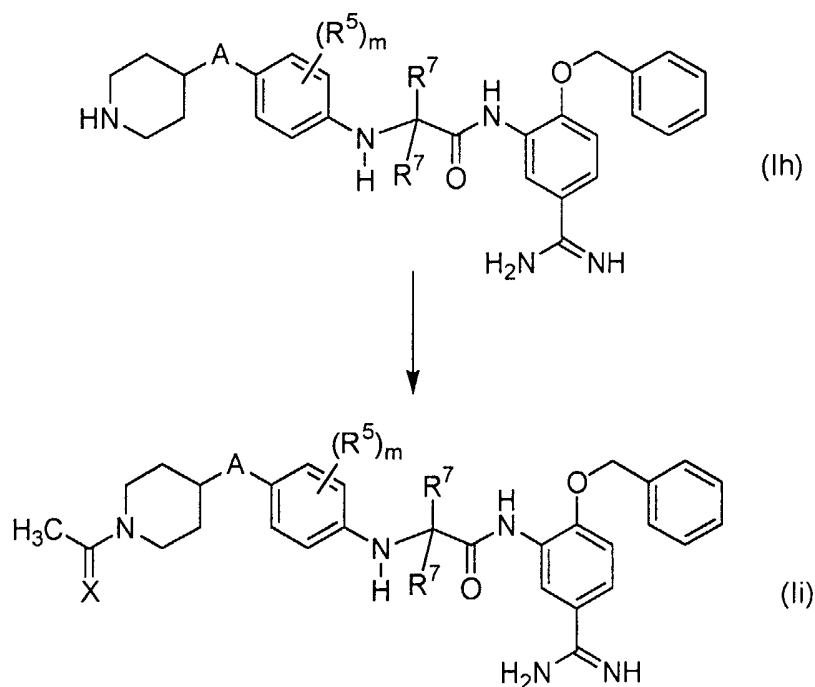
Bendru atveju, (Ih) formulės junginiai yra pagaminami pirmiausia veikiant (HH) formulės junginį aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilformamidas, ir esant bazės, tokios kaip kalio karbonatas, ir natrio jodido (EE) formulės junginiu. Reakcijos mišinys yra kaitinamas maždaug 80 °C temperatūroje nuo 4 iki 6 valandų, geriausia apie 5,5 valandas. Mišiniui leidžiama atvėsti ir po to supilama į ledinį vandenį. Iš susidariusios suspensijos išskiriamas (II) formulės junginys standartiniais išskyrimo

metodais, tokiais kaip ekstrakcija, sukcentravimas ir gryninimas panaudojant sparčiąją chromatografiją.

Po to taip gautas (II) formulės junginys yra veikiamas panašiomis sąlygomis kaip ir (AA) junginys, ir gaunamas atitinkamas (Ih) formulės junginys.

Toliau duotoje 15 reakcijos scheme, vaizduojančioje (li) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, X yra O arba NH; A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4; kiekvienas iš R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; ir kiekvienas iš R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

15 reakcijos schema

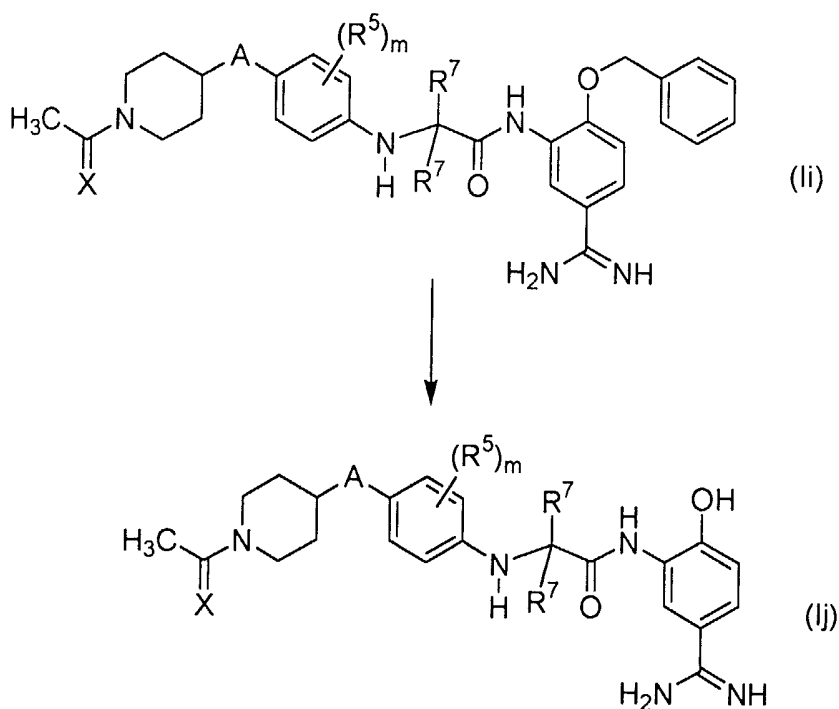


(Ih) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytais būdais.

Bendru atveju, (li) formulės junginiai yra pagaminami panašiais būdais, kaip aprašyta aukščiau (Ig) formulės junginiams gauti.

Toliau duotoje 16 reakcijos scheme, vaizduojančioje (Ij) formulės junginių, kurie yra šio išradimo junginiai, gavimą, X yra O arba NH; A yra -O- arba -N(R⁷)-; m yra 0-4; kiekvienas iš R⁵ nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksigrupė, alkoksikarbonilas, aminogrūpė, monoalkilaminogrūpė, dialkilaminogrūpė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas; ir kiekvienas iš R⁷ yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas.

16 reakcijos schema



(Ii) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytais būdais.

Bendru atveju, (Ij) formulės junginiai yra pagaminami standartinio hidrinimo sąlygomis. Kitu atveju, vietoj to, kad aukščiau aprašyti (AA) formulės arba (II) formulės junginiai būtų veikiami bevandeniu amoniaku (dujiniu), šie junginiai gali būti veikiami NH₂OR⁹ formulės junginiu ir gaunamas atitinkamas (I) formulės junginys, kuriame R³ yra -C(NH)N(H)OR⁹.

Alkoksikarbonilo grupę turintys išradimo junginiai gali būti pagaminami iš atitinkamos aktyvuotos rūgšties, tokios kaip halogenanhidridas, specialistams žinomais būdais.

Aminokarbonilo grupę, monoalkilaminokarbonilo grupę arba dialkilaminokarbonilo grupę turintys išradimo junginiai taip pat gali būti hidrolizuojami rūgštinėmis sąlygomis ir gaunami atitinkami šio išradimo junginiai, turintys $-C(O)OH$ grupę.

Karboksigrupę arba alkoksikarbonilo grupę turintys išradimo junginiai taip pat gali būti amidinami standartinėmis amidinimo sąlygomis ir gaunami atitinkami šio išradimo junginiai, turintys aminokarbonilo grupę, monoalkilaminokarbonilo grupę arba dialkilaminokarbonilo grupę.

Nitrogrupę turintys išradimo junginiai taip pat gali būti redukuojami standartinėmis sąlygomis ir gaunami atitinkami šio išradimo junginiai, turintys aminogrupę, kuri taip pat gali būti veikiami atitinkamais alkilavimo agentais arba acilavimo agentais ir gaunami atitinkami šio išradimo junginiai, turintys monoalkilaminogrupę arba dialkilaminogrupę.

Toliau šio išradimo junginiai gali būti veikiami atitinkamu halogenanhidridu, geriausia chloranhidridu, arba atitinkamu anhidridu arba ekvivalentiniu dariniu, ir gaunami išradimo junginiai, kuriuose R^3 yra $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, kur R^7 yra vandenilis, alkilas arilas arba aralkilas.

Kitu atveju, šio išradimo junginiai gali būti veikiami junginiu, kurio formulė $Cl-C(O)-OR^9$ arba jo funkciniu ekvivalentu, ir gaunami šio išradimo junginiai, kuriuose R^3 yra $-C(NH)N(H)C(O)R^9$.

Kitu atveju, šio išradimo junginiai taip pat gali būti veikiami junginiais, kurių formulė $R^9-S(O)_2$ -imidazolas (kur R^9 yra apibūdinti aukščiau duotoje išradimo santraukoje), poliniame tirpiklyje, tokiaime kaip metileno chloridas, kambario temperatūroje, ir gaunami šio išradimo junginiai, kuriuose R^9 yra $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$, kur R^9 yra apibūdintas aukščiau duotoje išradimo santraukoje.

Kitu atveju, šio išradimo junginiai toliau gali būti veikiami atitinkamu $N-R^7$ -pakeistu fenilkarbamatu poliniame tirpiklyje, geriausia metileno chloride, kambario temperatūroje maždaug 6-24 valandas, geriausia apie 12 valandų, ir gaunami šio išradimo junginiai, kuriuose R^3 yra $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$, kur R^7 yra apibūdintas aukščiau duotoje išradimo santraukoje.

Visi šio išradimo junginiai, pagaminti aukščiau aprašytais būdais, kurie yra laisvos bazės arba rūgšties formos, gali būti paversti jų farmaciškai priimtiniomis druskomis, veikiant atitinkama neorganine arba organine baze arba rūgštimi. Aukščiau aprašytais būdais pagamintų junginių druskos gali būti paverstos jų laisvos bazės arba rūgšties forma panaudojant standartines metodikas.

* * * * *

Toliau duoti konkretūs paruošiamieji pavyzdžiai ir pavyzdžiai yra pateikiami kaip įvadas į šio išradimo praktiką ir neturi būti laikomi apribojančiais šio išradimo sferą.

1 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((D) formulės junginiai)

A. Į 4-hidroksi-N-(t-butoksikarbonil)piperidiną (10,0 g) DMF kambario temperatūroje pridedama NaH (2,2 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Pridedama 4-fluor-3-trifluometil-1-nitrobenzeno (5,3 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniniu NaHCO_3 ir vandeniniu HCl, džiovinamas natrio sulfatu, sukonzentruojamas ir gryninamas leidžiant per silikagelio kolonėlę (heksanas/etilacetatas, gradientas) ir 80 % išeiga gaunamas (C) formulės junginys – 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluometil-1-nitrobenzenas

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (C) formulės junginiai.

C. 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluometil-1-nitrobenzenas ištirpinamas metanolyje pridėjus Pd/C. Tirpalas hidrinamas esant 345 kPa slėgiui 1 val, kol pasibaigia vandenilio sugėrimas. Katalizatorius nufiltruojamas ir sukonzentravus filtratą gaunamas 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluometilbenzenaminas, > 95 %.

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (D) formulės junginiai.

2 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((H) formulės junginiai)

A. 3-Brombenzonitrilo (910 mg), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (290 mg), $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ (1,64 g) ir dioksano (20 ml) mišinys argono atmosferoje sandariai uždaromas slėgį atlaikančiame vamzdyje. Tada maišant vamzdis kaitinamas 100-110 °C temperatūroje 3 valandas ir dar 15 valandų 80 °C temperatūroje. Į šį reakcijos mišinį argono atmosferoje pridedama 1-brom-3-metilbenzeno (940 mg), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (290 mg) ir dioksano (5 ml). Sandariai uždarytas vamzdis kaitinamas 135-140 °C temperatūroje maišant dvi dienas. Katalizatorius nufiltruojamas, filtratas supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 , sukonzentruojamas, ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, 1:3) gaunama 0,64 g 3-(3-cianofenil)-1-metilbenzeno.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (G) formulės junginiai.

C. 3-(3-Cianofenil)-1-metilbenzeno (0,73 g), NBS (0,712 g) ir benzoilperoksido (92 mg) mišinys CCl_4 virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 15 valandų. Nugarinus tirpiklį, negrynas produktas išskirstomas leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas = 1:3) ir gaunamas 3-(3-cianofenil)-1-(brommetil)benzenas (0,6 g).

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (H) formulės junginiai.

3 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((M) formulės junginiai)

A. Į 4-hidroksi-N-metilpiperidiną (13,0 g) DMF kambario temperatūroje pridedama NaH (4,2 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Pridedama 4-fluor-3-trifluormetil-1-nitrobenzeno (22 g) -10 °C temperatūroje, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, sukonzentruojamas ir gryninamas leidžiant per silikagelio kolonėlę (heksanas/etilacetatas).

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (L) formulės junginiai.

C. 4-(N-metilpiperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-1-nitrobenzenas ištirpinamas metanolyje pridėjus Pd/C. Tirpalas hidrinamas esant 345 kPa slėgiui 1 val, kol pasibaigia vandenilio sugėrimas. Katalizatorius nufiltruojamas, ir sukonzentravus filtratą gaunamas 4-(N-metilpiperidin-4-il)oksi-3-trifluormetilbenzenaminas, > 95 %.

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (M) formulės junginiai.

4 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((Q) formulės junginiai)

A. 3-Cianobenzaldehido (2,0 g) ir (trifenilfosforaniliden)acetaldehido (5,0 g) mišinys 100 ml CH_2Cl_2 maišomas virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 16 valandų. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, sukonzentruojamas ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas = 3/7) gaunama 2,2 g 3-ciano-1-(2-formiletenil)benzeno, kuris yra geltona alyva.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (O) formulės junginiai.

C. Į 3-ciano-1-(2-formiletenil)benzeną (1 g) 30 ml MeOH pridedama CeCl_3 (1,88 g), gautas tirpalas maišomas 30 minučių ir atšaldomas iki 0 °C. Po to į šį tirpalą pridedama NaBH_4 (0,29 g). Gautas tirpalas maišomas 1 val. 0 °C temperatūroje ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama 100 ml sotos vandeninio NaHCO_3 ir ekstrahuojama etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis džiovinamas, sukonzentruojamas ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, 1:4) gaunama 0,73 g 3-ciano-1-(3-hidroksiprop-2-en-1-il)benzeno.

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (P) formulės junginiai.

E. Į Ph_3P (1,0 g) suspensiją 40 ml MeCN 0 °C temperatūroje pridedama bromo (0,6 g), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 15 minučių, po to sušildomas iki kambario temperatūros. Tada į Br_2PPh_3 suspensiją įlašinama 3-ciano-1-(3-hidroksiprop-2-en-1-il)benzeno (0,5 g) 10 ml MeCN. Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 30 minučių, atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas. Liekana trinama su 10 % heksanu etilacetate. Mišinys nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį, ir

sukoncentravus filtratą gaunama 0,71 g 3-ciano-1-(3-bromprop-2-en-1-il)benzeno, kuris yra geltona alyva.

F. Panašiu būdu pagaminami kiti (Q) formulės junginiai.

5 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((W) formulės junginiai)

A. Į 3-brom-6-hidroksibenzaldehydą (5 g) 100 ml CH_2Cl_2 pridedama NaH (1,0 g) ir maišoma 30 minučių kambario temperatūroje. Į šį tirpalą pridedama 4-metoksibenzilchlorido (4,29 g) ir toliau maišoma 16 valandų kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 100 ml vandens ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis džiovinamas, sukonzentruojamas ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, 3:7) gaunamas 3-brom-6-((4-metoksibenzil)oksi)benzaldehydas (6,7 g), kuris yra balta kieta medžiaga.

B. 3-brom-6-((4-metoksibenzil)oksi)benzaldehydo (4 g), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1 g) ir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,32 g) mišinys 40 ml DMF maišomas 90 °C temperatūroje 3 valandas, atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas 100 ml 50 % NH_4OH . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis džiovinamas, sukonzentruojamas ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, 1:4) gaunama 2,8 g 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)benzaldehydo, kuris yra geltona kieta medžiaga.

C. 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)benzaldehydo (2,8 g) ir (trifenilfosforaniliden)acetaldehydo (3,5 g) mišinys 40 ml CH_2Cl_2 maišomas virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 16 valandų. Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros, sukonzentruojamas ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas/ CH_2Cl_2 , 1:8:3) gaunamas 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)-1-(2-formiletenil)benzenas (2,8 g), kuris yra geltona kieta medžiaga.

D. Į 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)-1-(2-formiletenil)benzeną (2,30 g) 100 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:7:1) tirpalo 0 °C temperatūroje pridedama NaBH_4 (0,29 g). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą ir sukonzentruojamas. Gauta liekana praskiedžiama 100 ml sotaus vandeninio NaHCO_3 ir ekstrahuojama etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis džiovinamas,

sukoncentruojamas ir gaunamas 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)-1-(3-hidroksiprop-2-en-1-il)benzenas (92,3 g), kuris yra geltona kieta medžiaga.

E. Į Ph_3P (2,4 g) suspensiją MeCN 0 °C temperatūroje pridedama bromo (1,5 g), mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 15 minučių ir tada sušildomas iki kambario temperatūros. Į šią Br_2PPh_3 suspensiją įlašinama 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)-1-(3-hidroksiprop-2-en-1-il)benzeno (2,3 g) 20 ml MeCN. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą, atvėsintas iki kambario temperatūros ir sukoncentruojamas. Išgryninus liekaną leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, 1:9), gaunamas 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)-1-(3-bromprop-2-en-1-il)benzenas (0,81 g), kuris yra geltona alyva.

6 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((Y) formulės junginiai)

A. Į 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(3-cianofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminą (0,39 g) ir K_2CO_3 (0,56 g) DMF pridedama metilo bromacetato. Mišinys maišomas 55 °C temperatūroje 6 valandas. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis sukoncentruojamas, ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę gaunamas 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-cianofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas (0,15 g).

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Y) formulės junginiai.

6a PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((Yd) formulės junginiai)

A. Į 4-hidroksi-3-nitrobenzenaminą (10,0 g) metileno chloride (60 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (27 ml) ir trifluoracto rūgšties anhidrido (10,9 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu, parūgštinamas ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis džiovinamas, sukoncentruojamas, ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę

(etilacetatas/heksanas, 1:1) gaunamas 4-hidroksi-3-nitro-N-(trifluormetilkarbonil)benzenaminas (10,0 g).

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Yb) formulės junginiai.

C. Į 4-hidroksi-3-nitro-N-(trifluormetilkarbonil)benzenaminą (10,0 g), trifenilfosfiną (22,1 g) ir 4-hidroksi-N-(t-butoksikarbonil)piperidiną (17,0 g) THF (30 ml) įlašinama DEAD (13,5 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą, sukonzentruojamas, ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, gradientas) gaunamas 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(trifluormetilkarbonil)benzenaminas.

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (Yc) formulės junginiai.

E. Į 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(trifluormetilkarbonil)benzenaminą metanolyje (150 ml) ir vandenyje (150 ml) pridedama K_2CO_3 (6,0 g), ir reakcijos mišinys kaitinamas 50 °C temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktas džiovinamas, sukonzentruojamas, ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas) gaunamas 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-nitrobenzenaminas (11,0 g).

F. Panašiu būdu pagaminami kiti (Yd) formulės junginiai.

6b PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((Yf) formulės junginiai)

A. Į 4-hidroksi-2-(metoksikarbonil)benzenaminą (6,8 g), trifenilfosfiną (14,2 g) ir 4-hidroksi-N-(t-butoksikarbonil)piperidiną (9,06 g) THF (200 ml) kambario temperatūroje įlašinama DEAD (9,51 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, sukonzentruojamas ir ištirpinamas eteryje. Eterinis sluoksnis plaunamas 0,5 N NaOH vandeniniu tirpalu, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Tada jis sukonzentruojamas ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, gradientas) gaunamas 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-2-(metoksikarbonil)benzenaminas (7,31 g).

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Yf) formulės junginiai.

7 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((EE) formulės junginiai)

A. 3-Nitro-4-hidroksibenzonitrilo (10 g, 61 mmol) tirpalas 40 ml dimetilformamido ir 100 ml acetonitrilo mišinyje maišomas pridėjus bevandenio kalio karbonato (10,1 g, 73,2 mmol) ir benzilbromido (10,4 g, 61 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje apie 4 valandas. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir kieta medžiaga perplaunama etilacetatu. Filtratas plaunamas eteriu. Organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir sukonzentruojami. Perkristalinus kietą medžiagą iš acetono/heksano, gaunama 14 g (90 %) 3-nitro-4-(benziloksi)benzonitrilo, kuris yra balta kieta medžiaga.

B. 3-Nitro-4-(benziloksi)benzonitrilo (14 g, 55 mmol) tirpalas 300 ml etilacetato maišomas, pridėjus alavo chlorido (61 g, 270 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu iš viso 5 valandas. Reakcijos mišiniui leidžiama atvėsti ir jis supilamas į ledinį vandenį, turintį 68 g kalio rūgščiojo karbonato. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą. Vanderinis sluoksnis plaunamas etilacetatu (2x). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2x) ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir sukonzentravus gaunama 12,5 g produkto. Išgryninus produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, naudojant 20, 40 ir 50 % etilacetato heksane laipsnišką gradientą, gaunama 7,3 g 3-amino-4-(benziloksi)benzonitrilo; BMR (CDCl_3 , TMS) δ 5,16 (s, 2), 6,84 (d, 1), 6,91 (s, 1), 7,04 (d, 1), 7,43 (m, 5) m.d.

C. 3-Amino-4-(benziloksi)benzonitrilo (7 g, 31,2 mmol) ir bevandenio kalio karbonato (8,6 g, 62,4 mmol) suspensija 50 ml acetono maišoma azoto atmosferoje, dalimis pridėdant chloracetilchlorido (2,6 ml, 33 mmol). Reakcijos mišinys maišomas per naktį. Reakcijos mišinys supilamas į ledinį vandenį, ir skystis neutralizuojamas 6N hidrochlorido rūgštimi. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir išdžiovinus sumažintame slėgyje gaunamas 3-((chlormetil)karbonilamino)-4-(benziloksi)benzonitrilas (8,3 g), kuris yra balta kieta medžiaga; BMR (CDCl_3 , TMS) δ 4,22 (s, 2), 5,23 (s, 2), 7,03 (d, 1), 7,43 (m, 7), 8,73 (d, 1).

8 PARUOŠIAMASIS PAVYZDYS

((HH) formulės junginiai)

A. Heksnu perplauto natrio hidrido (3 g, 75 mmol) suspensija dimetilformamide (80 ml) maišoma lašinant N-(t-butoksikarbonil)-4-hidroksipiperidino (10 g, 50 mmol) suspensiją dimetilformamide (10 ml). Reakcijai inicijuoti reikia šiek tiek pašildyti, bet po to reakcijos greičiui kontroliuoti reikia reakcijos mišinį šaldyti ledo vonioje. Maždaug po 30 minučių, kai baigiama lašinti, iš karto pridedama kieto 4-fluor-1-nitrobenzeno (7,4 g, 52 mmol). Reakcijos mišinys maišomas apie 3 valandas. Reakcijos mišinys supilamas į ledinį vandenį. Gautas skystis neutralizuojamas iki neutralaus pH 1N hidrochlorido rūgštimi. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu, ir išdžiovinus sumažintame slėgyje gaunama 16 g 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-1-nitrobenzeno; BMR (CDCl_3 , TMS) δ 1,45 (s, 9), 1,72 (m, 2), 1,98 (m, 2), 3,38 (m, 2), 3,68 (m, 2), 4,62 (m, 1), 6,98 (m, 2), 8,19 (m, 2).

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (GG) formulės junginiai.

C. 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-1-nitrobenzeno (15,1 g, 46,8 mmol) suspensija absoliučiam etanolyje (500 ml) ir metanolyje (200 ml) prapučiama azotu, veikiama 10 % paladžiu ant anglies (1,2 g, 50 % vandens pagal masę) ir įdedama į Parr'o hidrogenizatorių, esant 296 kPa dujinio vandenilio slėgiui. Katalizatorius nufiltruojamas. Nugarinus tirpiklį sumažintame slėgyje ir išdžiovinus, gaunama kieta medžiaga. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, naudojant nuo 50 iki 85 % etilacetato heksane laipsnišką gradientą, gauta 11,7 g 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksibenzenamino; BMR (CDCl_3 , TMS) δ 1,45 (s, 9), 1,7 (m, 2), 1,86 (m, 2), 3,25 (m, 2), 3,68 (m, 2), 4,25 (m, 1), 6,63 (m, 2), 6,76 (m, 2).

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (HH) formulės junginiai.

1 PAVYZDYS

((le) formulės junginiai)

A. Į 4-[(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi]-3-trifluormetilbenzenamino (4,9 g) ir 3-ciano-6-((4-metoksibenzil)oksi)-1-(2-formiletetil)benzeno (4 g) mišinį MeOH (80 ml) pridedama acto rūgšties (0,73 g). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 15 minučių, po to pridedama NaCNBH₃. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama 100 ml vandeninio NaHCO₃ ir ekstrahuojama etilacetatu (3x). Organinis sluoksnis džiovinamas, sukonzentruojamas, ir išgryninus leidžiant per silikagelio kolonėlę (etilacetatas/heksanas, 3:7) gaunama 5,7 g 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-((4-metoksibenzil)oksi)-3-cianofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino, kuris yra geltona alyva.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Z) formulės junginiai.

C. Į 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-((4-metoksibenzil)oksi)-3-cianofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminą (1,39 g) 20 ml CH₂Cl₂ 0 °C temperatūroje pridedama etilo 4-chlor-4-oksobutirato (0,43 g) ir piridino (1 ml). Per 30 minučių gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir tada praskiedžiama 100 ml CH₂Cl₂. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu vario sulfatu, džiovinamas ir sukonzentravus gaunamas 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-((4-metoksibenzil)oksi)-3-cianofenil)prop-2-en-1-il)-benzenaminas, kuris yra mėlyna kieta medžiaga.

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (AA) formulės junginiai.

E. Į 4-(N'-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-((4-metoksibenzil)oksi)-3-cianofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminą (5,2 g) 80 ml etanolio -78 °C temperatūroje burbuliuokais leidžiamas dujinis HCl, kol tirpalas įsisotina. Tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 valandų. Sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis ir liekana ištirpinama 80 ml etanolio. Į tirpalą -78 °C temperatūroje 4 minutes leidžiamas dujinis amoniakas. Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 1,5 valandos ir sukonzentruojamas. Gautą liekaną išskirsčius HPLC metodu (MeCN/H₂O gradientas) ir sukonzentravus

gaunamas 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas.

Panašiu būdu pagaminami kiti (Ie) formulės junginiai.

2 PAVYZDYS

((If) formulės junginiai)

A. Į 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminą (2,0 g) 100 ml etanolio/H₂O (50/50) kambario temperatūroje pridedama LiOH (0,56 g), ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Reakcijos mišinys parūgštinamas trifluoracto rūgštimi, sukonzentruojamas, išskirstomas HPLC metodu (CH₃CN/H₂O, gradientas) ir po liofilizacijos gaunamas 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (If) formulės junginiai.

3 PAVYZDYS

((Ig) formulės junginiai)

A. Į 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminą (2,5 g) ir etilo acetimidatą (2 g) etanolyje (100 ml) pridedama trietilamino, ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Tirpalas parūgštinamas trifluoracto rūgštimi, sukonzentruojamas, išskirstomas HPLC metodu (CH₃CN/H₂O, gradientas) ir po liofilizacijos gaunamas 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Ig) formulės junginiai.

4 PAVYZDYS

((Ib) formulės junginiai)

A. Į 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamina (75 mg) MeOH pridedama fenilkarbamato (37 mg) ir Et₃N (0,073 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas, parūgštinas trifluoracto rūgštimi ir išgryninus HPLC metodu (10-40 % acetonitrilas vandenyje su 0,1 % trifluoracto rūgšties). Surenkama atitinkama smailė ir po liofilizacijos gaunamas 4-(-N'-(aminokarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Ib) formulės junginiai.

5 PAVYZDYS

((Id) formulės junginiai)

A. Į 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamina (400 mg) 100 ml CH₃CN kambario temperatūroje pridedama acetilo chlorido (500 mg) ir Et₃N (1,28 g). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Po to į reakcijos mišinį pridedama LiOH (500 mg) vandenyje (1 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Parūgštinus trifluoracto rūgštimi, sukcentravus ir išgryninus HPLC metodu (H₂O/CH₃CN, gradientas) ir po liofilizacijos, gaunamas 4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi)-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Id) formulės junginiai.

6 PAVYZDYS

((Ih) formulės junginiai)

A. 4-(N-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksibenzenamino (0,6 g, 2,0 mmol) tirpalas dimetilformamide (25 ml) veikiamas bevandeniu kalio karbonatu (0,56 g, 4,1 mmol), natrio jodidu (0,61 g, 4,1 mmol) ir 3-((chlormetil)karbonilamino)-4-(benziloksi)benzonitrilu (0,65 g, 2,15 mmol) ir kaitinama 80 °C temperatūroje 5,5 valandos. Reakcijos mišiniui leidžiama atšalti ir jis supilamas į ledinį vandenį. Suspensija ekstrahuojama etilacetatu

(3x). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2x) ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir sukonzentruojami. Išgryninūs sparciosios chromatografijos per silikagelį metodu, naudojant 20 ir 50 % etilacetato heksane laipsnišką gradientą, po sukonzentravimo gaunamas 1 g 4-(N''-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-cianofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino; BMR (CDCl₃, TMS) δ 1,45 (s, 9), 1,66 (m, 2), 1,82 (m, 2), 3,25 (m, 2), 3,68 (m, 2), 3,82 (d, 2), 4,25 (m, 1), 4,35 (m, 1), 5,02 (s, 2), 6,53 (m, 2), 6,8 (m, 2), 6,9 (d, 1), 7,12 (m, 2), 7,28 (m, 4), 8,02 (s, 1), 9,58 (s, 1)

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (II) formulės junginiai.

C. 4-(N''-(t-butoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-cianofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino (1 g, 1,8 mmol) tirpalas absoliučiam etanolyje (120 ml) ir metileno chloride (20 ml) padedamas į azoto atmosferą, atšaldomas sauso ledo/2-propanolio vonioje ir veikiamas dujiniu vandenilio chloridu, kol tirpalas įsisotina. Kolba sandariai uždaroma pertvara ir leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, laikant per naktį. Sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama absoliučiam etanolyje, veikiama dujiniu amoniaku ir virinama su grįžtamuju šaldytuvu apie 4 valandas. Sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Išgryninus preparatinės HPLC metodu, naudojant 15-55 % acetonitrilo (su 0,1 % trifluoracto rūgšties) vandenyje (su 0,1 % trifluoracto rūgšties) gradientą, gauta apie 0,3 g 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino; BMR (DMSO, TMS) δ 1,76 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,53 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

D. Panašiu būdu pagaminami kiti (Ih) formulės junginiai.

7 PAVYZDYS

((II) formulės junginiai)

A. 4-(Piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-cianofenil)aminokarbonil)-metilbenzenamino (0,3 g, 6,3 mmol) tirpalas etanolyje (25 ml) ir trietilamine (5

ml) veikiamas etilo acetamidato hidrochloridu (2 g, 16 mmol) ir maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcija kontroliuojama panaudojant HPLC analizę [15-55 % acetonitrilo (su 0,1 % trifluoracto rūgšties) vandenyje (su 0,1 % trifluoracto rūgšties) gradientas]. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Pridedama metanolio, ir jį nugarinus gaunamas (li) formulės junginių mišinys:

4-(N''-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas ir 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas.

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (li) formulės junginiai.

8 PAVYZDYS

((li) formulės junginiai)

A. (li) formulės junginių 4-(N''-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)aminokarbonil)metilbenzenamino ir 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)aminokarbonil)metilbenzenamino mišinys (0,3 g, 5,8 mmol) absoliutaus etanolio (100 ml) ir acto rūgšties (5 ml) mišinyje degazuojamas azotu ir veikiamas 10 % paladžiu ant anglies (0,3 g, 50 % pagal masę vandens). Reakcijos mišinys patalpinamas į Parr'o hidrogenizatorių, esant 296 kPa dujinio vandenilio slėgiui, ir laikomas apie 2 valandas. Katalizatorius nufiltruojamas ir sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Išgryninus preparatinės HPLC metodu, naudojant 15-55 % acetonitrilo (su 0,1 % trifluoracto rūgšties) vandenyje (su 0,1 % trifluoracto rūgšties) gradientą, gaunama 0,2 g (li) formulės junginio, kuriame X yra NH, t.y. 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)aminokarbonil)metilbenzenamino; BMR (DMSO, TMS) δ 1,68 (m, 2), 1,95 (m, 2), 2,23 (s, 3), 3,5 (m, 2), 3,72 (m, 2), 3,82 (s, 2), 4,41 (m, 1), 6,57 (d, 2), 6,82 (d, 2), 7,02 (d, 1), 7,38 (d, 1), 8,56 (s, 1), 8,60 (s, 1), 8,8 (m, 2), 9,12 (s, 3), 9,21 (s, 1), 11,3 (m, 1) m.d.; analizė ($C_{22}H_{28}N_6O_3 \cdot H_2O \cdot 3,5C_2HF_3O_2$) ir 0,04 g (li) formulės junginio, kuriame X yra O, t.y. 4-(N''-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)aminokarbonil)metilbenzenamino; BMR (DMSO, TMS) δ 1,48 (m, 2), 1,82 (m, 2), 2,01 (s, 3), 3,2 (m, 2), 3,65 (m, 2), 4,38 (m, 1), 6,57 (d, 2), 6,82

(d, 2), 7,02 (d, 1), 7,38 (d, 1), 8,60 (m, 4), 9,1 (s, 3), 9,42 (s, 1), 9,21 ūs, 1), 11,2 (s, 1) m.d.; analizė ($C_{22}H_{27}N_5O_4 \cdot 1,5H_2O \cdot 2,1C_2HF_3O_2$).

B. Panašiu būdu pagaminami kiti (Ij) formulės junginiai.

9 PAVYZDYS

Panašiais į aprašytus 1-8 pavyzdžiuose būdais yra pagaminami tokie šio išradimo junginiai:

- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(aminokarbonilmetil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)etil)benzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(etoksikarbonilmetil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(metil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(metil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;

- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenaminas;
- 4-(N'-metilpiperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(karboksimetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-(etoksikarbonil)propil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3,5-difluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3,5-difluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-(metoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(metoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(metoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metoksikarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(aminokarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(metoksikarbonil)-N-(2-(metoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(aminokarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(etoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(nitro)-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(etoksikarbonilmetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(etoksikarbonil)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(etoksikarbonil)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

- 4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di((karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-benziloksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(6-benziloksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(nitro)-N-(2-metil-3-(3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-benziloksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-benziloksi-3-amidino fenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-metoksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonilmetil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(karboksimetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenaminas;

4-(tetrahidropiran-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas;

4-(tian-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenaminas.

10 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja tipišų peroralinio vartojimo farmacinių kompozicijų, kuriose yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pagaminimą:

A.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	šio išradimo junginys	20,0 %
	laktozė	79,5 %
	magnio stearatas	0,5 %

Aukščiau minėti ingredientai sumaišomi ir išdalijami į kietą apvalkalą turinčias želatinines kapsules po 100 mg; viena kapsulė apytikriai yra visa 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 %

Aukščiau minėti ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi ir granuliuojami, granuliavimo skysčiu naudojant vandenį. Tada kompozicija išdžiovinama, sumaišoma su magnio stearatu ir, panaudojant atitinkamą tabletavimo mašiną, paverčiama tabletėmis.

C.	<u>Ingredientai</u>	
	šio išradimo junginys	0,1 g
	propilenglikolis	20,0 g
	polietilenglikolis 400	20,0 g
	polisorbato 80	1,0 g
	vanduo	kiek reikia iki 100 ml

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

D.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	šio išradimo junginys	20,0 %
	žemės riešutų aliejus	78,0 %
	spanas 60	2,0 %

Aukščiau minėti ingredientai išlydomi, sumaišomi ir supilstomi į minkštas elastines kapsules.

E.	<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
	šio išradimo junginys	1,0 %
	metil- arba karboksimetilceliuliozė	2,0 %
	0,9 % NaCl tirpalas	kiek reikia iki 100 ml

Šio išradimo junginiai ištirpinami celiuliozės/NaCl tirpale, nufiltruojama ir supilstoma į buteliukus vartojimui.

11 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja tipiškos parenterinio vartojimo farmacinės kompozicijos, kurioje yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pagaminimą:

Ingredientai

šio išradimo junginys	0,02 g
propilenglikolis	20,0 g
polietilenglikolis 400	20,0 g
polisorbato 80	1,0 g
0,9 % NaCl tirpalas	kiek reikia iki 100 ml

Šio išradimo junginys ištirpinamas propilenglikolyje, polietilenglikolyje 400 ir polisorbate 80. Po to pridedamas reikiamas kiekis 0,9 % NaCl tirpalo, kad būtų gaunama 100 ml i.v. tirpalo, kuris nufiltruojamas per 0,2 µm membraninį filtrą ir supakuojamas steriliomis sąlygomis.

12 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja tipiškos žvakučių formos farmacinės kompozicijos, kurioje yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pagaminimą:

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

Šie ingredientai kartu sulydomi ir sumaišomi garų vonioje ir lydalas supilstomas į formas, turinčias 2,5 g bendrą masę.

13 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja tipiškos įpūtimui skirtos farmacinės kompozicijos, kurioje yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
mikronizuotas šio išradimo junginys	1,0 %
mikronizuota laktozė	99,0 %

Šie ingredientai sumalami, sumaišomi ir sufasuojami į įpūtimo įtaisą, turintį dozavimo siurbį.

14 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja tipiškos įpurškiamos formos farmacinės kompozicijos, kurioje yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, 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 sumaišomas su vandeniu. Tada ši kompozicija fasuojama į purkštukus, turinčius dozavimo siurbį.

15 PAVYZDYS

Šis pavyzdys iliustruoja tipiškos aerozolio formos farmacinės kompozicijos, kurioje yra šio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos, pagaminimą:

<u>Ingredientai</u>	<u>% masė/masė</u>
šio išradimo junginys	0,10 %
propelantas 11/12	98,90 %
oleino rūgštis	1,0 %

Šio išradimo junginys disperguojamas oleino rūgštyje ir propelante. Tada šis mišinys yra supilamas į aerozolinį konteinerį, turintį dozavimo vožtuvą.

16 PAVYZDYS

(In vitro testas su Xa faktoriumi ir trombinu)

Šis testas rodo išradimo junginių veikimą į Xa faktorių, trombiną ir audinių plazminogeno aktyvatorių. Junginių aktyvumai buvo nustatyti kaip peptidinio p-anilido skilimo, katalizuojant fermentui, pradinis greitis. Skilimo produktas – p-nitroanilinas – sugeria ties 405 nm, moliniam ekstinkcijos koeficientui esant $9920 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Reagentai ir tirpalai

Dimetilsulfoksidas (DMSO) (Baker'io analitinė markė).

Testavimo buferis:

50 mM TrisHCl, 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 pat naudojimą).
2. Žmogaus trombino pradinis tirpalas: koncentracija yra tokia, kaip nurodyta tiekėjo, laikomas -80°C temperatūroje (darbinis tirpalas (2x): 1200 ng/ml arba 32 nM testavimo buferyje, pagaminamas prieš pat naudojimą).
3. Žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriaus (tPA) (Dviejų grandinių, Sigma arba American Diagnostica Inc.) pradinis tirpalas: koncentracija yra tokia, kaip nurodyta tiekėjo, laikomas -80°C temperatūroje (darbinis tirpalas (2x): 1361 ng/ml arba 20 nM testavimo buferyje, pagaminamas prieš pat naudojimą).

Chromogeniniai substratai (Pharmacia Hepar 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 H₂O, laikomas 4 °C temperatūroje (darbinis tirpalas (4x): 1484 μM testavimo buferyje Sigma tPA arba 1120 μM American Diagnostics tPA).

Standartinio inhibitoriaus pradinis tirpalas:

5 mM DMSO, laikomas –20 °C.

Tiriamųjų junginių (šio išradimo junginių) pradiniai tirpalai:

10 mM DMSO, laikomi –20 °C temperatūroje.

Testo metodika:

Testai atliekami 96 duobučių mikrotitro plokštelėse; bendras tūris - 200 μl. Testo komponentų galutinės koncentracijos 50 mM TrisHCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, 0,1 % polietilenglikolyje 6000, pH 7,5, nesant arba esant standartinio inhibitoriaus arba testuojamo junginio ir fermento bei substrato, buvo tokios: (1) 1nM Xa faktoriaus (0,1 nM arba 0,2 nM Xa faktoriaus junginiams, kurių K_iXa yra mažos (pikomolių eilės) ir 164 μM S2222; (2) 16 nM trombino ir 300 μM S2302; ir (3) 10 nM tPA ir 371 μM arba 280 μM S2288. Standartinės inhibitoriaus koncentracijos 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 1-3 praskiedimui. Veiksmingiems tiriamiesiems junginiams Xa faktoriaus teste naudojamų koncentracijų tirpalai buvo dar praskiesti 100 kartų (nuo 100 nM iki 0,41 nM) arba 1000 kartų (nuo 10 nM iki 0,041 nM). Visos naudotos substratų koncentracijos buvo lygios jų K_m reikšmėms šio testo sąlygomis. Testai buvo atlikti kambario temperatūroje.

Pirmoji testo stadija buvo 10 mM tiriamųjų junginių pagrindinių tirpalų DMS pagaminimas (veiksmingų tiriamųjų junginių atveju 10 mM pradiniai tirpalai buvo praskiesti iki 0,1 arba 0,01 μM Xa faktoriaus teste), po to buvo pagaminami tiriamųjų junginių darbiniai tirpalai (4x), atliekant 10 mM pradinių tirpalų praskiedimų seriją su Biomek 1000 96 gilių duobučių plokštelėse tokiu būdu:

- (a) pagaminama 40 μM darbinis tirpalas, praskiedžiant 10 mM pradinį tirpalą nuo 1 iki 250 testavimo buferiu per du etapus: nuo 1 iki 100 ir nuo 1 iki 2,5;

- (b) padaromi kiti penki 40 μ M tirpalo serijiniai praskiedimai (1:3) (600 μ l kiekvienai koncentracijai). Iš viso teste buvo naudojami 6 praskiesti tiriamojo junginio tirpalai.

Standartinis inhibitorius (5 mM pradinis tirpalas) arba DMSO (kontrolė) perėjo tuos pačius praskiedimo etapus, kaip aprašyta aukščiau tiriamųjų junginių atveju.

Sekanti testo stadija buvo išpilstyti po 50 μ l tiriamojo junginio darbinis tirpalus (4x) (nuo 40 μ M iki 0,164 μ M) į mikrotitro plokšteles su Biomek, imant po dvi duobutes vienai koncentracijai. Į jas pridedama po 100 μ l fermento darbinio tirpalo (2x) su Biomek. Gauti tirpalai inkubuojami kambario temperatūroje 10 minučių.

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

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

Tiriamųjų junginių K_i apskaičiavimas:

Fermento pradiniai greičiai buvo apskaičiuojami kaip mOD/min., remiantis atskaitymais per pirmąsias dvi minutes. IC_{50} reikšmės buvo nustatytos apdorojant duomenis pagal log-logit lygtį (tiesinė) arba Morrisono lygtį (netiesinė) EXEL skaičiuokle. Tada K_i reikšmės buvo gautos padalinant IC_{50} iš 2. Paprastai mažesnės nei 3 nM K_i reikšmės (Xa faktoriui) buvo apskaičiuotos iš Morrisono lygties.

Šio išradimo junginiai, ištyrus juos šiame teste, rodė selektyvią gebą inhibuoti žmogaus Xa faktorių ir žmogaus trombiną.

17 PAVYZDYS

(In vitro testas su žmogaus protrombinaze)

Šis testas rodo išradimo junginių gebą inhibuoti protrombinazę. Protrombinazė (PTazė) katalizuoja protrombino aktyvavimą, susidarant 1.2 fragmentui plius trombinas per tarpinį meizotrombiną. Šis testas yra yra galinio taško testas. Protrombinazės aktyvumas yra matuojamas pagal trombino (vieno iš reakcijos produktų) aktyvumą arba pagal susidariusio priklausomai nuo laiko trombino kiekį, panaudojant trombino standartinę kreivę (nM priklausomybė nuo mOD/min.). Šio išradimo junginių IC_{50} (PTazė) nustatyti PTazės aktyvumas išreiškiamas trombino aktyvumu (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 protrombinas (FII) (Enzyme Res. Lab., Cat# HP1002) darbinis tirpalas: FII praskiedžiamas iki 4,85 mg/ml darbiniu buferiu (be BSA), laikomas $-80\text{ }^{\circ}C$ temperatūroje.

Fosfolipido (PCPS) pūslelės:

PCPS pūslelės (80 % PC, 20 % PS) pagaminamos 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 $-20\text{ }^{\circ}C$ temperatūroje azoto arba argono atmosferoje.

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

50 mg/ml chloroforme, sintetinis 16:0-18:1 palmitoil-oleoil, laikomas $-20\text{ }^{\circ}C$ temperatūroje azoto arba argono atmosferoje.

Spectrozyme-TH (American Diagnostica Inc., Cat# 238L, 50 μ molių, laikomas kambario temperatūroje) darbinis tirpalas: ištirpinama 50 μ molių 10 ml distiliuoto H₂O.

BSA (Sigma Chem. Co., Cat# A-7888, Fraction V, RIA grynumo markės).

Testavimo buferis: 50 mM TrisHCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, 0,1 % PEG 6000 (BDH), 0,05 BSA (Sigma, Fr.V, RIA grynumo markės).

Vienos plokštelės bandymui pagaminami tokie darbiniai tirpalai:

1. Protrombinazės kompleksas:

- (a) 100 μ M PCPS (27,5 μ l PCPS pradinio tirpalo (4,36 mM) praskiedžiama iki 1200 μ l testavimo buferiu;
- (b) 25 nM žmogaus Va faktoriaus: 5,08 μ l Va pradinio tirpalo (1 mg/ml) praskiedžiama iki 1200 μ l testavimo buferiu;
- (c) 5 pM žmogaus Xa faktoriaus: Xa faktoriaus pradinis tirpalas (0,281 mg/ml) praskiedžiamas 1:1220000 testavimo buferiu. Pagaminama mažiausia 1200 μ l.

Sumaišomi vienodi tūriai (1100 μ l) kiekvieno komponento tokia tvarka: PCPS, Va ir Xa. Naudojama tuoj pat arba laikoma leduose (prieš naudojant atšildoma iki kambario temperatūros).

- 2. 6 μ M žmogaus protrombinas (FII): praskiedžiamas 124 μ l FII pradinio tirpalo (4,85 mg/ml) iki 1400 μ l testavimo buferiu.
- 3. 20 mM EDTA/testavimo buferis: 0,8 ml 0,5 M EDTA (pH 8,5) plus 19,2 ml testavimo buferio.
- 4. 0,2 M 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)
Pagaminamas darbinis tirpalas (5x) iš 10 mM pradinio tirpalo (DMSO) ir padaroma serija 1:3 praskiedimų. Tiriama 6 junginio skirtingos koncentracijos dubliuojant.

Testo sąlygos ir metodika:

Protrombinazės reakcija vykdoma 50 μ l mišinio, susidedančio iš PTazės (20 μ M PCPS, 5 nM hFVa ir 1 pM hFXa), 1,2 μ M žmogaus II faktoriaus ir kintamų koncentracijų (nuo 5 μ M iki 0,021 μ M arba mažesnių koncentracijų intervale) tiriamųjų junginių tirpalo. Reakcija pradedama

pridedant PTazės ir inkubuojama 6 minutes kambario temperatūroje. Reakcija sustabdoma pridedant EDTA/buferio iki galutinės 10 mM koncentracijos. Tada matuojamas trombino (produkto) aktyvumas, pridėjus 0,1 mM Spectrozyme-TH kaip substrato, esant 405 nm bangos ilgiui, 5 minutes (10 sekundžių intervalais) kambario temperatūroje THERmax mikroplokštelių skaitikliu. Reakcija vykdoma 96 duobučių mikrotiro plokštelėse.

Pirmoje testo stadijoje, dubliuojant, į plokšteles įpilama po 10 µl praskiesto tiriamojo junginio tirpalo (5x) arba buferio. Po to į kiekvieną duobutę pridedama po 10 µl protrombino (hFII) (5x). Po to į kiekvieną duobutę pridedama po 30 µl PTazės ir maišoma apie 30 sekundžių. Tada plokštelės inkubuojamos kambario temperatūroje 6 minutes.

Sekančioje stadijoje reakcijai sustabdyti į kiekvieną duobutę įdedama po 50 µl 20 mM EDTA (testavimo buferyje). Gauti tirpalai maišomi apie 10 sekundžių. Po to į kiekvieną duobutę pridedama po 100 µl 0,2 mM Spektrozyme. Tada Molecular Devices mikroplokštelių skaitikliu matuojamas trombino reakcijos greitis, esant 405 nm bangos ilgiui, 5 minutes 10 sekundžių intervalais.

Skaičiavimai:

Trombino reakcijos greitis išreiškiamas mOD/min., naudojant OD parodymus iš penkių minučių trukmės reakcijos. IC₅₀ reikšmės apskaičiuojamos log-logit kreivės aproksimavimo programa.

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

18 PAVYZDYS

(In vivo testas)

Šis testas rodo junginių galimybę veikti kaip antikoagulantai.

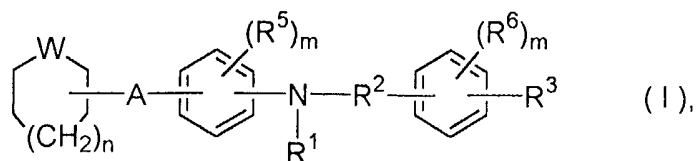
Žiurkių patinėliai (250-330 g) buvo anestezuoti natrio pentobarbitaliu (90 mg/kg, i.p.) ir paruošti operacijai. Į kairiąją miego arteriją buvo įstatyta kaniulė kraujospūdžiui matuoti bei kraujo mėginiams paimti, norint kontroliuoti krešėjimo parametrus (protrombino laiką (PT) ir aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (aPTT)). Į uodegos veną buvo įstatyta kaniulė, kad būtų

galima įvesti tiriamuosius junginius (t.y. išradimo junginius ir standartus) ir atlikti tromboplastino infuziją. Buvo atverta pilvo ertmė vidurinės linijos pjūviu ir atskirta pilvo tuščioji vena 2-3 cm į šoną nuo inksto venos. Buvo perrištos visos venų atšakos šiame 2-3 cm tuščiosios venos segmente. Po visos operacijos prieš pradedant eksperimentą gyvūnams buvo leidžiama stabilizuotis. Tiriamieji junginiai buvo įvedami kaip intraveninis boliusas ($t = 0$). Po 3 minučių ($t = 3$) pradedama 5 minučių trukmės tromboplastino infuzija. Po 2 infuzijos minučių ($t = 5$) perrišama pilvo tuščioji vena artimajame ir tolimajame galuose. Kraujagyslė paliekama vietoje 60 minučių, o po to ji išpjauinama iš gyvūno, padaromas plyšys, atsargiai išimamas krešulys (jeigu yra) ir pasveriamas. Rezultatų statistikinė analizė atliekama panaudojant Wilcoxin'o atinkančių porų sugretinimo testą.

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

Nors šis išradimas buvo aprašytas remiantis konkrečiais jo įgyvendinimo variantais, specialistai turėtų suprasti, kad gali būti padaryti įvairūs pakeitimai ir pateikti įvairūs ekvivalentai, nenukrypstant nuo tikrosios šio išradimo prasmės ir sferos, kuriuos apima pridedama apibrėžtis.

1. Junginys, kurio formulė (I):



A yra -O- arba -N(R⁷)-;

W yra $-N(R^4)-$, $-S-$ arba $-O-$;

kiekvienas iš m , nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

n yra 0 arba 1;

R¹ yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, fenilalilidenilas (kur fenilo grupėje,

kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė,

$$-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9,$$
$$-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9 \text{ arba}$$

-C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoksikarbonilalkilas, karboksialkilas,

aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilamino-

karbonilalkilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas (kur fenilo grupėje,

kaip pakaitai, gali būti karboksigrupė arba alkoksikarbonilas),

karboksialkylkarbonilās, alkoksikarbonilalkylkarbonilās, aminokarbonil-

alkilkarbonilas, benzilas (kur fenilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti

alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, $-C(NH)-NH_2$,

$$-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9,$$

-C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ arba -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), mono[dialkoksi-

karbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas;

alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas;

$$R^2 \text{ yra } -[C(R^7)_2]_m-, -[C(R^7)_2]_m-C(O)-N(R^8)- \text{ arba } -[C(R^7)_2]_m-[C(R^8)]_n-CH_2-$$

arba R^2 yra $-[C(R^7)(R^8)]-$  ;

$$R^3 \text{ yra } -C(NH)NH_2, -C(NH)N(H)OR^7, -C(NH)N(H)C(O)OR^9,$$
$$-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9, -\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9 \text{ arba}$$
$$-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^7;$$

R^4 yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilamino-karbonilas, dialkilaminokarbonilas, aminosulfonilas, alkoksikarbonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilalkilas arba $-C(NH)CH_3$,

kiekvienas iš R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksilas, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas;

R^6 yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kur arilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė); kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; ir

kiekvienas iš R^9 yra alkilas arba aralkilas;

kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys; arba jo farmaciškai priimtina druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

A yra $-O-$;

W yra $-N(R^4)-$,

kiekvienas iš m, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1 arba 2;

n yra 1;

R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-C(O)-N(R^8)-$; o

R^3 yra $-C(NH)NH_2$.

3. Junginys pagal 2 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;

4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(aminokarbonilmetil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenamino;

- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)etil)benzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(etoksikarbonilmetil)-N-((N'-(3-amidinofenil)amino)karbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(metil)-N-((N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(metil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-benziloksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino;
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(1-metiletil)-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino ir
- 4-(N''-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(N'-(6-hidroksi-3-amidinofenil)aminokarbonil)metilbenzenamino.

4. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

A yra -O-;

W yra -N(R⁴)-,

kiekvienas iš m, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1 arba 2;

n yra 1;

R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-$; o

R^3 yra $-C(NH)NH_2$.

5. Junginys pagal 4 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(N'-metilpiperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)propil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino; ir

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-1-il)benzenamino.

6. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

A yra -O-;

W yra $-N(R^4)-$,

kiekvienas iš m, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1 arba 2;

n yra 1;

R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-[C(R^8)=CH-$;

R^3 yra $-C(NH)NH_2$; o

R^8 yra vandenilis.

7. Junginys pagal 6 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(karboksimetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-etoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-etoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-(etoksikarbonil)propil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-etoksikarbonil-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3,5-difluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-acetilpiperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

- 4-(piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3,5-difluor-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(1-metiletil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-fluor-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-metoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-metoksikarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(metoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-acetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(metoksikarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(benzil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(aminokarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(metoksikarbonil)-N-(2-(metoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(aminokarbonil)etilkarbonil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1-metiletil)karbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(etoksikarbonil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(nitro)-N-(aminokarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;
- 4-(N'-(etoksikarbonilmetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(etoksikarbonil)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(etoksikarbonil)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(etoksikarbonil)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((1,2-di(karboksi)etil)aminokarbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(metil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(etoksikarbonil)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-((3,4-di(karboksi)fenil)karbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino ir

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)-N-(3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino.

8. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

A yra -O-;

W yra -N(R⁴)-;

kiekvienas iš m, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1 arba 2;

n yra 1;

R² yra -[C(R⁷)₂]_m-[C(R⁸)]=CH-;

R³ yra -C(NH)NH₂; o

R⁸ yra metilas.

9. Junginys pagal 8 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(nitro)-N-(2-metil-3-(3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-benziloksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(2-metil-3-(6-benziloksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino; ir

4-(N'-(karboksimetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(2-(karboksi)etilkarbonil)-N-(2-metil-3-(6-hidroksi-3-amidinofenil)prop-2-en-1-il)benzenamino.

10. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

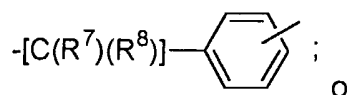
A yra -O-;

W yra -N(R⁴)-;

kiekvienas iš m, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1 arba 2;

n yra 1;

R² yra



R³ yra -C(NH)NH₂.

11. Junginys pagal 12 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-nitro-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(acetil)piperidin-4-il)oksi-3-metoksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-N-(3-(3-amidinofenil)benzil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(karboksimetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(etoksikarbonilmetil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino;

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-(etoksikarbonil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino ir

4-(N'-(1-iminoetil)piperidin-4-il)oksi-3-karboksi-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)-N-(3-(3-amidinoftenil)benzil)benzenamino.

12. Junginys pagal 1 punktą, kuriame

A yra -O-;

W yra -O- arba -S-;

kiekvienas iš m, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1 arba 2;

n yra 1;

R^2 yra $-[C(R^7)_2]_m-[C(R^8)]_n=CH-$; o

R^3 yra $-C(NH)NH_2$.

13. Junginys pagal 14 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4-(tetrahidropiran-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino; ir

4-(tian-4-il)oksi-3-trifluormetil-N-(3-(6-hidroksi-3-amidinoftenil)prop-2-en-1-il)benzenamino.

[illegible]

R⁴ yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilamino-

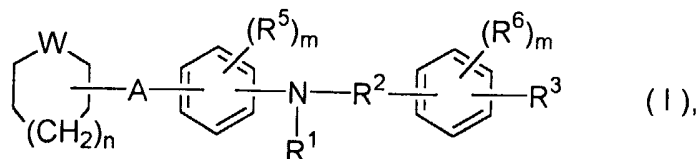
kiekvienas iš R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksilas, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas;

R^6 yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kur arilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė); kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; ir

kiekvienas iš R^9 yra alkilas arba aralkilas;

kaip atskiras stereoizomero arba jų mišinio; arba jo farmaciškai priimtinos druskos ir farmaciškai priimtina pagalbinė medžiaga.

15. Junginys terapiškai efektyviame kiekyje, kurio formulė (I):



A yra -O- arba -N(R⁷)-;

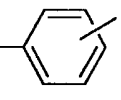
kiekvienas iš m nepriklausomai yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

-n yra 0 arba 1;

R^1 yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, fenilalilidenilas (kur fenilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, $-C(NH)-NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ arba $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$), alkoksikarbonilalkilas, karboksialkilas, aminokarbonilalkilas, monoalkilaminokarbonilalkilas, dialkilamino-karbonilalkilas, alkoksikarbonilas, fenilkarbonilas (kur fenilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti karboksigrupė arba alkoksikarbonilas), karboksialkilkarbonilas, alkoksikarbonilalkilkarbonilas, aminokarbonil-

alkilkarbonilas, benzilas (kur fenilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ arba $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^7$), mono[dialkoksikarbonil]alkilaminokarbonilas, mono[dikarboksi]alkilaminokarbonilas; alkilsulfonilas, arilsulfonilas arba dialkilaminosulfonilas;

R^2 yra $-\text{C}(\text{R}^7)_2]_{\text{m}-}$, $-\text{C}(\text{R}^7)_2]_{\text{m}}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)-$ arba $-\text{C}(\text{R}^7)_2]_{\text{m}}-\text{C}(\text{R}^8)=\text{CH}-$;

arba R^2 yra $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$  ;

R^3 yra $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ arba $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^7$;

R^4 yra vandenilis, alkilas, alkilkarbonilas, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas, dialkilaminokarbonilas, aminosulfonilas, alkoksikarbonilas, karboksialkilas, alkoksikarbonilalkilas arba $-\text{C}(\text{NH})\text{CH}_3$,

kiekvienas iš R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, nitrogrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, karboksilas, alkoksikarbonilas, aminogrupė, monoalkilaminogrupė, dialkilaminogrupė, aminokarbonilas, monoalkilaminokarbonilas arba dialkilaminokarbonilas;

R^6 yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, alkoksigrupė, aralkoksigrupė (kur arilo grupėje, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas arba alkoksigrupė);

kiekvienas iš R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas; ir

kiekvienas iš R^9 yra alkilas arba aralkilas;

kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska, skirti panaudoti žmogaus, turinčio ligą, kuriai yra būdingas trombozinis aktyvumas, gydymui.