

Даний винахід стосується нових селективних інгібіторів активованого фактора Ха згортальної системи крові (який нижче називається "FXa"), із загальною формулою (I).

Терапія, що має за мету антикоагуляцію, відіграє важливу роль у лікуванні та профілактиці тромбоемболій, таких, як інфаркт міокарда, церебральний тромбоз, тромбоз периферичних артерій та тромбоз глибоко розташованих вен.

Зокрема для профілактики хронічного тромбозу бажані нешкідливі і придатні для перорального введення антикоагулянти, які можна вводити протягом тривалого періоду часу. Проте нині єдиним із вищезгаданих антикоагулянтів є калій-варфаринові агенти, для яких важко контролювати ступінь антикоагуляції, і тому зберігається необхідність у антикоагулянтах, які були б більш зручними у використанні.

Хоча в минулому були розроблені антитромбінові агенти, призначені для використання як антикоагулянти, але відомо, що застосування цих агентів, наприклад, гірудину, пов'язане з ризиком виникнення кровотечі, що є можливою побічною дією цих ліків. Зараз починають розуміти, що інгібування FXa, розташованого вище тромбіну у каскаді згортання крові, є системно більш ефективним, ніж інгібування тромбіну, і що інгібітори FXa не викликають вищеописаної суттєвої побічної дії і є клінічно більш прийнятними.

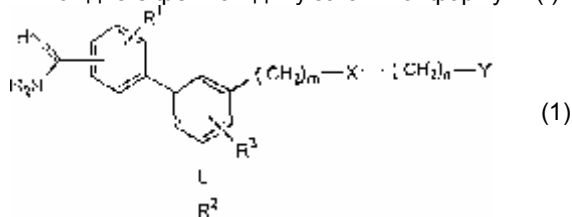
Сполуки біфеніламідину, що виявляють активність інгібування FXa, описані у публікації The 17th Symposium of Medicinal Chemistry, The 6th Annual Meeting of Division of Medicinal Chemistry, Abstracts, 184-185, 1997. Проте сполуки за даним винаходом являють собою нові сполуки, що суттєво відрізняються використанням гетероатому у зв'язку між біфеніламідиноюв структурою, яка може взаємодіяти з карманом S1, і циклічною структурою, здатною взаємодіяти із сайтом зв'язування арилу, а також присутністю замісника, такого, як карбоксильна група, на лінкерному бензольному кінці.

Крім того, у японській нерозглянутій патентній публікації (Kokai) №4-264068 описуються похідні біфеніламідину, як циклічні іміно-похідні. Проте сполуки за даним винаходом відрізняються присутністю зв'язку через гетероатом у бензильному положенні.

Таким чином, метою даного винаходу є створення нової сполуки, яка може бути інгібітором FXa, що має можливість клінічного застосування.

Автори даного винаходу доклали максимальні зусилля для досягнення поставленої мети і в результаті здійснили наступні винаходи 1-10.

1. Похідне біфеніламідину загальної формули (I):



в якій

R¹ являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксильну групу, аміногрупу, нітрогрупу, C₁₋₈-алкільну групу або C₁₋₈-алкоксильну групу;

L являє собою прямий зв'язок або C₁₋₄-алкіленову групу;

R² являє собою атом фтору; атом хлору; атом бром; гідроксильну групу; аміногрупу; C₁₋₈-алкоксильну групу; карбоксильну групу; C₁₋₈-алкоксикарбонільну групу; арилокси-карбонільну групу; алкоксикарбонільну групу; карбамоїльну групу, у якій атом азоту, що входить до складу карбамоїлу, може бути заміщений моно- або ди- C₁₋₈-алкільною групою або може являти собою атом азоту в амінокислоті; C₁₋₈-алкілкарбонільну групу; C₁₋₈-алкілсульфенільну групу; C₁₋₈-алкілсульфінільну групу; C₁₋₈-алкілсульфонільну групу; моно- або ди- C₁₋₈-алкіламіногрупу; моно- або ди- C₁₋₈-алкіламіносулфонільну групу; сульфогрупу; фосфогрупу; біс(гідроксикарбоніл)метильну групу; біс(алкоксикарбоніл)метильну групу; або 5-тетразолільну групу;

R³ являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксильну групу, аміногрупу, нітрогрупу, C₁₋₈-алкільну групу, C₁₋₈-алкоксильну групу, карбоксильну групу або C₁₋₈-алкоксикарбонільну групу;

X являє собою будь-яку з груп:

-O-, -S-, -SO-, SO₂-, -NH-CO-NH-, -N(R⁴)-, -CO-N(R⁵)-, -N(R⁵)-CO-, -N(R⁵)-SO₂-, -SO₂-N(R⁵)-,

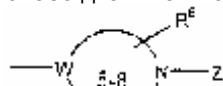
у яких

R⁴ являє собою атом водню, C₁₋₁₀-алкільну групу, C₁₋₁₀-алкілкарбонільну групу, C₁₋₁₀-алкілсульфонільну групу, C₃₋₈-циклоалкільну групу або арильну групу,

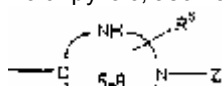
R⁵ являє собою атом, водню, C₁₋₁₀-алкільну групу, C₃₋₈-циклоалкільну групу або арильну групу,

причому алкільна група у R⁴ і R⁵ може бути заміщена арильною групою, гідроксильною групою, аміногрупою, атомом фтору, атомом хлору, атомом бром, C₁₋₈-алкоксильною групою, карбоксильною групою, C₁₋₈-алкоксикарбонільною групою, арилоксикарбонільною групою, алкоксикарбонільною групою, або 5-тетразолільною групою;

Y являє собою C₄₋₈-циклоалкільну групу, в якій метиленова група у C₄₋₈-Циклоалкілі може бути заміщена карбонільною групою, або може бути заміщена атомом фтору, атомом хлору, атомом бром, гідроксильною групою, аміногрупою, C₁₋₈-алкільною групою, C₁₋₈-алкоксильною групою, карбамоїльною групою, C₁₋₈-алкоксикарбонільною групою; карбоксильною групою, аміноалкільною групою, моно- або ді-алкіламіногрупою, моно- або ді-алкіламіноалкільною групою; або наступне 5-8-членне кільце формул 1-1 або 1-2:



[I-1]



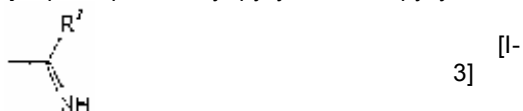
[I-2]

в яких, у формулах I-1 або I-2, у кожній циклічній системі метиленова група може бути заміщена карбонільною групою, а цикл може мати ненасичені зв'язки,

R^6 являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксильну групу, аміногрупу, нітрогрупу, C_{1-8} -алкільну групу або C_{1-8} -алкоксильну групу,

W являє собою C-H або атом азоту, за умови, що W не є атомом азоту у випадку, коли цикл являє собою 5-членне кільце,

Z являє собою атом водню; C_{1-10} -алкільну групу, причому алкільна група може бути заміщена гідроксильною групою, за винятком випадку, коли Z являє собою C_1 -алкіл, аміногрупу, C_{1-8} -алкоксильну групу, за винятком випадку, коли Z являє собою C_1 -алкіл, карбоксильну групу, C_{1-8} -алкоксикарбонільну групу, арилоксикарбонільну групу або арилоксикарбонільну групу; C_{1-8} -алкілкарбонільну групу; арилкарбонільну групу; арилкарбонільну групу; амідиногрупу; або наступну групу формули I-3:



в якій, у формулі I-3, R^7 являє собою C_{1-8} -алкільну групу, причому алкільна група може бути заміщена гідроксильною групою або C_{1-8} -алкоксильною групою; арилкільну групу; або арильну групу;

m являє собою ціле число від 1 до 3;

n являє собою ціле число від 0 до 3, за умови, що W не є атомом азоту, коли n являє собою 0 або 1;

або його фармацевтичне прийнятна сіль.

2. Похідне біфеніламідину, в якому, у зазначеній формулі (I),

R^1 являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксильну групу, аміногрупу, C_{1-4} -алкільну групу або C_{1-4} -алкоксильну групу;

L являє собою прямий зв'язок або C_{1-4} -алкіленову групу;

R^2 являє собою атом фтору; атом хлору; атом бром; гідроксильну групу; аміногрупу; C_{1-8} -алкоксильну групу; карбоксильну групу; C_{1-8} -алкоксикарбонільну групу; арилокси-карбонільну групу; арилоксикарбонільну групу, карбамоїльну групу, причому атом азоту в карбамоїльній групі може бути заміщений моно- або ди- C_{1-8} -алкільною групою або може являти собою атом азоту в амінокислоті; C_{1-8} -алкілкарбонільну групу; C_{1-8} -алкілсульфенільну групу; C_{1-8} -алкілсульфінільну групу; C_{1-8} -алкілсульфонільну групу; моно- або ди- C_{1-8} -алкіламіногрупу; моно- або ди- C_{1-8} -алкіламіносulфонільну групу; сульфогрупу; фосфогрупу; біс(гідроксикарбоніл)метильну групу; біс(алкоксикарбоніл)метильну групу; або 5-тетразолільну групу;

R^3 являє собою атом водню;

X являє собою будь-яку з груп:

-O-, -S-, -N(R^4)-, -CO-N(R^5)-, -N(R^5)-CO-, -N(R^5)-SO₂- або -SO₂-N(R^5)-;

у яких

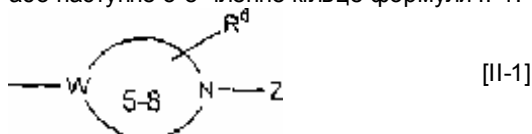
R^4 являє собою атом водню, C_{1-10} -алкільну групу, C_{1-10} -алкілкарбонільну групу або C_{1-10} -алкілсульфонільну групу,

R^5 являє собою атом водню або C_{1-10} -алкільну групу,

причому алкільна група у R^4 і R^5 може бути заміщена арильною групою, гідроксильною групою, аміногрупою, атомом фтору, атомом хлору, атомом бром, C_{1-10} -алкоксильною групою, карбоксильною групою, C_{1-8} -алкоксикарбонільною групою, арилоксикарбонільною групою, арилоксикарбонільною групою, карбамоїльною групою, або 5-тетразолільною групою;

Y являє собою C_{4-8} -циклоалкільну групу, в якій метиленова група, що є частиною C_{4-8} -циклоалкілу, може бути заміщена карбонільною групою, або може бути заміщена атомом фтору, атомом хлору, атомом бром, гідроксильною групою, аміногрупою, C_{1-8} -алкільною групою, C_{1-8} -алкоксильною групою, карбамоїльною групою, C_{1-8} -алкоксикарбонільною групою; карбоксильною групою, аміноалкільною групою, моно- або ді-алкіламіногрупою, чи моно- або ді-алкіламіноалкільною групою;

або наступне 5-8-членне кільце формули II-1:

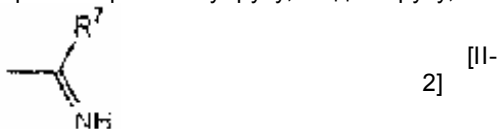


в якій, у формулі II-1, у циклічній системі метилен може бути заміщений карбонільною групою,

R^6 являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксильну групу, аміногрупу, d-4-алкільну групу, або C_{1-8} -алкоксильну групу;

W являє собою C-H або атом азоту, за умови, що W не є атомом азоту у випадку, коли цикл являє собою 5-членне кільце,

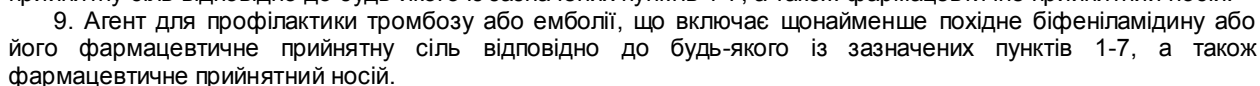
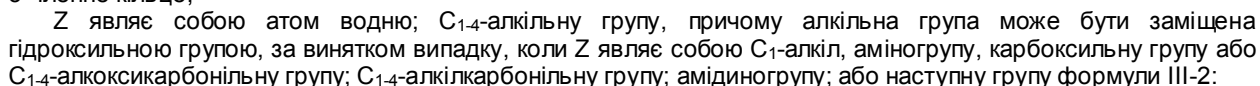
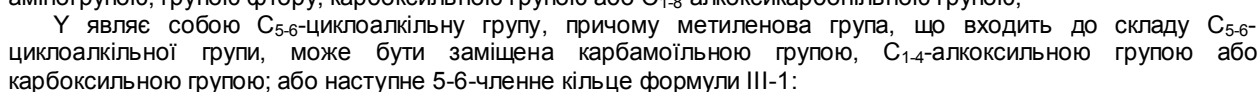
Z являє собою атом водню; C_{1-10} -алкільну групу, причому алкільна група може бути заміщена гідроксильною групою, за винятком випадку, коли Z являє собою C_1 -алкіл, аміногрупу, C_{1-8} -алкоксильну групу, за винятком випадку, коли Z являє собою C_1 -алкіл, карбоксильну групу, C_{1-8} -алкоксикарбонільну групу, арилоксикарбонільну групу або арилоксикарбонільну групу; C_{1-8} -алкілкарбонільну групу; арилкарбонільну групу; арилкарбонільну групу; амідиногрупу; або наступну групу формули II-2:



в якій, у формулі II-2,

R^7 являє собою C_{1-8} -алкільну групу, причому алкільна група може бути заміщена гідроксильною групою

3. Похідне біфеніламідину загальної формули (2):



10. Агент для терапії тромбозу або емболії, що включає щонайменше похідне біфеніламідину або його фармацевтичне прийнятну сіль відповідно до будь-якого із зазначених пунктів 1-7, а також фармацевтичне прийнятний носій.

Даний винахід докладно описується нижче.

При описанні замісників сполук формули (I) за даним винаходом використовуються наступні дефініції (визначення):

Термін «C₁₋₈-алкіл» означає розгалужений або прямий вуглецевий ланцюг, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет.-бутил, пентил, неопентил, ізопентил, 1,2-диметилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, ізогептил, октил або ізооктил і т. п. Серед них більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, а особливо прийнятні метил або етил.

Термін «C₁₋₈-алкокси» означає алкоксильну групу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор.-бутокси, трет.-бутокси, пентилокси, неопентилокси, трет.- пентилокси, 2-метилбутокси, гексилокси, ізогексилокси, гептилокси, ізогептилокси, октилокси або ізооктилокси і т. п. Серед них більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, а особливо прийнятні метокси або етокси.

Термін «C₁₋₄-алкілен» означає лінійний алкілен, що має від 1 до 4 атомів вуглецю і включає метилен, етилен, пропілен або бутилен.

Термін «C₁₋₈-алкоксикарбоніл» означає метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор.-бутоксикарбоніл, трет.-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл, ізопентилоксикарбоніл, неопентилоксикарбоніл, гексилоксикарбоніл, гептилоксикарбоніл, або октилоксикарбоніл і т. п.; переважно це метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або трет.-бутоксикарбоніл, а більш прийнятне - метоксикарбоніл.

Термін «арилоксикарбоніл» означає феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл, 4-метилфеноксикарбоніл, 3-хлорофеноксикарбоніл або 4-метоксифеноксикарбоніл і т. п.; і переважно це феноксикарбоніл.

Термін «аралкоксикарбоніл» означає бензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилокси-карбоніл або 3-трифторметилбензилоксикарбоніл і т. п.; і переважно це бензилоксикарбоніл.

Термін «амінокислота» означає натуральну або штучно синтезовану комерційне доступну амінокислоту; переважно це гліцин, аланін або β-аланін; і більш прийнятне це гліцин.

Термін «C₁₋₈-алкілкарбоніл» означає карбонільну групу з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, і включає, наприклад, горміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексаноїл, гептаноїл або октаноїл і т. п.; серед них більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, і найбільш прийнятні ацетил або пропіоніл.

Термін «C₁₋₈-алкілсульфеніл» означає алкілсульфенільну групу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метилтіо, етилтіо, бутилтіо, ізобутилтіо, пентилтіо, гексилтіо, гептилтіо або октилтіо і т. п., і переважно це метилтіо.

Термін «C₁₋₈-алкокілсульфініл» означає алкілсульфінільну групу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю і включає, наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл, бутилсульфініл, гексилсульфініл або октилсульфініл і т. п., і переважно це метилсульфініл.

Термін «C₁₋₈-алкокілсульфоніл» означає алкілсульфонільну групу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, бутилсульфоніл, гексилсульфоніл або октилсульфоніл і т. п., і переважно це метилсульфоніл.

Термін «моно- або ди-C₁₋₈-алкіламіно» означає метиламіно, диметиламіно, етиламіно, пропіламіно, діетиламіно, ізопропіламіно, діізопропіламіно, дибутиламіно, бутиламіно, ізобутиламіно, втор.-бутиламіно, трет.-бутиламіно, пентиламіно, гексиламіно, гептиламіно або октиламіно і т. п.; переважно це метиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно або пропіламіно; і більш прийнятне це метиламіно або диметиламіно.

Термін «моно- або ди-C₁₋₈-алкіламіносульфоніл» означає, наприклад, метиламіносульфоніл, диметиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, пропіламіносульфоніл, діетиламіносульфоніл, ізопропіламіносульфоніл, діізопропіламіносульфоніл, дибутиламіносульфоніл, бутиламіносульфоніл, ізобутиламіносульфоніл, втор.-бутиламіносульфоніл, трет.-бутиламіносульфоніл, пентиламіно-сульфоніл, гексиламіносульфоніл, гептиламіно-сульфоніл або октиламіносульфоніл і т. п.; переважно це метиламіносульфоніл, диметиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, діетиламіносульфоніл або пропіламіносульфоніл; і більш переважно це метиламіносульфоніл або диметиламіносульфоніл.

Термін «біс(алкоксикарбоніл)метил» означає, зокрема, біс(метоксикарбоніл)метил або біс(етоксикарбоніл)метил і т. п.; переважно це біс(метоксикарбоніл)метил.

Термін «C₁₋₁₀-алкіл» означає прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет.-бутил, пентил, неопентил, ізопентил, 1,2-диметилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, гептил, ізогептил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, октил, 2-етилгексил, ноніл, деціл, або метилноніл і т. п. Серед них більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, а особливо прийнятні метил або етил.

Термін «C₁₋₁₀-алкілкарбоніл» означає карбонільну групу з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, і включає, наприклад, горміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексаноїл, гептаноїл, октаноїл, нонаноїл або деканоїл і т. п.; серед них більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю; і найбільш прийнятні ацетил або пропіоніл.

Термін «C₁₋₁₀-алкілсульфоніл» означає алкілсульфонільну групу, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, ізобутилсульфоніл, пентилсульфоніл, ізопентил-сульфоніл, неопентилсульфоніл, гексилсульфоніл, гептилсульфоніл, октилсульфоніл, нонілсульфоніл або децілсульфоніл і т. п.; більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, і найбільш прийнятні метилсульфоніл або етилсульфоніл.

Термін «C₃₋₈-циклоалкіл» означає циклоалкілну групу, що має від 3 до 8 атомів вуглецю, і включає, зокрема, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, або циклооктил; і переважно циклопропіл.

Термін «арил» означає, зокрема, сполуки карбоциклічної арильної групи, такі, як феніл або нафтил, чи гетероарил, такий, як піридил або фурил, і переважно це феніл.

Термін «C₄₋₈-циклоалкіл» означає циклоалкілну групу, що має від 4 до 8 атомів вуглецю, і включає, зокрема, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, або циклооктил і т. п.; і переважно це циклопентил або циклогексил.

Термін «аміноалкіл» означає лінійний алкіл, що має аміногрупу та від 1 до 8 атомів вуглецю, і включає, зокрема, 8-амінооктил, 6-аміногексил, 4-амінобутил, 2-аміноетил або амінометил; переважно це 2-аміноетил або амінометил.

Термін «моно- або ди-C₁₋₈-алкіламіно» означає, наприклад, метиламіно, диметиламіно, етиламіно, пропіламіно, діетиламіно, ізопропіламіно, діізопропіламіно, дибутиламіно, бутиламіно, ізобутиламіно, втор.-бутиламіно, трет.-бутиламіно і т. п.; переважно це метиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, ізопропіламіно або діізопропіламіно; і більш прийнятне це етиламіно, діетиламіно або ізопропіламіно.

Термін «моно- або ди-C₁₋₈-алкіламіноалкіл» означає, зокрема, метиламіноетил, диметиламіноетил, етиламіноетил, метиламінопропіл, диметиламінопропіл, етиламінопропіл, діетиламінопропіл, метиламінобутил або диметиламінобутил і т. п.; переважно це метиламіноетил, диметиламіноетил, або етиламіноетил.

«C₁₋₁₀-алкіл», що зв'язується з атомом азоту як елемент Z, означає прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, який має від 1 до 10 атомів вуглецю, і являє собою, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет.-бутил, пентил, неопентил, ізопентил, 1,2-диметилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, гептил, ізогептил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, октил, 2-етилгексил, ноніл, деціл або 1-метилноніл і т. п. Серед них більш прийнятні такі, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, і найбільш прийнятні ізопропіл або пропіл.

Термін «арилкарбоніл» означає бензоїл, 4-метоксибензоїл, або 3-трифторметилбензоїл і т. п., і переважно це бензоїл.

Термін «аралкілкарбоніл» включає, зокрема, бензилкарбоніл, фенетилкарбоніл, фенілпропілкарбоніл, 1-нафтилметилкарбоніл або 2-нафтилметилкарбоніл і т. п.; і переважно це бензилкарбоніл.

Термін «аралкіл» включає, зокрема, бензил, фенетил, фенілпропіл, 1-нафтилметил або 2-нафтилметил і т. п.; і переважно це бензил.

Крім того, у дефініціях, що стосуються замісників у сполуки формули (2) за даним винаходом:

Термін «C₁₋₄-алкоксикарбоніл» означає метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор.-бутоксикарбоніл або трет.-бутоксикарбоніл; переважно це метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або трет.-бутоксикарбоніл, і більш прийнятно - метоксикарбоніл.

Термін «C₁₋₄-алкіл» означає прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил або трет.-бутил; і переважно він являє собою метил або етил.

Термін «C₁₋₄-алкілкарбоніл» означає карбонільну групу з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, наприклад, горміл, ацетил, пропіоніл, бутирил або ізобутирил і т. п.; і переважно він являє собою ацетил або пропіоніл.

Термін «C₅₋₆-циклоалкіл» означає циклоалкілну групу, що має від 5 до 6 атомів вуглецю, і включає, зокрема, циклопентил або циклогексил; і переважно він являє собою циклогексил.

Термін «C₁₋₄-алкокси» означає алкоксильну групу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, зокрема, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор.-бутокси або трет.-бутокси і т. п. Серед них більш прийнятні метокси або етокси.

Сполука (1) за даним винаходом може утворювати солі приєднання (адитивні солі). Крім того, вона може утворювати солі з основами, у залежності від видів замісників. Застосування цих солей не обмежуються, якщо тільки вони є фармацевтично прийнятними, і вони включають, зокрема, мінеральні солі, такі, як гідрохлорид, гідробромід, гідродрид, фосфат, нітрат або сульфат, і т. п.; органічні сульфонати, такі, як метансульфонат, 2-гідроксіетансульфонат або п-толуолсульфонат і т. п.; і органічні карбонати, такі, як ацетат, трифторацетат, пропіонат, оксалат, цитрат, малонат, сукцинат, глютарат, адипат, тартрат, малеат, малат або манделат, і т. п. Як солі з основами до них належать солі з неорганічними основами, такі, як солі натрію, солі калію, солі магнію, солі кальцію або солі алюмінію, а також солі з органічними основами, такі, як солі метиламіну, солі етиламіну, солі лізину або солі орнітину і т. п.

Більш прийнятні сполуки за даним винаходом подані у таблиці 1.

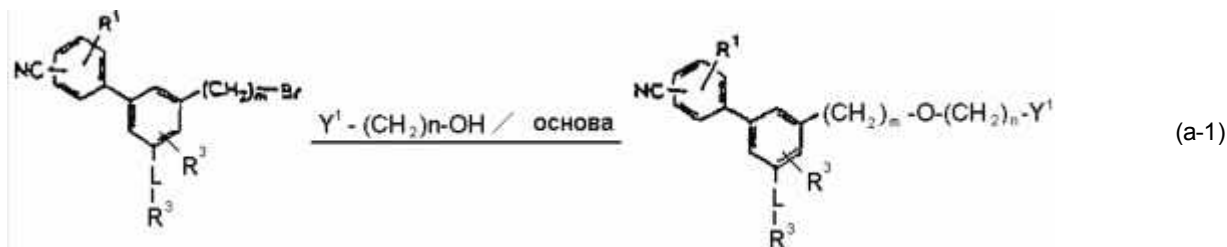
Найбільш прийнятні сполуки за даним винаходом ті, що позначені наступними номерами, із сполук, перелічених у таблиці 1:

Сполуки №: 23, 29, 30, 31, 53, 54, 57, 58, 59, 60, 91, 92, 93, 115, 119, 120, 121, 156, 166, 168, 201, 205, 206, 207, 244, 245 і 246.

Репрезентативні варіанти стратегії синтезу сполук формули (I) за даним винаходом докладно описуються нижче.

Відповідно до даного винаходу у випадку, якщо вихідні або проміжні сполуки мають замісників, які впливають на проходження реакції, таких, як гідроксил, аміно або карбоксил і т.п., то більш прийнятне відповідним чином захистити такі функціональні групи, щоб провести реакцію, а потім відщепити захисну групу. Для захисної групи немає ніяких обмежень, якщо тільки вона являє собою захисну групу, що застосовується звичайно для відповідних замісників, і не чинить негативних побічних дій на інші елементи під час процесів захисту та зняття захисту і включає, наприклад, триалкілсиліл, C₁₋₄-алкоксиметил, тетрагідропіраніл, ацил або C₁₋₄-алкоксикарбоніл як захисні групи для гідроксилу; C₁₋₄-алкоксикарбоніл,

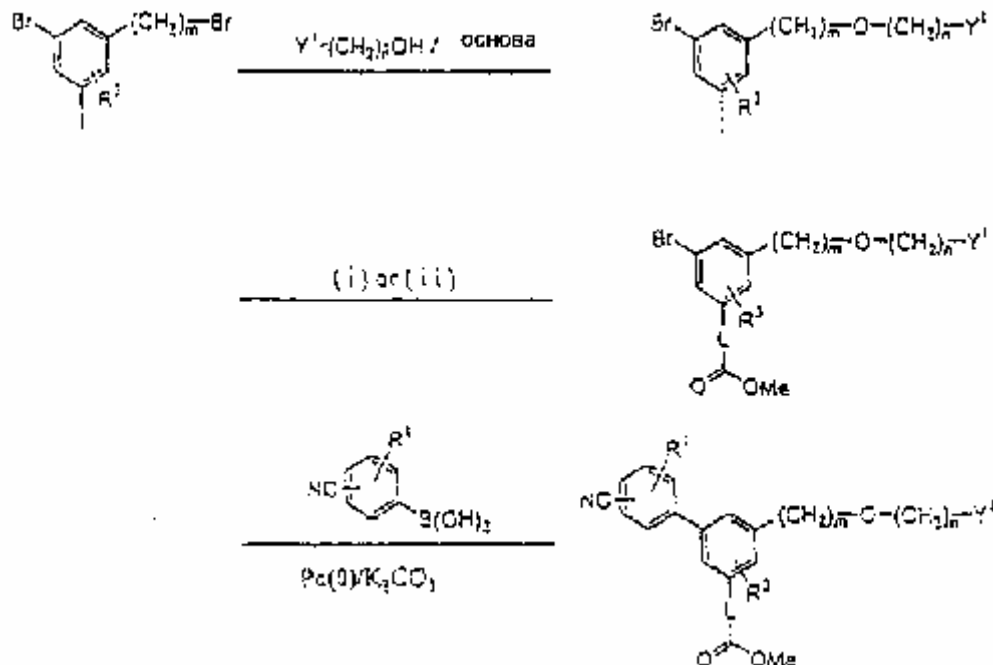
бензилоксикарбоніл або ацил як захисні групи для аміно; і C₁₋₄-алкіл як захисну групу для карбоксилу. Реакція зняття захисту (відщеплення захисної групи) може проводитися згідно зі способами, які звичайно практикуються для відповідних захисних груп. Серед нітрilів, які є попередниками сполук формули (I) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X кисень, можна синтезувати, наприклад, згідно з наступною реакцією:



в якій R¹, R³, L, m і n такі, як вони визначені у формулі (I); Y¹ означає замісник Y, визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z; R³ означає водень, фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, або C₁₋₈-алкокси.

Таким чином, як очевидно з вищевказаної реакції (a-1), нітрили, що є попередниками сполук за даним винаходом, можна одержати шляхом змішування спирту, показаного формулою: Y¹-(CH₂)_n-OH, з сировинним матеріалом, біфенілалкілбромідом, за присутності основ.

Крім того, з нітрilів, які є попередниками сполук формули (1) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X кисень, можна синтезувати, наприклад, відповідно до наступної реакції:



в якій R¹, R³, L, m і n такі, як вони визначені у формулі (I); Y¹ означає замісник Y, визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z.

Таким чином, нітрили, що є попередниками сполук за даним винаходом, можна одержати шляхом змішування спирту, поданого формулою: Y¹-(CH₂)_n-OH, з вихідним матеріалом, 3-бром-5-йодфенілалкілбромідом, за присутності основ, для одержання 3-бром-5-йодфенілалкілового ефіру, з наступним введенням замісника -L-COOMe в отриманий ефір, шляхом монокарбонілювання або моноалкілювання, з одержанням 3-бромфенілалкіл-ефіру, та з проведенням після цього реакції сполучення з похідним ціанофенілборонової кислоти.

Ефіризацію першої стадії в реакціях (a-1) і (a-2) здійснюють, використовуючи як розчинник аліфатичний ефір, такий як тетрагідрофуран або діети́лфір, апротонні вуглеводні, такі як бензол або толуол, апротонні полярні розчинники, такі як DMF (диметилформамід) або HMPA (гексаметилфосфорна кислота), або їхню суміш, і т. п., а як основу використовують оксид металу, такий як оксид барію або оксид цинку, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію або гідроксид калію, чи гідрид металу, такий як гідрид натрію і т. п. Реакцію проводять при температурі 0-100°C протягом 3 - 72 годин при перемішуванні. Переважно її проводять при 20-80°C протягом 8 - 36 годин, використовуючи гідрид натрію, в абсолютних аліфатичних ефірах, таких як THF (тетрагідрофуран) або простий ефір.

Реакцію для введення замісника -L-COOMe до ефірів, що є другою стадією реакції (a-2), можна провести за допомогою наступних реакцій (i) або (ii):

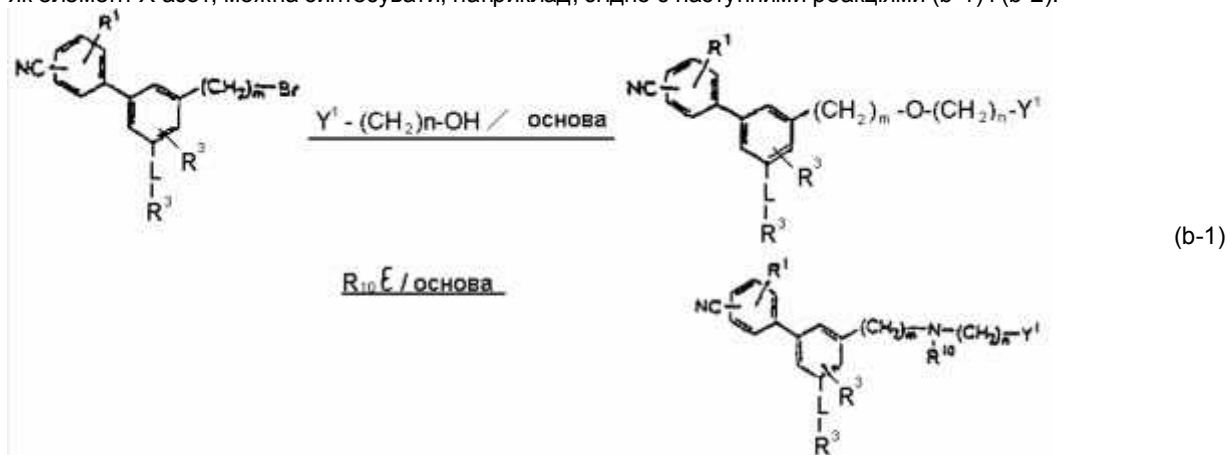
(i) Монокарбонілювання шляхом введення монооксиду вуглецю (у випадку, коли L являє собою зв'язок): Йод можна замінити метоксикарбонільною групою шляхом розчинення ефірів, отриманих на першій стадії реакції (a-1) в метанолі, з додаванням бівалентного паладієвого каталізатора та основ, таких як третинний амін, зокрема триети́ламін, і необов'язково - фосфінового ліганду, такого як трифенілфосфін, з

перемішуванням протягом 3 - 48 годин при кімнатній температурі або при нагріванні в атмосфері моноокису вуглецю. Переважно реакцію проводять з використанням як каталізатор паладію бістрифенілфосфіну або ацетату паладію, а як основи -діізопропілетиламіну або трибутиламіну, при температурі 60-80°C протягом 12-36 годин.

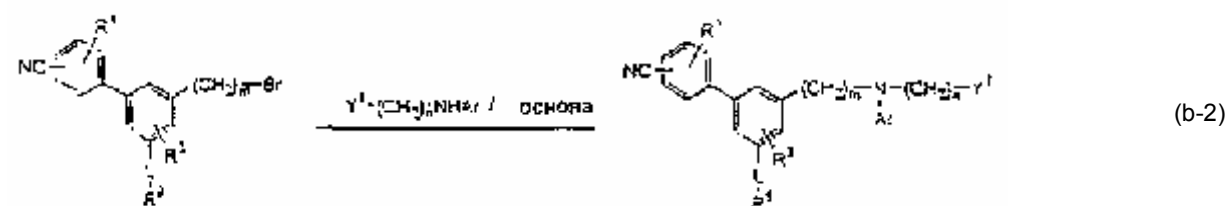
(ii) Моноалкілювання з використанням як реагент органічного цинку (у випадку, коли L являє собою C₁₋₈-алкілен): Йод можна замінити алкілом шляхом розчинення ефірів, отриманих на першій стадії реакції (а-1) і 0-валентного паладієвого каталізатора, такого як паладій тетракистрифенілфосфін, в розчиннику, такому як THF або DMF, бензол або толуол, або в їхній суміші, з додаванням до цього розчину THF, який містить алкілцинковий реагент формули: 1-Zn-L-COOMe, з перемішуванням протягом 3 - 48 годин при кімнатній температурі або при нагріванні. Переважно реакцію проводять з використанням як каталізатор паладію тетракистрифенілфосфіну, а як розчинник - THF, при температурі 20-80°C протягом 6 - 36 годин.

(iii) Біфенілування, що є третьою стадією реакції (а-2), можна здійснити шляхом проведення реакції моногалогеніду з ціанофенілбороною кислотою за присутності паладієвого каталізатора. Цю реакцію звичайно здійснюють шляхом нагрівання, з перемішуванням в DMF, моногалогеніду, отриманого на другій стадії реакції (а-2), за присутності як каталізатор бівалентного паладію, такого як ацетат паладію, і, крім того, основ, таких, як триетиламін та триарилфосфіни, з одержанням потрібної сполуки - ціанобіфенілу. Переважно реакцію проводять при температурі 60-100°C протягом 2 - 24 годин.

Крім того, серед нітрилів, які є попередниками сполук формули (I) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X азот, можна синтезувати, наприклад, згідно з наступними реакціями (b-1) і (b-2):



в якій R¹, R³, L, m і n такі, як вони визначені у формулі (1); R⁹ означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C₁₋₈-алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R², визначених у формулі (I); Y¹ означає замісник Y, визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі I-3 як замісник Y для елемента Z; R¹⁰ означає замісник R⁴, за винятком застосування його для водню та арилу; E являє собою відщеплювану групу, таку, як хлор, бром, йод, ацилокси або сульфонілокси;

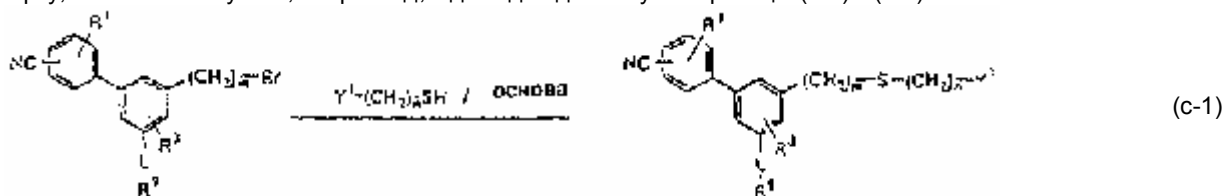


в якій K¹, K³, L, m і n такі, як вони визначені у формулі (1); R⁶ означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C₁₋₈-алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R², визначених у формулі (I); Y¹ означає замісник Y, визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі I-3 як замісник Y для елемента Z; Ag означає арил; E являє собою відщеплювану групу, таку, як хлор, бром, йод, ацилокси або сульфонілокси.

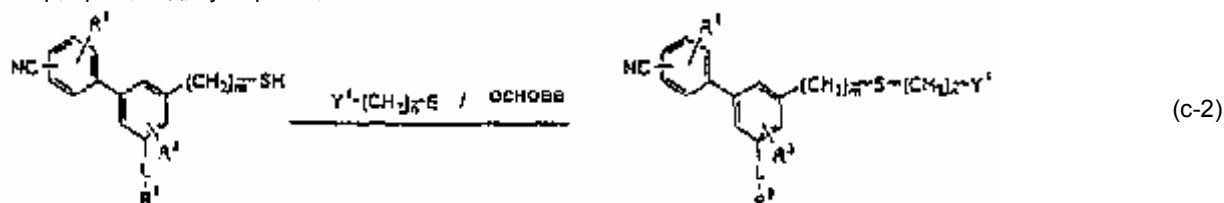
N- алкілювання реакцій (b-1) і (b-2) можна проводити за допомогою умов алкілювання, які відомі. Таким чином, можна провести реакцію вихідного матеріалу, біфенілалкілброміду з амінами формули: Y¹-(CH₂)_n-NH₂ за присутності мінеральних солей, таких, як карбонат калію, або амінів, таких, як третинні аміни, які діють як основи, одержавши в результаті вторинний амін, який є сполукою за даним винаходом. Можна провести реакцію цієї сполуки з алкілювальним агентом формули: R⁴-E, одержавши в результаті третинний амін, який є сполукою за даним винаходом. Вищевказані реакції звичайно проводять шляхом змішування амінів з алкілювальними агентами у різних співвідношеннях у підходящих розчинниках та перемішування протягом 1-96 годин при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні. Звичайно ці реакції проводять з використанням як основи мінеральних солей, таких, як карбонат калію або карбонат натрію, чи органічних третинних амінів, таких, як триетиламін або піридин, та з використанням як розчинник спиртів, таких, як метанол або етанол, вуглеводнів, таких, як бензол або толуол, або розчинників, які не впливають на реакцію, таких, як THF, діоксан, ацетонітрил, DMF або DMSO, або їхніх сумішей, при співвідношенні алкілювальних агентів до амінів, що складає 1:10 -10:1. Переважно реакцію проводять при співвідношенні алкілювальних агентів до амінів, що складає 1:5 - 1:1, при кімнатній температурі або при нагріванні, протягом 2-24 годин.

З нітрилів, які є попередниками сполук формули (1) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X

сірку, можна синтезувати, наприклад, відповідно до наступних реакцій (с-1) та (с-2):



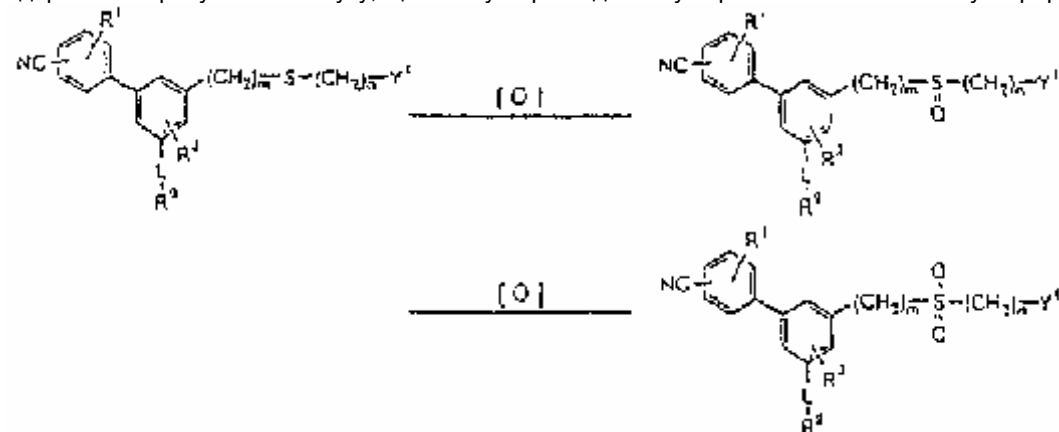
в якій R^1 , R^3 , L , m і n такі, як вони визначені у формулі (I); R^6 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси чи метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z ; і E означає відщеплювану групу, таку, як хлор, бром, йод або сульфонат;



в якій R^1 , R^3 , L , m і n такі, як вони визначені у формулі (1); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z ; і E являє собою відщеплювану групу, таку, як хлор, бром, йод або сульфонат.

Тіоефірізацію реакції (с-1) і (с-2) можна проводити за допомогою умов тіоефірізації, які відомі. Звичайно це здійснюється шляхом змішування галогенідів з тіолами, у різних співвідношеннях, у підхожих розчинниках, за присутності основ, таких, як гідроксид натрію або аміак, з перемішуванням їх при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, протягом від 30 хвилин до 96 годин. Як розчинники використовують сполуки, які не впливають на реакцію, такі, як вода, етанол, DMF або толуол, а як основу застосовують гідроксид натрію, аміак або карбонат цезію і т. п. Переважно реакції проводять шляхом змішування при співвідношенні алкілгалогенідів до тіолів, що складає 1:5-5:1, при перемішуванні, при кімнатній температурі або при нагріванні, протягом від 30 хвилин до 24 годин.

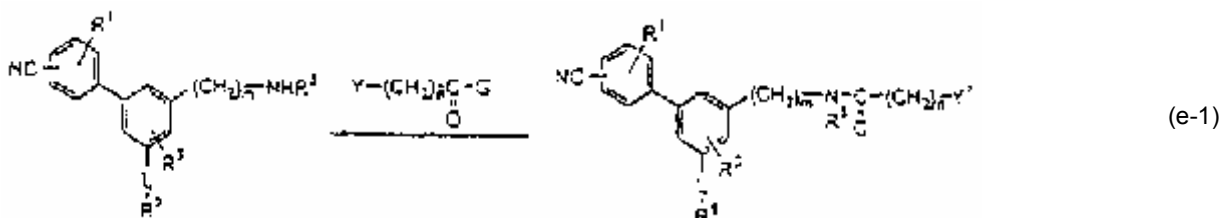
Крім того, одержаний сульфід можна піддати окислюванню, як показано у нижченаведеній реакції (d), одержавши в результаті сполуку, що має сульфоксид або сульфон як елемент X сполуки формули (I):



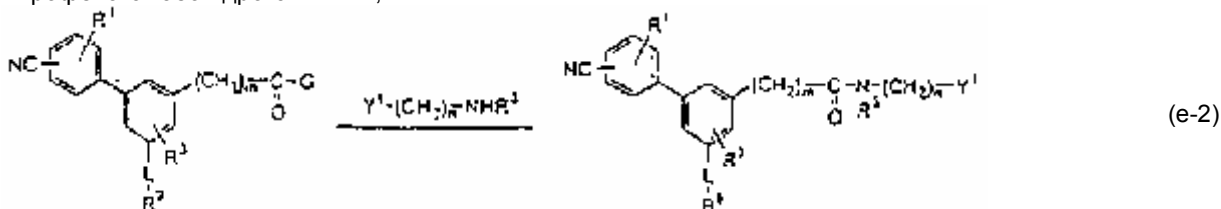
в якій R^1 , R^3 , L , m і n такі, як вони визначені у формулі (1); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); і Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z .

Окислювання реакції (d) можна проводити відповідно до способу, описаного у публікації Jikken Kagaku Kohza (The 4th Edition), 24, Organic Synthesis VI - heteroelement. metallic compounds-, стр. 350-373, за редакцією Японської Хімічної Асоціації. Звичайно реакцію проводять з використанням сульфідів або сульфоксидів, використовуючи як розчинники воду або спирти, такі, як етанол, а як окислювального агента - перекис водню, надоктову кислоту, метанадіодну кислоту або *m*-хлорнадбензойну кислоту і т. п., при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, з перемішуванням протягом від 30 хвилин до 24 годин. Переважно сульфоксид одержують протягом від 30 хвилин до 12 годин при 0-20°C, а сульфон одержують протягом 1-12 годин при 0-80°C.

Крім того, серед нітрилів, які є попередниками сполук формули (I) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X амідно зв'язок, можна синтезувати, наприклад, відповідно до наступних реакцій (е-1) і (е-2):



в якій R^1 , R^3 , R^5 , L , m і n такі, як вони визначені у формулі (I); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z ; і G являє собою галоген, ацилокси, p -нітрофенокси або гідроксил і т. п.;

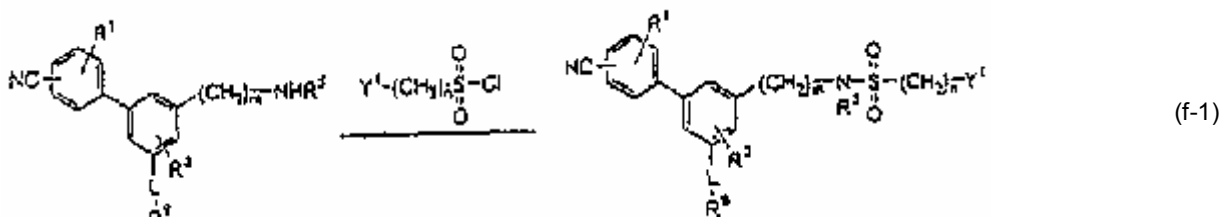


в якій K^1 , K^3 , R^5 , L , m і n такі, як вони визначені у формулі (1); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно чи захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z ; і G являє собою галоген, ацилокси, p -нітрофенокси або гідроксил і т. п.

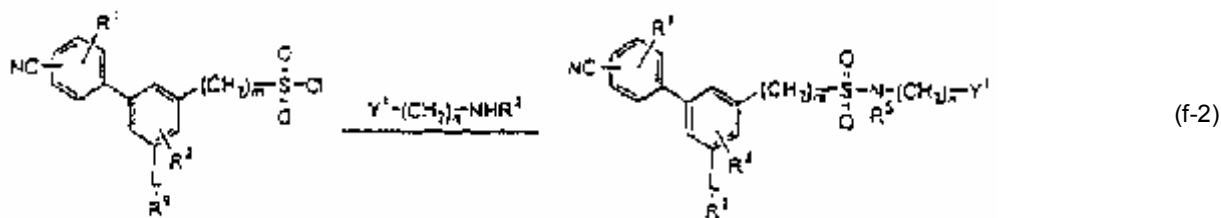
Реакції (e-1) і (e-2) можна проводити за допомогою умов для амідування, які відомі. Звичайно амід можна одержувати шляхом змішування активних похідних карбонових кислот із сполуками аміну у придатних розчинниках, за присутності основ, для ацилування. Як активні похідні карбонових кислот використовують активні складні ефіри, такі, як галогеніди кислот, суміш ангідридів карбонової кислоти, або p -нітрофенол, і т. п., при охолодженні або при кімнатній температурі, протягом від 30 хвилин до 24 годин. Переважно реакцію проводять у галогенованих вуглеводнях, таких, як дихлорметан, аліфатичні ефіри, такі, як THF або діетилефір, або у розчинниках, таких, як ацетонітрил або DMF, або використовуючи як розчинник їхню суміш, із застосуванням як основу третинних амінів, таких, як триетиламін, при 0-20°C протягом 1-18 годин.

Крім того, ці амід можна одержати шляхом конденсації між амінами і карбоновими кислотами, за присутності конденсувальних агентів, таких, як карбодііміди. У цьому випадку галогеновані вуглеводні, такі, як DMF або хлороформ, придатні як розчинники, а N,N -дициклогексилкарбодіімід, 1-етил-(3-(N,N -диметиламіно)пропіл)карбодіімід, карбонілдіімідазол, дифенілфосфорилазид або діетилфосфорилціанід придатні як конденсувальні агенти. Реакцію звичайно проводять при охолодженні або при кімнатній температурі, протягом 2-48 годин.

Крім того, серед нітрilів, які є попередниками сполук формули (I) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X сульфонамідну структуру, можна синтезувати, наприклад, відповідно до наступних реакцій (f-1) і (f-2):



в якій R^1 , R^3 , R^5 , L , m і n такі, як вони визначені у формулі (I); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); і Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента;

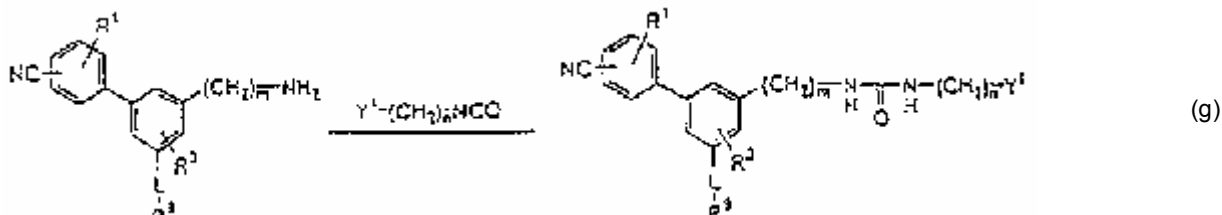


в якій R^1 , R^3 , R^5 , L , m і n такі, як вони визначені з формулі (I); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); і Y^1 означає замісник Y , визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z .

Реакції (f-1) і (f-2) можна здійснювати шляхом проведення реакції аміну з активними похідними сульфонових кислот у підходящих розчинниках, за присутності основ, для одержання необхідних сульфонамідів.

Як активні похідні сульфонових кислот більш прийнятний сульфонілгалогенід, і реакцію проводять у галогенованих вуглеводнях, таких, як дихлорметан, в аліфатичних ефірах, таких, як THF або діетиленфін, у розчинниках, таких, як ацетонітрил або DMF, або у суміші цих розчинників, при 0-20°C, протягом 1-24 годин, з використанням як основу третинних амінів, таких, як триетиламін.

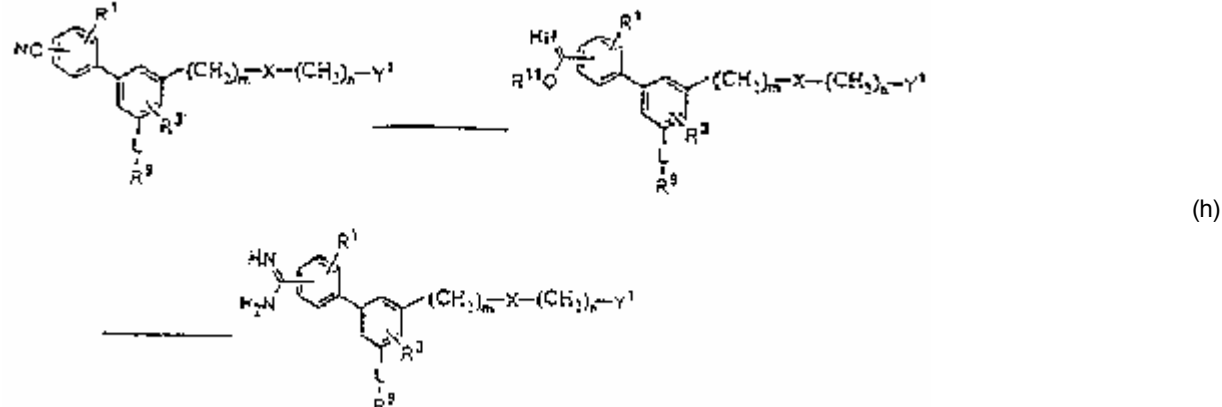
Крім того, серед нітрилів, які є попередниками сполук формули (I) за даним винаходом, сполуки, що мають як елемент X сечовинну структуру, можна синтезувати, наприклад, відповідно до наступної реакції (g):



в якій R^1 , R^3 , L, m і n такі, як вони визначені у формулі (I); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); і Y^1 означає замісник Y, визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z.

Таким чином, сполуки, що мають як елемент X структуру сечовини, можна одержати шляхом проведення реакції аміну як вихідного матеріалу, з похідними ізоціанату, у підходящих розчинниках, в температурному режимі від охолодження до нагрівання. Розчинник, що використовується в цій реакції, може являти собою DMF, THF, діоксан, дихлоретан, хлороформ, ацетонітрил, DMSO, бензол або толуол і т. п.

Нітрили, що є попередниками сполуки за даним винаходом, яку одержують за допомогою вищенаведених реакцій (a-1), (a-2), (b-1), (b-2), (c-1), (c-2), (d), (e-1), (e-2), (f-1), (f-2) і (g), можна перетворити в похідні біфеніламідину, які являють собою сполуки за даним винаходом, за допомогою нижченаведеної реакції амідування:



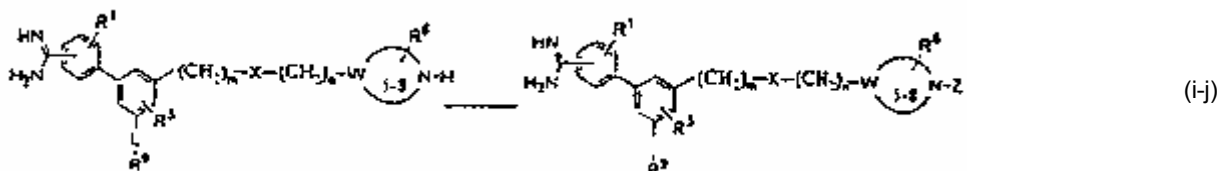
в якій R^1 , R^3 , L, X, m і n такі, як вони визначені у формулі (I); Y^1 означає замісник Y, визначений у формулі (I), за винятком того, який має структури, визначені у формулі 1-3 як замісник Y для елемента Z; R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I); і R^{11} означає C_{1-4} -алкіл. Це амідування здійснюють відповідно до умов реакції, докладно описаних в нижченаведених пунктах (iii) або (iv):

(iii) Амідування через імідування за допомогою галогеніду водню в спиртовому розчині: Реакцію, за допомогою якої одержують імідати з нітрилів та спиртів, проводять, наприклад, шляхом розчинення алкоксиметилфенілбензонітрилів в спиртах, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю ($R^{11}OH$), які містять галогеніди водню, такі як хлорид водню або бромід водню і т. п., при перемішуванні. Реакцію звичайно проводять при температурі -20 - +30°C протягом 12-96 годин. Переважно її проводять у розчині соляної кислоти в метанолі або в етанолі при -10 - +30°C протягом 24-72 годин. Реакцію між імідатом і аміаком проводять шляхом розмішування імідату в спирті, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, такому як метанол або етанол, який містить аміак або аміни, такі як гідроксиламін, гідазин або складний ефір карбамату, чи в аліфатичних ефірах, таких як діетиленфін, чи в галогенованих вуглеводнях, таких як дихлорметан або хлороформ, чи в їхній суміші, одержуючи в результаті похідне біфеніламідину, що є сполукою за даним винаходом. Реакцію звичайно проводять при температурі -10 - +50°C протягом 1 - 48 годин. Переважно її проводять при температурі 0 - 30°C протягом 2-12 годин.

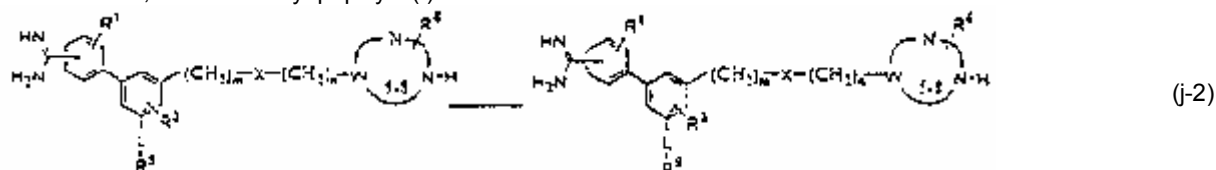
(iv) Амідування через імідат, отриманий шляхом прямого барботування галогеніду водню: Реакцію між нітрилами і спиртами проводять, наприклад, шляхом розчинення нітрилів в аліфатичних ефірах, таких як діетиленфін, або в галогенованих вуглеводнях, таких як хлороформ, або в апротонних розчинниках, таких як бензол, з додаванням еквівалентної або надлишкової кількості спирту, що має від 1 до 4 атомів вуглецю ($R^{11}OH$), і здійснення барботування галогенідів водню, таких як соляна кислота або бромід водню, при температурі від -30 до 0°C протягом від 30 хвилин до 6 годин, при перемішуванні, після чого барботування припиняють, а перемішування продовжують при температурі 0 - 50°C протягом 3 - 96 годин. Переважно реакцію проводять шляхом барботування соляної кислоти протягом 1-3 годин при температурі від -10 до 0°C, при розмішуванні в галогенованих вуглеводнях, що містять еквівалентну або надлишкову кількість метанолу або етанолу, після чого барботування припиняють і перемішують при температурі 10-40°C протягом 8-24 годин. Одержані імідати можна перетворити в похідні біфеніламідину (1), які являють собою сполуки за даним

винаходом, шляхом розмішування їх в спиртових розчинниках, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як метанол або етанол, які містять аміак або аміни, такі як гідроксиламін, гідразин або складний ефір карбамату, чи в розчинниках, що являють собою аліфатичні ефіри, таких як діетиленфтор, чи в розчинниках, що являють собою галогеновані вуглеводні, таких як хлороформ, чи в їхній суміші. Реакцію звичайно проводять при температурі -20 - +50°C протягом 1-4 годин. Переважно її проводять у насиченому розчині аміаку в етанолі при температурі 0 - 30°C протягом 2-12 годин.

Серед нітрилів, які є попередниками сполук формули (I) за даним винаходом, сполуки, що мають замісник Y, в якому замісник Z має структури, визначені у формулі I-3, можна одержати шляхом здійснення імідування нижченаведених реакцій (j-1) і (j-2) після одержання сполук біфеніламідину, які мають вторинну аміногрупу в заміснику Y, за допомогою вищенаведеної реакції (h):



в якій R^1 , R^3 , R^6 , L, W, X, Z, m і n такі, як вони визначені у формулі (I); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I).



в якій R^1 , R^3 , R^6 , L, W, X, Z, m і n такі, як вони визначені у формулі (I); R^9 означає фтор, хлор, бром, гідроксил або захищений гідроксил, аміно або захищений аміно, C_{1-8} -алкокси або метоксикарбоніл, із замісників R^2 , визначених у формулі (I).

Ці імідування проводять шляхом змішування сполук біфеніламідину, що мають вторинну аміногрупу в заміснику Y, з еквівалентною або надлишковою кількістю імідатів, у воді або в спиртах, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як метанол або етанол, чи в аліфатичних ефірах, таких як діетиленфтор, чи в галогенованих вуглеводнях, таких як хлороформ, чи в полярних розчинниках, таких як DMF або DMSO, чи в їхній суміші, за присутності основ, при перемішуванні. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі протягом 1-24 годин. Як основу можна використовувати N-метилморфолін, триетиламін, діізопропілетиламін, гідроксид натрію або гідроксид калію і т. п.

Серед сполук формули (1), за даним винаходом, сполуки, що мають як R^2 карбоксил, одержують шляхом складноєфірного гідролізу сполук, що мають як R^9 метоксикарбоніл, які є сполуками біфеніламідину, одержуваними за допомогою вищенаведених реакцій (h), (j-1) і (j-2). Цей гідроліз можна проводити в умовах основного середовища, в умовах кислого середовища або в умовах нейтрального середовища, якщо це необхідно. У реакціях, проведених в умовах основного середовища, як основу використовують гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію або гідроксид барію і т. п., а в реакціях, що проводяться в умовах кислого середовища, використовують соляну кислоту, сірчану кислоту або льюїсові кислоти, такі як трихлорид бору, трифтороцтова кислота або п-толуолсульфонова кислота і т. п., і в реакціях, що проводяться в умовах нейтрального середовища, використовують іон галогену, такий як йодид літію або бромід літію, солі лужних металів з тіолом або селенолом, йодтриметилсилан, а також ферменти, такі як естераза. Розчинники, що використовуються, включають полярні розчинники, такі як вода, спирти, ацетон, діоксан, THF, DMF, DMSO і т. п., або їхню суміш. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі або при нагріванні протягом 2-96 годин. Підходящі умови температури або часу реакції і т. п. різноманітні, в залежності від використовуваних умов реакції, і придатні умови можна вибрати звичайним способом.

У сполуках, що мають карбоксил як замісник R^2 , одержаних за допомогою вищеописаного процесу, карбоксил можна перетворити в інші складні ефіри за допомогою нижченаведених процесів (v), (vi) або (vii):

(v) Перетворення карбоксилу в алкоксикарбоніл:

Карбоксил можна перетворити в алкоксикарбоніл шляхом проведення реакції сполук, що мають карбоксил як замісник R^2 , із сполук формули (I), з еквівалентною або надлишковою кількістю алкілувальних агентів, (наприклад, метилацетоксихлоридів, таких, як метилацетоксихлорид або метилпівалоїлокси-хлорид, або алілхлоридів, або бензилхлоридів) в галогенованих вуглеводнях, таких, як дихлорметан, або в аліфатичних ефірах, таких, як THF, або в апротонних полярних розчинниках, таких, як DMF, або в їхній суміші, за присутності третинних амінів, таких, як триетиламін або діізопропілетиламін, при -10-+80°C протягом 1-48 годин. Переважно реакцію проводять з використанням від еквівалентної до трохи надлишкової кількості алкілувального агента, за присутності діізопропілетиламіну, при 20 - 60°C, протягом 2-24 годин.

(vi) Перетворення карбоксилу в аралкоксикарбоніл:

Карбоксил можна перетворити в аралкоксикарбоніл шляхом проведення реакції сполук, що мають карбоксил як замісник R^2 , із сполук формули (I), з еквівалентною або надлишковою кількістю спиртів, таких, як бензиловий спирт, з використанням як розчинники галогенованих вуглеводнів, таких, як дихлорметан, за присутності кислих каталізаторів, таких, як соляна кислота, сірчана кислота або сульфонова кислота. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі або при нагріванні протягом 1-72 годин. Переважно реакцію проводять з використанням від еквівалентної до трохи надлишкової кількості спиртів, за присутності діізопропілетиламіну, при 20 - 60°C, протягом 2-24 годин.

(vii) Перетворення карбоксилу в арилоксикарбоніл:

Карбоксил можна перетворити в арилоксикарбоніл шляхом проведення реакції сполук, що мають карбоксил як замісника R^2 , із сполук формули (I), з еквівалентною або надлишковою кількістю ароматичної сполуки, що має гідроксил, таких, як фенол, з використанням як розчинники аліфатичних ефірів, таких, як діетиленгліцерин, за присутності конденсувальних агентів, таких, як дициклогексилкарбодіімід. Реакцію звичайно проводять при температурі 0 - 50°C, протягом 1-48 годин. Переважно реакцію проводять при кімнатній температурі, протягом 3-24 годин.

Крім того, сполуки, що мають карбоксил як R^2 , можна перетворити в сполуки, що мають карбамоїл, за допомогою відомих методів, наприклад, шляхом обробки карбоксилу оксалілхлоридом і т. п., одержавши в результаті галогенангідриди і провівши реакцію з розчином аміаку. Подібним же чином їх можна перетворити в N-метил-N-метокси-карбамоїл за допомогою галогенангідридів з N-метил-N-метоксіаміном, а потім одержану речовину можна перетворити в алкілкарбоніл шляхом проведення реакції з різноманітними алкілмагнієвими реагентами.

Із сполук за даним винаходом, синтезованих за допомогою вищеписаних технологій, сполуки, що мають як замісника А амідиногрупу, можна ввести через один з атомів азоту, який входить до складу амідиногрупи, з різноманітними карбонілами за допомогою нижченаведених способів (ix), (x) або (xi).

(ix) Арилоксикарбонілювання амідино: Арилоксикарбоніл можна ввести через один з атомів азоту, що входить до складу амідино, шляхом перемішування сполук, що мають амідино як замісника А, із сполук формули (1) з еквівалентною або надлишковою кількістю арилхлороформатів, таких як фенілхлороформат, у змішаному розчиннику, що складається з води та галогенованих вуглеводнів, таких як дихлорметан, за присутності основ, таких як гідроксид натрію або гідроксид калію. Реакцію звичайно проводять при температурі при від -10 до +40°C протягом 3-48 годин. Переважно реакцію проводять із застосуванням еквівалентної або трохи надлишкової кількості арилхлороформату при температурі від 0 до 30°C протягом 6 - 24 годин.

(x) Алкоксикарбонілювання амідино: Алкоксикарбоніл можна ввести через один з атомів азоту, що входить до складу амідино, шляхом проведення реакції сполук, що мають амідино як замісника А, із сполук формули (1) з еквівалентною до надлишкової кількістю складного ефіру алкілкарбоненової кислоти та п-нітрофенілу, в абсолютному розчиннику, такому як THF або DMF, за присутності основ, таких як гідриди металів, зокрема гідрид натрію або третинні аміни, при температурі від -10 до +30°C протягом 3 - 48 годин. Переважно реакцію проводять із застосуванням від еквівалентної до трохи надлишкової кількості п-нітрофенілового складного ефіру алкілкарбонатів, за присутності третинних амінів, таких як триетиламін або діізопропілетиламін, при температурі від -10 до +40°C протягом 6 - 24 годин.

(xi) Арилкарбонілювання амідино: Арилкарбоніл можна ввести через один з атомів азоту, що входить до складу амідино, шляхом проведення реакції сполук, що мають амідино як замісника А, із сполук формули (I) з еквівалентною до надлишкової кількістю ароматичного хлориду карбоненової кислоти, такого як бензоїлхлорид, з використанням як розчинник галогенованих вуглеводнів, таких як метиленхлорид, чи таких розчинників, як THF, DMF або піридин, чи їхньої суміші, за присутності основ, таких як аміни, при температурі від -10 до +30°C протягом 1 - 48 годин. Переважно реакцію проводять із застосуванням від еквівалентної до трохи надлишкової кількості ароматичного хлориду карбоненової кислоти, за присутності амінів, таких як триетиламін, діізопропілетиламін або піридин, при температурі від -10 до +40°C протягом 2-24 годин.

Крім того, сполуки формули (I) можна одержати шляхом необов'язкової комбінації інших добре відомих способів ефіризації, амідування, гідролізу, алкілімування, амідування або естерифікації чи за допомогою способу, звичайно використовуваного спеціалістами у даній галузі техніки.

Похідні алкоксиметилфенілбіфеніламідину (1), одержані як описано вище, можна виділити та очистити за допомогою відомих способів, наприклад, шляхом екстракції, осадження, фракційної хроматографії, фракційної кристалізації або перекристалізації і т. п. Крім того, фармацевтичне прийнятну сіль сполуки за даним винаходом можна одержати, піддавши її звичайній реакції утворення солі.

Похідні біфеніламідину та їхні фармацевтичне прийнятні солі за даним винаходом мають ефект інгібування активності Fx_a, і їх можна використовувати як профілактичного агента і/або терапевтичного агента, які клінічно застосовуються проти тромбоемболії, такої як інфаркт міокарда, церебральний тромбоз, тромбоз периферичних артерій або тромбоз глибоко розташованих вен, як інгібітор Fx_a.

Крім того, на основі похідних біфеніламідину за даним винаходом можна скласти фармацевтичні композиції з фармацевтично прийнятними носіями, і їх можна вводити перорально або парентерально у вигляді різних лікарських форм. Парентеральне введення включає, наприклад, введення за допомогою внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового, трансдермального, інтаректального, трансназального та інсталяційного способів.

Лікарська форма фармацевтичної композиції включає наступне: наприклад, у випадку перорального введення можна використовувати таблетки, пілюлі, гранули, порошок, розчин, суспензію, сироп або капсули і т. п.

Що стосується способів одержання таблеток, їх можна штампувати звичайними способами за допомогою фармацевтично прийнятної носія, такого, як наповнювач, зв'язувальна речовина або дезинтегратор, і т. п. Крім того, лікарську форму, що являє собою пілюлі, гранули або порошок, можна одержувати звичайними способами за допомогою наповнювача і т. п., так само, як і таблетки. Лікарську форму, що являє собою розчин, суспензію або сироп, можна одержувати звичайними способами за допомогою складних ефірів гліцерину, спиртів, води або рослинних олій і т. п. Лікарську форму, що являє собою капсули, можна одержувати шляхом наповнення капсули, виготовленої з желатину і т. п., гранулами, порошком або розчином і т. п.

Що стосується агентів для парентерального введення, то у випадку внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення їх можна вводити за допомогою ін'єкцій. Розчини для ін'єкцій можна одержувати шляхом розчинення похідних біфеніламідину у водорозчинних розчинах, таких, як, наприклад,

фізіологічний розчин, або у водонерозчинних розчинах, що складаються з органічних складних ефірів, таких, наприклад, як пропіленгліколь, поліетиленгліколь або рослинні олії і т. п.

У випадку трансдермального введення, наприклад, може використовуватися лікарська форма у вигляді мазі або крему. Мазь можна одержати шляхом використання похідного біфеніламідину у суміші жирів та олій або вазелінів, і т. п., а крем можна одержати шляхом змішування похідного біфеніламідину з емульгаторами.

У випадку ректального введення лікарська форма може застосовуватися у вигляді, супозиторія, з використанням м'якої желатинової капсули, і т. п.

У випадку трансназального введення (введення через ніс) цю сполуку можна використовувати у вигляді лікарської форми, що складається з рідкої або порошкоподібної композиції. Як основу для рідкої лікарської форми використовують воду, сольовий розчин, фосфатний буфер або ацетатний буфер і т. п., і крім того, вона може містити поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, стабілізатори, презерванти або речовини, що надають липкості. Основа для порошкової лікарської форми може включати водопоглинаючі матеріали, такі, наприклад, як високорозчинні у воді поліакрилати, нижчі алкілефіри целюлози, поліетиленглікольполівінілпіролідон, амілозу або пулулан і т. п., або не адсорбуючі воду матеріали, такі, наприклад, як целюлози, крохмалі, білки, смоли або зшиті вінільні полімери. Водопоглинальні матеріали більш прийнятні. Ці матеріали при використанні можна змішувати. Крім того, до порошкової лікарської форми можна додавати антиоксиданти, барвники, консерванти, презерванти або антисептики і т. п. Рідку або порошкову лікарську форму можна вводити, наприклад, за допомогою аерозольного пристрою.

У випадку введення у вигляді очних крапель можна використовувати водні або неводні очні краплі. У водних очних краплях як розчинника можна використовувати стерилізовану та очищену воду або фізіологічний розчин і т. п. Якщо як розчинника використовують тільки стерилізовану та очищену воду, то очні краплі у вигляді водної суспензії можна одержати шляхом додавання суспензії таких речовин, як поверхнево-активні речовини або високомолекулярні речовини, що надають липкості (клейкості), а розчинні очні краплі можна одержати шляхом додавання сольобілізаторів, таких, як неіонні поверхнево-активні речовини. У випадку неводних очних крапель очні краплі у вигляді неводної суспензії можна одержати за допомогою використання як розчинники неводних розчинників, що застосовуються для ін'єкцій.

У випадку введення через очі іншим способом, ніж очні краплі, можна використовувати такі лікарські форми, як очні мазі, розчини для аплікації, дифундувальні агенти або агенти для вкладок.

Крім того, у випадку інгаляції через ніс або через рота, розчин чи суспензію, що містять похідне біфеніламідину і звичайно використовованого фармацевтичного носія, вдувають, наприклад, через аерозольний пристрій для інгаляції і т. п. Крім того, похідне біфеніламідину, що знаходиться у формі сухого порошку, можна вводити через інгалятор і т. п., який контактує безпосередньо з легенями.

До цих лікарських форм при необхідності можна додавати фармацевтичне прийнятні носії, такі, як ізотонічні агенти, презерватори, консерватори, зволожувальні агенти, буфери, емульгатори, диспергатори або стабілізатори і т. п.

Крім того, при необхідності ці лікарські форми можна стерилізувати шляхом додавання стерилізувальної речовини, фільтрації за допомогою фільтра, що затримує бактерії, або шляхом обробки теплом чи опроміненням і т. п. Як альтернатива можна одержувати асептичну тверду лікарську форму, яку можна використовувати для розчинення або суспендування у придатному асептичному розчині безпосередньо перед використанням.

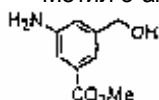
Доза біфеніламідину за даним винаходом залежить від виду захворювання, способу введення, стану, віку, статі та ваги пацієнта, але, як правило, вона складає біля 1-500мг/день/ вага людини, переважно 10-300мг/день/вага людини, у випадку перорального введення і біля 0,1-100мг/день/вага людини, переважно 0,3-30мг/день/вага людини, у випадку внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового, трансдермального, інтра ректального, трансназального, інстиляційного введення або інгаляції.

Якщо біфеніламідин за даним винаходом використовують як профілактичного агента, його можна вводити відповідно до добре відомих способів, у залежності від відповідних умов.

Нижче даний винахід ілюструється за допомогою прикладів одержання, варіантів здійснення та експериментів. Однак обсяг винаходу цими прикладами аж ніяк не обмежується.

Приклад одержання 1

Метил-3-аміно-5-гідроксиметилбензоат:

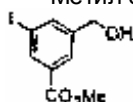


45г 3-нітро-5-метоксикарбонілбензойної кислоти розчиняли у 200мл THF в потоці азоту, а потім додавали 43,4мл борандиметилсульфідного комплексу, при перемішуванні та охолодженні на льоду. Після перемішування, що тривало протягом 16 годин, додавали 200мл води, а потім 96г карбонату калію. Його екстрагували етилацетатом, а органічний шар промивали сольовим розчином. Після сушіння за допомогою сульфату магнію одержану тверду речовину розчиняли в 800мл етилацетату, додавали 750мг 10%-го паладію на вугіллі і продовжували перемішування у потоці водню. Після закінчення реакції зробили фільтрування, а потім фільтрат сконцентрували, одержавши 64г речовини за даним винаходом.

¹H - ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

Приклад одержання 2

Метил-5-гідроксиметил-3-йодбензоат:



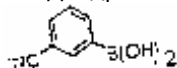
34,3г сполуки, отриманої у прикладі одержання 1, розчиняли в 200мл THF, а потім додавали 75мл йодистоводневої кислоти при перемішуванні та охолодженні на льоду. Додавали 100мл розчину, що містив

13,73г нітриту натрію. Після перемішування при 0°C протягом 40 хвилин додавали 150мл розчину, що містив 34,6г йодиду калію. Після перемішування при 40°C протягом 2 годин додавали 300мл води і одержаний розчин концентрували. Проводили екстрагування етилацетатом, а органічний шар промивали сольовим розчином. Після сушіння сульфатом натрію провели очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, одержавши в результаті 23,1г (42%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.81 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.72 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).

Приклад одержання .3:

Дигідрокси-(3-ціанофеніл)боран:

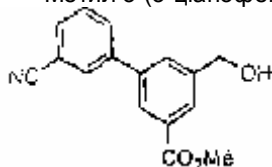


20г 3-бромбензонітрилу розчиняли в 100мл сухого THF, а потім в атмосфері азоту, додавали 37,6мл триізопропоксиборану. Цей розчин охолоджували до -78°C і по краплях додавали 98,3мл 1,6М розчину н-бутиллітієвого гексану, протягом 30 хвилин, при перемішуванні. Після перемішування, що тривало 30 хвилин при кімнатній температурі, суміш охолоджували до 0°C і додавали 220мл 4М сірчаної кислоти. Цей розчин нагрівали у колбі зі зворотним холодильником до наступного дня, а потім знову охолоджували до 0°C. Додавали 340мл 5М гідроксиду натрію і екстрагували за допомогою 200мл діетилового ефіру. Водний шар вилучали, потім додавали 6М соляну кислоту, до pH 2. Двічі провели екстракцію за допомогою 300мл етилацетату, висушили сульфатом магнію, а потім розчинник вилучили. Одержаний сухий продукт переокристалізували з DMF-води, одержавши 11,6г (72%) сполуки за даним винаходом, у вигляді голчастих світло-жовтих кристалів.

¹H-ЯМР (270 MHz, DMSO-d₆): δ 7.6-8.3 (m, 4H), 8.5 (brs, 2H).

Приклад одержання 4

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(гідроксиметил)бензоат:



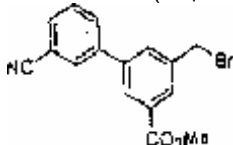
3,08г сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 2, розчиняли у 500мл сухого THF в потоці азоту, а потім до цього розчину додавали 2,32г сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 3, а також 2,18г карбонату калію і 456мг паладію тетракіс(трифенолфосфіну), і перемішували при нагріванні при 90°C до наступного дня. Реакцію гасили шляхом додавання води, екстрагували етилацетатом і висушували на сульфаті магнію, а потім вилучали розчинник. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем одержували 2,05г (73%) сполуки за даним винаходом у вигляді безбарвних кристалів.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 2.1 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (d, 2H, J=3.7 Hz), 7.5-8.2 (m, 7H).

Відповідно до того ж способу, який описаний у прикладі одержання 4, синтезували сполуки прикладів одержання 5-10, перелічені у таблиці 2.

Приклад одержання 11

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(бромметил)бензоат:

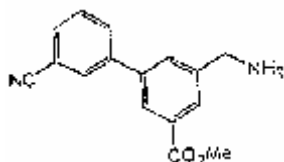


До 1,0г сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 4, додавали 20мл діетилового ефіру, одержавши суспензію, а потім повільно, по краплях додавали 0,5мл триброміду фосфору. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, а потім піддавали екстрагуванню. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, висушували сульфатом натрію, а потім розчинник вилучали під вакуумом і одержували сполуки за даним винаходом у формі світло-жовтої твердої речовини (1,2 г, 98%).

¹H - ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 3.97 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.5-7.9 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H).

Приклад одержання 12

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(амінометил)бензоат:



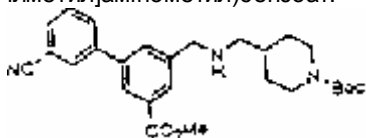
1,1г сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 11, розчиняли в 33мл DMF, а потім додавали 325мг азиду натрію. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додавали 80мл води і 120мл етилацетату, щоб екстрагувати органічні речовини, і водний шар двічі екстрагували 100мл етилацетату. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, висушували безводним сульфатом натрію, а потім розчинник вилучали під вакуумом, одержавши в результаті світложовтий маслянистий метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(азидометил)бензоат у вигляді сирого продукту. GC - MS (M-N₂) = 264.

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(азидометил)бензоат, отриманий як описано вище, поміщали в колбу, розчиняли в 66мл етанолу і після додавання 1,1г карбонату паладію-барію повітря у колбі заміняли на водень.

Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім катализатор піддавали фільтрації через бромміллітрит, одержаний фільтрат концентрували і очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, одержавши в результаті 794мг сполуки за даним винаходом (вихід з двох стадій: 90%). GC - MS (M-H) = 265.

Приклад одержання 13:

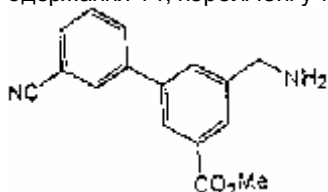
Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[[N-трет.-бутоксикарбоніл)-4-бутоксикарбоніл)піперидин-4-ілметил]амінометил]бензоат:



5,5г сполуки, отриманої у вищеописаному прикладі одержання 11, розчиняли в 150мл сухого THF. До цього розчину додавали 7,92мг 4-амінометил-(N-трет.-бутоксикарбоніл) піперидину і перемішували при кімнатній температурі до наступного дня. Реакцію гасили шляхом виливання цього розчину у 0,5М розчин бісульфату калію і екстрагували етилацетатом. Після сушіння сульфатом натрію розчинник вилучали, одержавши в результаті 10 г сполуки за даним винаходом (сіль бісульфат калію, кількісно).

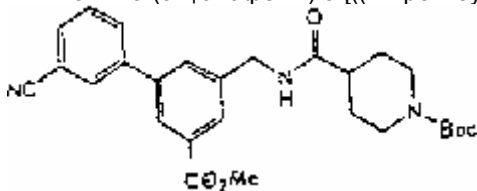
¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.0 ~ 1.3 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.7 ~ 2.0 (m, 3H), 2.6 ~ 2.8 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.0 ~ 4.2 (brs, 4H), 7.5 ~ 7.7 (m, 2H), 7.9 ~ 8.0 (m, 2H), 8.20 (s, 2H).

Відповідно до такого ж способу, що описаний у прикладі одержання 13, синтезували сполуки прикладу одержання 14, перелічені у таблиці 2.



Приклад одержання 15:

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[[N-трет.-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбоніл) амінометил]бензоат:



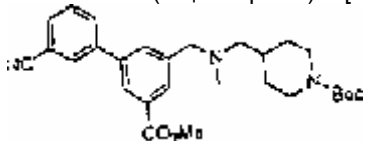
53мг сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 12, розчиняли в 2,0мл хлороформу. До цього розчину додавали 57мг (N-трет.-бутоксикарбоніл)ізоніпекотинової кислоти, 27мг HOBt і 48мг гідрохлориду EDCI, після чого перемішували при кімнатній температурі до наступного дня. Цю реакцію піддавали дії колонки SCX з катіонообмінною смолою для твердофазової екстракції та колонки SAX з аніонообмінною смолою для твердофазової екстракції, виготовлених компанією Varian, і екстрагували метанолом, вилучаючи домішки. Екстракт концентрували, одержавши в результаті 100мг сполуки за даним винаходом, кількісно.

MS(M+1)-478.

Відповідно до такої ж процедури, що описана у прикладі одержання 15, синтезували сполуки прикладів одержання 16-22, перелічені у таблиці 2.

Приклад одержання 23

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[N-[(N-трет.-бутоксикарбоніл)піперидин-4-ілметил]]-N-метиламінометил]бензоат:



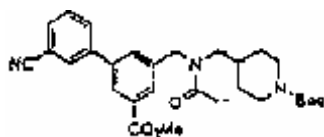
464мг сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 13, розчиняли в 13мл диметилформаміду, додавали 276мг карбонату калію і 94мкл метилйодиду, і після перемішування, що тривало протягом 6 годин, здійснювали екстракцію. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували сульфатом натрію, розчинник вилучали під вакуумом, а потім проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, одержавши в результаті 289мг сполуки за даним винаходом (вихід: 61%).

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.9 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, J = 12.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.72 (s, 1H) 7.5-7.7 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

Відповідно до такої ж процедури, яка описана у прикладі одержання 23, синтезували сполуки прикладів одержання 24-27, перелічені у таблиці 2.

Приклад одержання 28

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[N-[(N-трет.-бутоксикарбоніл)піперидин-4-ілметил]]-N-ацетиламінометил]бензоат:



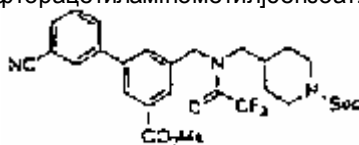
464мг сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 13, розчиняли в 10мл диметилформаміду і додавали 277мкл триетиламіну. Потім додавали 92мкл ацетилхлориду і перемішування продовжували протягом 2 годин. Одержаний розчин виливали на розчин гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували сульфатом натрію, розчинник вилучали під вакуумом, а потім проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, одержавши в результаті 349мг сполуки за даним винаходом (вихід: 69%).

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.0 - 2.0 (m, 5H), 1.45, 1.46 (s, 9H), 2.15, 2.21 (s, 3H), 2.5- 2.8 (m, 2H), 3.2 - 3.3 (m, 2H), 3.96, 3.97 (s, 3H), 4.0-4.3 (m, 2H), 4.64, 4.72 (s, 2H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.1-8.2 (m, 1H).

Відповідно до такої ж процедури, яка описана у прикладі одержання 28, синтезували сполуки прикладів одержання 29-32, перелічені у таблиці 2.

Приклад одержання 33

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[K-[(М-трет.-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)метил]-М-трифторацетиламінометил]бензоат:



В атмосфері азоту 2г сполуки, отриманої у вищеописаному прикладі одержання 13, розчиняли в 20мл сухого DMF і цей розчин охолоджували до 0°C. При помішуванні додавали 1,38 мл триетиламіну, а потім додавали 0,70мл трифтороцтового ангідриду. Після перемішування при кімнатній температурі, що тривало протягом 5 годин, додавали воду і етилацетат. Здійснювали екстракцію етилацетатом, органічний шар промивали розведеною соляною кислотою та розчином гідрокарбонату натрію, висушували сульфатом магнію і вилучали розчинник. Очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем привело до одержання 1,46г (78%) сполуки за даним винаходом.

MS (M+1)=560.

Приклад одержання 34:

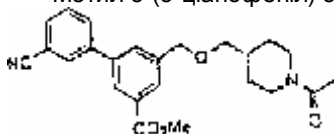
Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[[2-[(4-трет.-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]етокси]метил] бензоат:

Після того, як 24г гідриду натрію (60% в олії) суспендували у 2,0мл диметилформаміду, додавали 2,0мл розчину диметилформаміду, що містив 154мг 1-трет.-бутоксикарбоніл-4-(2-гідроксіетил)піперазину і перемішували протягом 10 хвилин. Після охолодження до -30°C додавали 143мг сполуки, одержаної у вищеописаному прикладі одержання 11, розчиненої в 2,0мл диметилформаміду, і перемішували, починаючи з -30°C до кімнатної температури протягом 4 годин. Одержаний розчин виливали на насичений водний розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і висушували сульфатом магнію. Після вилучення розчинника під вакуумом проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, що привело до одержання 21мг (вихід: 10%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.4-3.5 (m, 4H), 3.66 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.97 (s, 3H), 4.6.5 (s, 2H), 7.5-8.2 (m, 7H).

Приклад одержання 35

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метоксиметил]бензоат:

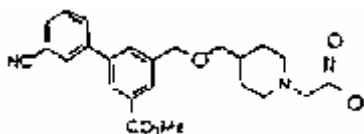


400мг сполуки, отриманої у прикладі одержання 9, розчиняли в 20мл метанолу, а потім додавали 20мл 2N соляної кислоти, при перемішуванні та охолодженні на льоду. Після перемішування, що тривало протягом 7 годин при температурі 0°C, в результаті концентрації одержували сирий продукт метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(1-піперидин-4-ілметоксиметил)бензоат. Цей продукт розчиняли в 20мл дихлорметану, після чого додавали 3,0мл триетиламіну. Потім додавали 460мкл ацетилхлориду, при перемішуванні та охолодженні на льоду, і перемішування продовжували при температурі від 0°C до кімнатної температури протягом 18 годин, після чого одержаний розчин виливали на насичений розчин гідросульфату калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а потім насиченим водним розчином солі, і висушували сульфатом магнію. Після вилучення розчинника під вакуумом проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, що привело до одержання 260мг (вихід: 74%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.56 (td, 1H, J=12.8, 2.9 Hz), 3.06 (td, 1H, J = 13.2, 2.0 Hz), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J=13.5 Hz), 3.97 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.5-4.8 (m, 1H), 7.58 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.6-7.8 (m, 1H), 7.72-(s, 1H), 7.85 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

Приклад одержання 36:

Метил-3-(3-ціанофеніл)-5-((1-трет.-бутоксикарбонілметил)-4-піперидил)метоксиметил] бензоат:

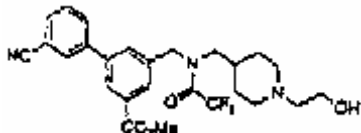


В атмосфері азоту 100мг метил-3-(3-ціанофеніл)-5-(піперидин-4-іл-метоксиметил) бензоату, отриманого у прикладі одержання 35, розчиняли в 5мл сухого етанолу, додавали 56мг карбонату калію і 69мкл трет.-бутилбромацетату і перемішували при 60°C до наступного дня. Вилучали розчинник і проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, і в результаті одержали 10мг (7,6%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.2~1.4 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.6~1.8 (m, 3H), 2.17 (d, 3= 1 і Hz, 2H), 2.96 (d, J = 9Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.38 (d, J = 6.3Hz), 3.96 (s, 3H), 4. 60 (s, 2H), 7.5 ~ 7.9 (m, 5H), 8.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

Приклад одержання 37:

Метил 3-(3-ціанофеніл)-5-[[N-[N-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл-метил]-N-трифтор-ацетил]амінометил]бензоат:

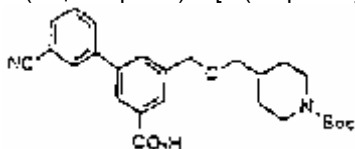


До сполуки, отриманої у прикладі одержання 35, додавали 5мл 2N трифтороцтової кислоти при температурі 0°C і перемішували 30 хвилин. Вилучали розчинник. В атмосфері азоту до цього розчину додавали 20мл сухого метанолу, 300 мг карбонату калію та 250мкл 2-бромметанолу і перемішували при температурі 60°C до наступного дня. Вилучали розчинник і проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, в результаті чого одержали 220мг (вихід: 71%) сполуки за даним винаходом.

MS (M + H) = 504

Приклад одержання 38

3-(3-ціанофеніл)-5-[2-(N-трет.-бутоксикарбонілпіперидин-4-іл)метоксиметил]бензойна кислота:

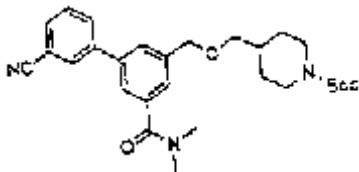


1,43г сполуки, отриманої у прикладі одержання 9, розчиняли в 20мл метанолу і додавали 2мл води. Потім додавали 1,54мл 4N розчину гідроксиду літію і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після підкислювання шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію здійснювали екстракцію етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, висушували сульфатом магнію, розчинник вилучали, а потім проводили очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, одержавши в результаті 1,03г (вихід: 74%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.0 ~ 1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.7 ~ 2.0 (т, 3H), 2.56 (td, 1H, J = 12.8, 2.9 Hz), 3.05 (td, 1H, J = 13.2, 2.0 Hz), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J = 13.5Hz), 4.65 (s, 2H), 4.6 ~ 4.8 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.6 ~ 7.8 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

Приклад одержання 39:

Диметиламід 3-(3-ціанофеніл)-5-[(1-трет.-бутоксикарбонілпіперидин-4-іл)метокси-метил]бензойної кислоти:

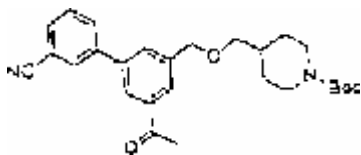


300мг сполуки, отриманої у прикладі одержання 38, розчиняли в 10мл дихлорметану, додавали 116мкл оксалілхлориду, а потім 135мкл піридину при 0°C, і перемішували при 0°C протягом 1 години. До цього реакційного розчину додавали по краплях 40%-ний розчин диметиламіну і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, висушували сульфатом магнію і вилучали розчинник. Одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, одержавши 268мг (вихід: 84%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.0 ~ 1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.7 ~ 2.0 (m, 3H), 2.56 (td, 1H, J = 12.8, 2.9 Hz), 3.0 (brs, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.2 ~ 3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J = 13.5 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.6 ~ 4.9 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.6 ~ 7.8 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

Приклад одержання 40:

1-ацетил-3-(3-ціанофеніл)-5-[(N-трет.-бутоксикарбонілпіперидин-4-іл)метоксиметил] бензол:

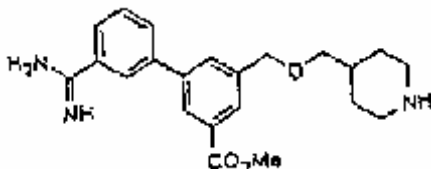


291мг сполуки, отриманої у прикладі одержання 38, розчиняли в 10мл дихлорметану, додавали 116мкл оксалілхлориду, а потім 135мкл піридину при 0°C і перемішували при 0°C протягом 1 години. Потім додавали 76мг гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, висушували сульфатом магнію і вилучали розчинник. Одержаний сирий продукт розчиняли в 10мл тетрагідрофурану, після чого в атмосфері азоту при 0°C додавали 2,29мл броміду метилмагнію. Після перемішування при 0°C, що проводилося протягом 40 хвилин, додавали розведений розчин соляної кислоти і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі і висушували сульфатом магнію. Вилучали розчинник під вакуумом, потім здійснювали очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем, в результаті одержали 190мг (вихід: 65%) сполуки за даним винаходом.

¹H-ЯМР (270 MHz, CDCl₃): δ 1.0 - 1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.56 (td, 1H, J = 12.8, 2.9 Hz), 3.06 (td, 1H, J = 13.2, 2.0 Hz), 3.2 - 3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J = 13.5 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.6 - 7.8 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

Приклад 1

Сіль метил-3-(3-амідинофеніл)-5-[(4-піперидиніл)метоксиметил]бензоат:



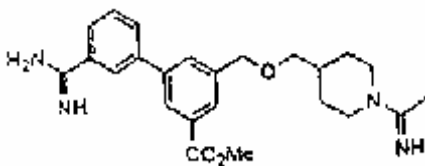
6,0г сполуки, отриманої у прикладі одержання 9, розчиняли в 60мл дихлорметану і додавали 3,0мл метанолу. Газоподібну соляну кислоту барботували в одержаний розчин при перемішуванні, з охолодженням на льоду. Після перемішування, що проводилося при 0°C протягом 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 20 годин, розчин сконцентрували до стану сухої твердої речовини. Потім додавали 30 мл насиченого розчину аміаку в етанолі, перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і концентрували. Потім одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці з HP-20 (30г, елюент: вода-метанол), одержавши в результаті сполуку за даним винаходом (4,89г, вихід: 99%).

¹H-ЯМР (270 MHz, DMSO - d₆): δ 1.3 ~ 1.5 (m, 2H), 1.7 ~ 2.0 (m, 3H), 2.7 ~ 2.9 (m, 2H), 3. ~ 3.3 (m, 2H), 3.38 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.69 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.86 (d, 5H, J = 7.9 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.55, 8.85 (brs, 1H), 9.19, 9.52 (s, 2H).

Відповідно до тієї ж самої реакції, що й у вищеописаному прикладі 1, за винятком того, що для виділення та очищення використовували ВЕРХ (ODS, елюент: вода-метанол) замість хроматографії на колонках з HP-2, синтезували сполуки прикладів 2-40, перелічені у таблиці 3.

Приклад 41

Сіль метил-3-(3-амідинофеніл)-5-[(1-ацетоїмідоїл-4-піперидиніл)метоксиметил]бензоат:



До 4,79г сполуки прикладу 1 та 3,10г етилацетоїмідатмоногідрохлориду додавали 50мл етанолу. Потім по краплях додавали 5,25мл триетиламіну, при помішуванні, з охолодженням на льоду. Після того, як температура піднялася від 0°C до кімнатної температури, перемішування продовжували протягом 36 годин, а потім одержаний продукт сконцентрували до стану сухої твердої речовини. Після очищення методом ВЕРХ (ODS, елюент: вода-метанол) одержали сполуку за даним винаходом (4,37г, вихід: 82%).

¹H-ЯМР (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 - 1.4 (m, 2H), 1.7-2.1 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.64, 9.20 (brs, 1H), 9.25, 9.54 (brs, 2H).

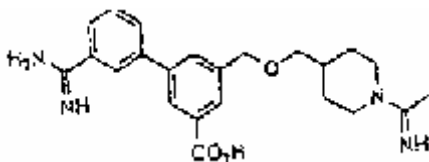
Відповідно до тієї ж самої реакції, що й у вищеописаному прикладі 41, синтезували сполуки прикладів 42-57, перелічені у таблиці 3.

Крім того, використовуючи ту ж саму реакцію, що описана вище, за винятком того, що замість етилацетоїмідатмоногідрохлориду використовували пропіонімідатмоногідрохлорид, синтезували сполуки прикладів 58-59, перелічені у таблиці 3.

Крім того, використовуючи ту ж саму реакцію, що описана вище, за винятком того, що замість етилацетоїмідатмоногідрохлориду використовували гідроксіяцетоїмідатмоногідрохлорид, синтезували сполуки прикладу 60, перелічені у таблиці 3.

Приклад 61

Гідрохлорид-3-(3-амідинофеніл)-5-[(1-ацетоїмідоїл-4-піперидиніл)метоксиметил] бензойної кислоти:



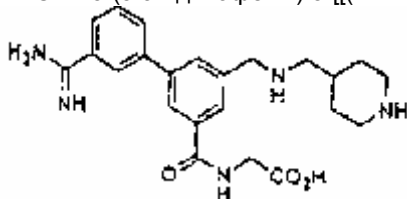
2,71г сполуки прикладу 41 розчиняли в 27мл 2N соляної кислоти, перемішували при 70°C протягом 24 годин, концентрували до стану сухої твердої речовини, а потім здійснювали виділення та очищення методом ВЕРХ (ODS, елюент: вода-метанол), одержавши в результаті сполуку за даним винаходом (2,00г, вихід: 76%).

¹H-ЯМР (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.2-1.6 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.0-3.4 (m, 2H), 3.47 (d, 2H, J = 59 Hz), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0-8.1 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

Відповідно до тієї ж самої реакції, що й у вищеописаному прикладі 61, синтезували сполуки прикладів 62-68, 70 і 72-83, перелічені у таблиці 3.

Приклад 69

Сіль 3-(3-амідинофеніл)-5-[(4-піперидил)метил]амінометил]фенілкарбоніламінооцтової кислоти:



73г сполуки прикладу 68 розчиняли в 5мл DMF, до цього розчину додавали 38мг 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлориду, 20мг гліцину і 50мг триетиламіну і перемішували при кімнатній температурі до наступного дня. Розчинник вилучали, а потім здійснювали виділення та очищення методом ВЕРХ (ODS, елюент: вода-метанол), одержавши в результаті сполуку за даним винаходом (25мг, вихід: 30%).

Відповідно до тієї ж самої реакції, що й у вищеописаному прикладі 69, синтезували сполуки прикладу 71, перелічені у таблиці 3.

Експеримент 1

(1) Визначення інгібуючої активності активованого фактора згортання крові X (FXa): Речовину для аналізу розчиняли у воді або у воді, в яку були додані придатні концентрації органічних розчинників (DMSO, етанолу або метанолу), і використовували одержані розчини як зразки. До 70мкл зразків, серійно розведених водою, додавали по 90мкл 100мМ трис-буфера (pH 8,4), 20мкл 50мМ трис-буфера (pH 8,4), що містить 50МЕ/мл людського FXa, і 2мМ субстрату (Daiichi Chemical S-2765), інкубували протягом 30 хвилин, потім додавали 50мкл 50%-ої оцтової кислоти і визначали поглинання (A405). Як "холосту пробу" замість FXa додавали трис-буфер, а у контрольних варіантах замість зразка додавали воду. Визначали 50%-ну інгібуючу активність (IC₅₀) як показник активності інгібування FXa. Активність інгібування людського FXa сполукою за даним винаходом показана у таблиці 4.

(2) Визначення активності інгібування тромбіну:

До 70мкл зразків, серійно розведених водою, додавали по 90мкл 100мМ трис-буфера (pH 8,4), 20мкл 50мМ трис-буфера (pH 8,4), що містить 1 Е/мл людського тромбіну, і 2мМ субстрату (Daiichi Chemical S-2238), інкубували протягом 30 хвилин, потім додавали 50мкл

50%-ої оцтової кислоти і визначали поглинання (A405). Як "порожню пробу" замість тромбіну додавали трис-буфер, а у контрольних варіантах замість зразка додавали воду. Визначали 50%-ну інгібуючу активність (IC₅₀) як показник інгібування активності тромбіну. Активність інгібування людського тромбіну сполукою за даним винаходом подана у таблиці 4.

(3) Визначення протизсідної активності (APTT):

До 100мкл нормальної людської плазми (Ci-Trol®), виготовленої компанією DADE, додавали 100мкл зразка й інкубували при 37°C протягом 1 хвилини. До цього розчину додавали 100мкл реагенту APTT (виготовленого компанією DADE), що зберігався при температурі 37°C, і після інкубації при 37°C, що тривала протягом 2 хвилин, додавали 100мкл 25мМ розчину хлориду кальцію, після чого визначали час коагуляції за допомогою пристрою для виміру коагуляції, який випускається компанією AMELUNG. Час згортання для зразка, в який замість аналізованого зразка додавали фізіологічний розчин, використовували як контрольний, а потім розраховували концентрацію випробуваного зразка, що відповідає дворазовому збільшенню цього часу коагуляції (CT2), і це значення використовували як показник протизсідної активності. Активність сполук за даним винаходом для збільшення часу згортання людського APTT показана у таблиці 4.

(4) Визначення активності інгібування ацетилхолінестерази (AChE):

Речовину, що піддавали аналізу, розчиняли в дистильованій воді, одержуючи у такий спосіб випробуваний зразок. До 50мкл серійно розведених випробуваних зразків додавали по 50мкл розчину ферменту, в якому людська ацетилхолінестераза (виготовлена компанією Sigma, C-5400) була розчинена в дистильованій воді у концентрації 0,1МЕ/мл. До цього розчину додавали 50мкл розчину, приготовленого шляхом розчинення 5,5'-дитіобіс (виготовленого компанією Nacalai Tesque, 141-01) у фосфатному буфері (0,1 M NaH₂PO₄-Na₂HPO₄, pH 7,0) у концентрації 0,5мМ, перемішували і проводили реакцію з 50мкл розчину, в якому ацетилтіохолінійодид (Wako Company, 017-09313) був розчинений у фосфатному буфері у концентрації 3мМ, при кімнатній температурі. Як контроль замість призначеної для аналізу речовини додавали воду, і через деякий проміжок часу визначали поглинання (A450). Як "порожню пробу" замість розчину ферменту додавали фосфатний буфер і визначали 50%-ну активність інгібування (IC₅₀).

Активність інгібування людської AChE сполукою за даним винаходом подана у таблиці 4.

(5) Визначення біологічної доступності (BA):

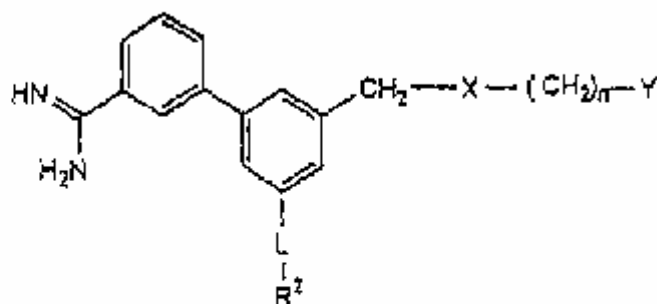
Речовину, що піддавали аналізу, розчиняли в дистильованій воді (для перорального введення; 10мг/кг) або у фізіологічному розчині (для внутрішньовенного введення; 3мг/кг), щоб приготувати розчин для введення. Цей розчин вводили мишам, які голодували, лінії ICR (самці, вік 6 тижнів), брали зразки суцільної крові із серця під ефірною анестезією, через 5 хвилин (тільки для групи з внутрішньовенним введенням), 15хв., 30хв., 1 годину, 2 години і 4 години після введення, і відокремлювали плазму за допомогою центрифугування (3500 обертів/хв., 30хв., 4°C), одержуючи у такий спосіб випробувані зразки (n = 4). Використовуючи вищеописаний метод визначення активності інгібування FXa, спочатку побудували калібрувальну криву для речовин, що піддавалися аналізу, а потім визначали концентрацію аналізованих речовин у зразках. Розраховували нижню ділянку кривої концентрації у плазмі - часу (AUC - ділянку під кривою), а потім розраховували біологічну доступність (BA) для мишей згідно з наступною формулою:

$$BA\% = (AUC, \text{перорально}) / (AUC, \text{внутрішньовенне}) \times (Dose, \text{внутрішньовенно}) / (Dose, \text{перорально}) \times 100$$


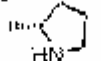




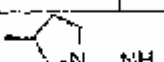

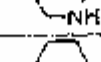


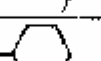



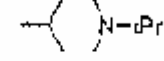
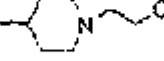

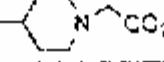
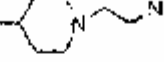
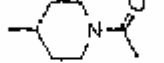
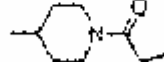
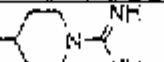
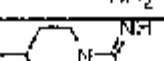
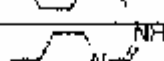
Біологічна доступність для мишей сполук за даним винаходом подана у таблиці 4.


























Похідне біфеніламідину та його фармацевтичне прийнятна сіль за даним винаходом мають ефект інгібування активності FXa і можуть використовуватися як профілактичний агент і/або терапевтичний агент, які клінічне можуть застосовуватися проти тромбоемболій, таких, як інфаркт міокарда, церебральний тромбоз, тромбоз периферичних артерій або тромбоз глибоко розташованих вен, як інгібітор FXa.

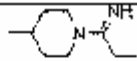
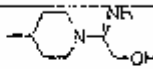
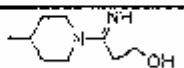


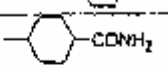
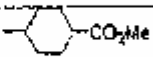









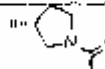
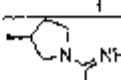


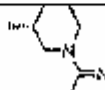
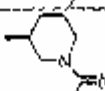



Таблиця 1

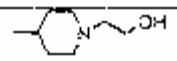
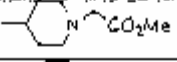
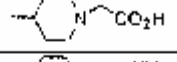
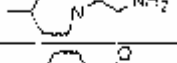
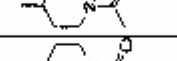
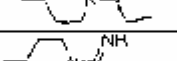
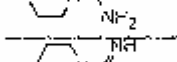
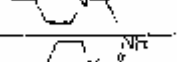
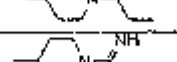
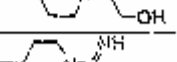







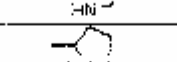
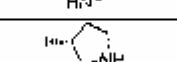
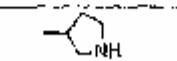
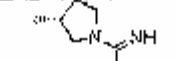
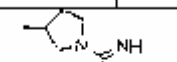

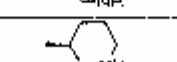
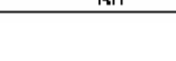



№ СПОЛУКИ	L	R ²	X	n	Y
1	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
2	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
3	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
4	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
5	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
6	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
7	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
8	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	

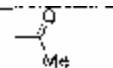
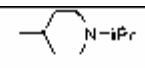
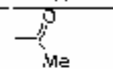
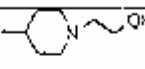
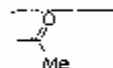
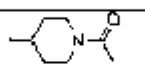

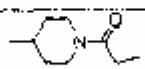
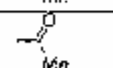
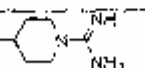
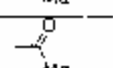
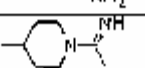
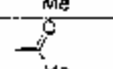
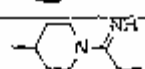
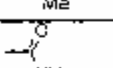
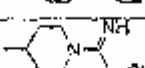
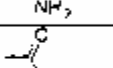
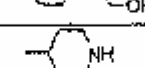
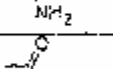
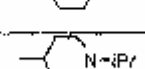
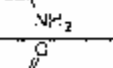
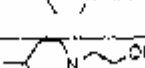
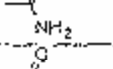
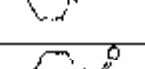
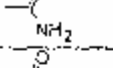
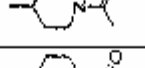
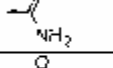
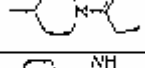
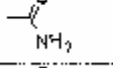
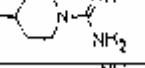
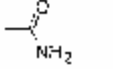
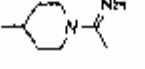
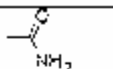
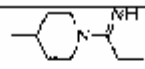
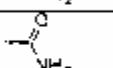
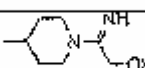
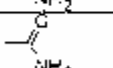
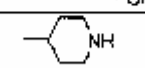
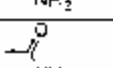
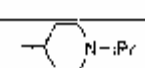
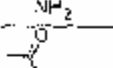
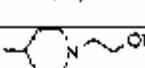
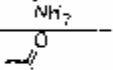
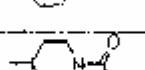
9	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
10	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
11	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
12	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
13	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
14	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
15	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
16	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
17	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
18	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
19	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
20	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
21	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
22	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
23	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
24	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
25	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
26	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
27	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
28	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
29	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
30	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
31	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
32	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	
33	Зв'язок	-CO ₂ Me	-NH-	1	

34	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
35	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
36	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
37	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
38	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
39	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
40	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
41	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
42	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
43	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
44	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
45	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
46	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
47	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
48	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
49	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
50	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
51	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
52	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
53	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
54	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
55	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
56	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
57	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
58	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	

59	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
60	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
61	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	1	
62	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
63	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
64	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
65	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
66	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
67	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
68	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
69	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
70	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
71	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
72	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
73	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
74	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
75	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
76	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
77	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
78	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
79	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
80	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
81	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
82	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
83	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	

84	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
85	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
86	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
87	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
88	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
89	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
90	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
91	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
92	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
93	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
94	Зв'язок	-CO ₂ Me	-O-	1	
95	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
96	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
97	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
98	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
99	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
100	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
101	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
102	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
103	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
104	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
105	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
106	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
107	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
108	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
109	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	

110	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
111	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
112	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
113	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
114	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
115	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
116	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
117	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
118	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
119	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
120	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
121	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
122	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	1	
123	Зв'язок		-NH-	1	
124	Зв'язок		-NH-	1	
125	Зв'язок		-NH-	1	
126	Зв'язок		-NH-	1	
127	Зв'язок		-NH-	1	
128	Зв'язок		-NH-	1	
129	Зв'язок		-NH-	1	
130	Зв'язок		-NH-	1	
131	Зв'язок		-NH-	1	
132	Зв'язок		-O-	1	

133	Зв'язок		-O-	I	
134	Зв'язок		-O-	I	
135	Зв'язок		-O-	I	
136	Зв'язок		-O-	I	
137	Зв'язок		-O-	I	
138	Зв'язок		-O-	I	
139	Зв'язок		-O-	I	
140	Зв'язок		-O-	I	
141	Зв'язок		-NH-	I	
142	Зв'язок		-NH-	I	
143	Зв'язок		-NH-	I	
144	Зв'язок		-NH-	I	
145	Зв'язок		-NH-	I	
146	Зв'язок		-NH-	I	
147	Зв'язок		-NH-	I	
148	Зв'язок		-NH-	I	
149	Зв'язок		-NH-	I	
150	Зв'язок		-O-	I	
151	Зв'язок		-O-	I	
152	Зв'язок		-O-	I	
153	Зв'язок		-O-	I	
154	Зв'язок		-O-	I	



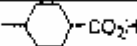









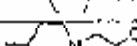

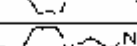
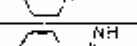
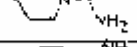
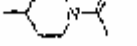

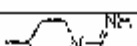

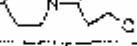

155	Зв'язок		-O-	1	
156	Зв'язок		-O-	1	
157	Зв'язок		-O-	1	
158	Зв'язок		-O-	1	
159	Зв'язок		-O-	1	
160	Зв'язок		-NH-	1	
161	Зв'язок		-NH-	1	
162	Зв'язок		-NH-	1	
163	Зв'язок		-NH-	1	
164	Зв'язок		-NH-	1	
165	Зв'язок		-NH-	1	
166	Зв'язок		-NH-	1	
167	Зв'язок		-NH-	1	
168	Зв'язок		-NH-	1	
169	Зв'язок		-O-	1	
170	Зв'язок		-O-	1	
171	Зв'язок		-O-	1	
172	Зв'язок		-O-	1	
173	Зв'язок		-O-	1	
174	Зв'язок		-O-	1	
175	Зв'язок		-O-	1	

176	Зв'язок		-O-	1	
177	Зв'язок		-O-	1	
178	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
179	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
180	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
181	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
182	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
183	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
184	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
185	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
186	Зв'язок	-CO ₂ H	-O-	0	
187	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
188	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
189	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
190	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
191	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
192	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
193	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
194	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
195	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
196	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
197	Зв'язок	-CO ₂ H		1	

198	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
199	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
200	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
201	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
202	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
203	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
204	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
205	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
206	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
207	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
208	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
209	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
210	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
211	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
212	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
213	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
214	Зв'язок	-CO ₂ H		1	

215	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
216	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
217	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
218	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
219	Зв'язок	-CO ₂ H		1	
220	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
221	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
222	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
223	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
224	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
225	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
226	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
227	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
228	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
229	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
230	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
231	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
232	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
233	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
234	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
235	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
236	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	

237	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
238	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
239	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
240	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
241	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
242	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
243	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
244	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
245	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
246	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
247	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
248	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	2	
249	Зв'язок		-NH-	2	
250	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	2	
251	Зв'язок		-NH-	2	
252	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	2	
253	Зв'язок		-NH-	2	
254	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	2	
255	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	2	
256	Зв'язок		-NH-	2	
257	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	2	
258	Зв'язок	-CO ₂ H	-NH-	2	
259	-CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
260	-CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	
261	-CH ₂ -	-CO ₂ H	-NH-	1	

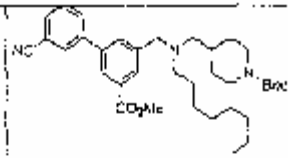
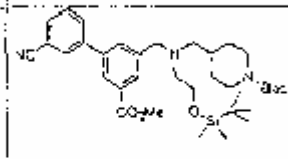
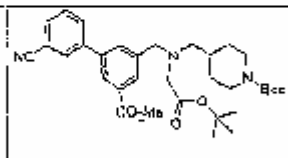
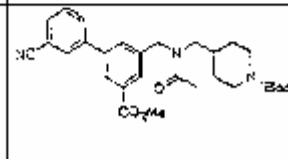
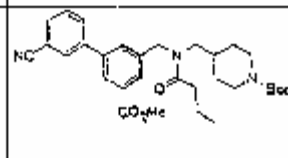
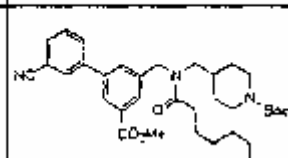
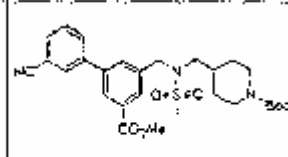
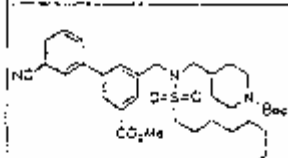
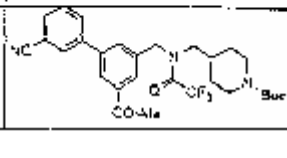
262	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
263	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
264	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
265	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
266	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
267	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
268	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
269	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
270	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
271	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
272	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
273	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
274	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
275	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
276	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
277	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
278	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
279	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
280	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
281	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	0	
282	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	1	
283	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	1	
284	Зв'язок	-CO ₂ H	-NHCO-	1	

Таблиця 2

Проклад оборудування	Структура	Структурні дані
-------------------------	-----------	-----------------

4		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 2.1 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (d, 2H, $J=3.7$ Hz), 7.5-8.2 (m, 7H).
5		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 0.9-1.2 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.9-2.2 (m, 4H), 3.36 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.97 (s, 3H), 7.5-8.2 (m, 7H).
6		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.3 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.03 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.36 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 4.0-4.2 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 7.1-7.9 (m, 7H).
7		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 4H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.5-8.2 (m, 7H).
8		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.1-2.0 (m, 5H), 2.6-3.0 (m, 2H), 3.40 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.8-4.1 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.5-8.2 (m, 7H).
9		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, $J=12.2$ Hz), 3.38 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 3.97 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.5-7.9 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).
10		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.13 (dt, 2H, $J=11.6, 2.3$ Hz), 2.70 (quint, 1H, $J=6.6$ Hz), 2.90 (d, 2H, $J=11.6$ Hz), 3.38 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.96 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).
11		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.5-7.9 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H).
12		MS 265[M+H]
13		^1H - ЯМР (270 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.0-4.2 (brs, 4H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.20 (s, 1H).

14		¹ H NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ 0.8-1.0 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 3H), 1.4-1.8 (m, 6H), 2.49 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.57 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).
15		MS 478[M+H]
16		MS 464[M+H]
17		MS 464[M+H]
18		MS 391[M+H]
19		MS 433[M+H]
20		MS 407[M+H]
21		MS 391[M+H]
22		MS 405[M+H]
23		¹ H NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ 1.0-1.9 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, J=12.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.64, 4.72 (s, 2H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).
24		¹ H NMR (270 MHz, CDCl ₃) δ 0.9-1.1 (m, 5H), 1.2-1.8 (m, 17H), 2.26 (d, 2H, J=7.0 Hz), 2.42 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.67 (brt, 2H, J=11.3 Hz), 3.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 1H), 7.5-8.2 (m, 7H).

25		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.8-1.1 (m, 5H), 1.1-1.7 (m, 15H), 1.43 (s, 9H), 1.76 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.40 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=12$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).
26		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 6H), 0.84 (m, 9H), 0.8-1.1 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 4H), 2.32 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.5-2.7 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.0-4.1 (brs, 1H), 7.5-8.2 (m, 7H).
27		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.9-1.1 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.50 (d, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).
28		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.0-2.0 (m, 5H), 1.45, 1.46 (s, 9H), 2.15, 2.21 (s, 3H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.96, 3.97 (s, 3H), 4.0-4.3 (m, 2H), 4.64, 4.72 (s, 2H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.1-8.2 (m, 1H).
29		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.93, 1.00 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.0-2.0 (m, 17H), 2.32, 2.37 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.18, 3.21 (s, 2H), 3.95, 3.97 (s, 3H), 4.0-4.3 (brs, 1H), 4.68, 4.73 (s, 2H), 7.4-8.3 (m, 7H).
30		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (brs, 3H), 1.0-1.7 (m, 16H), 1.54 (d, $J=3.9$ Hz, 9H), 2.35 (d, $J=7.5, 20.5$ Hz, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 4.0-4.3 (m, 2H), 4.7 (d, $J=12$ Hz, 2H), 7.4-7.7 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 3H), 8.15 (d, $J=11$ Hz, 1H).
31		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.8 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 2.53 (t, 2H, $J=13.0$ Hz), 2.88 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.9-4.2 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.60 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).
32		$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.8-0.9 (m, 3H), 0.9-1.2 (m, 2H), 1.2-1.7 (m, 15H), 1.42 (s, 9H), 2.50 (t, $J=13$ Hz, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.9-4.2 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.61 (dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).
33		MS 560 [$\text{M}+11$]

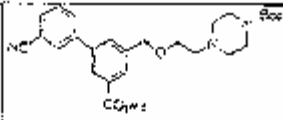
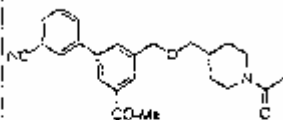
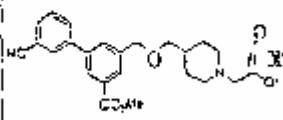
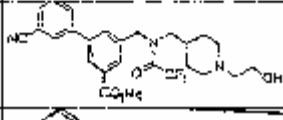
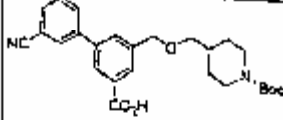
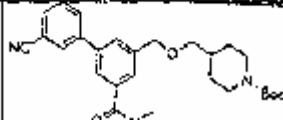
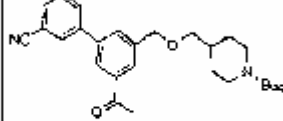
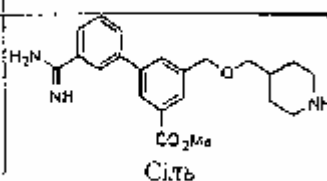
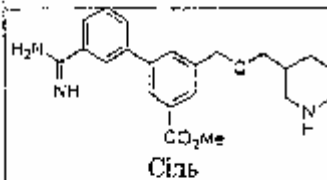
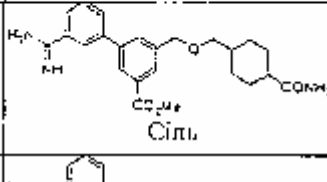
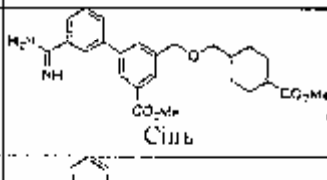
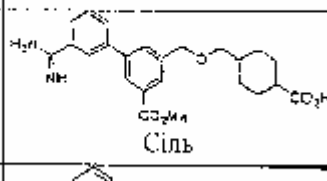
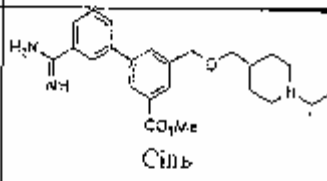
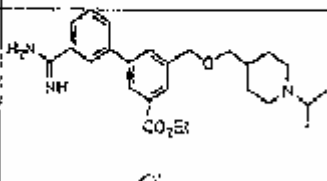
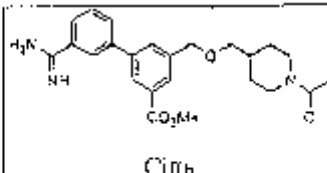
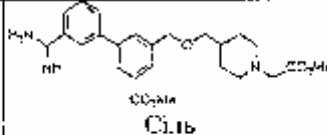
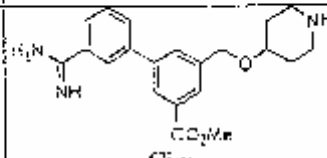
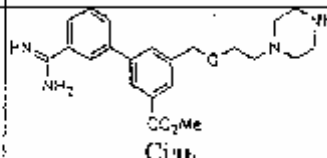
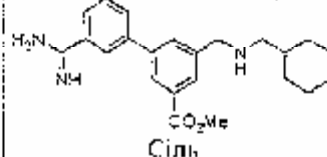
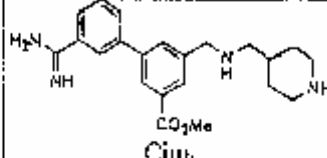
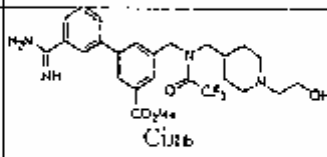
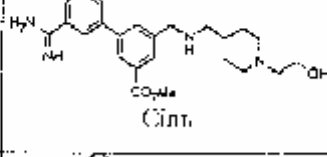
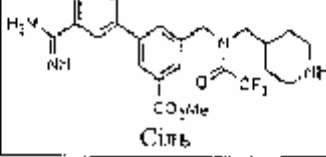
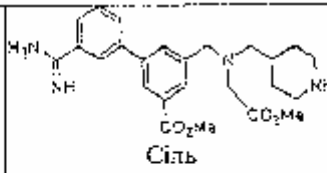
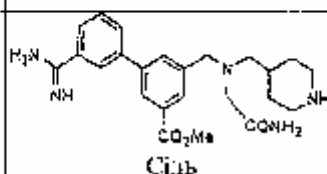
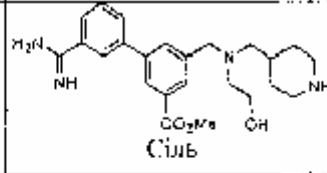
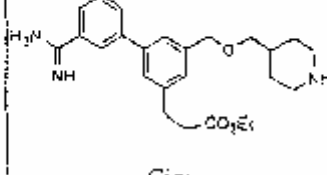
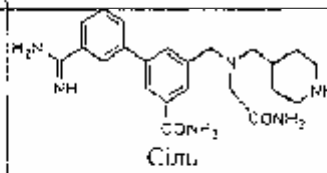
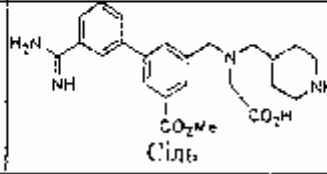
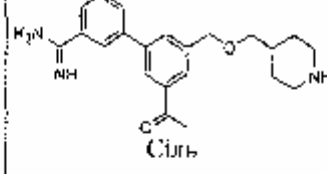
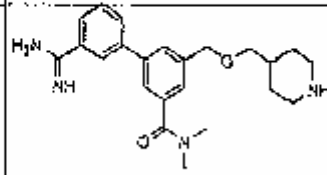
34		¹ H-ЯМР (270 МГц, CDCl ₃) δ 1.45 (s, 9H), 2.4~2.5 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.4~3.5 (m, 4H), 3.66 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.97 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.5~8.2 (m, 7H).
35		¹ H-ЯМР (270 МГц, CDCl ₃) δ 1.0~1.3 (m, 2H), 1.7~2.0 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.56 (td, 1H, J=12.8, 2.9 Hz), 3.06 (td, 1H, J=13.2, 2.0 Hz), 3.2~3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J=13.5 Hz), 3.97 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.5~4.8 (m, 1H), 7.58 (s, 1H, J=7.8 Hz), 7.6~7.8 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).
36		¹ H-ЯМР (270 МГц, CDCl ₃) δ 1.2~1.4 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.6~1.8 (m, 3H), 2.17 (d, J=11 Hz, 2H), 2.96 (d, J=9 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.38 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.5~7.9 (m, 5H), 8.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).
37		MS 504[M+H]
38		¹ H-ЯМР (270 МГц, CDCl ₃) δ 1.0~1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.7~2.0 (m, 3H), 2.56 (td, 1H, J=12.8, 2.9 Hz), 3.05 (td, 1H, J=13.2, 2.0 Hz), 3.2~3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J=13.5 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.6~4.8 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.6~7.8 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).
39		¹ H-ЯМР (270 МГц, CDCl ₃) δ 1.0~1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.7~2.0 (m, 3H), 2.56 (td, 1H, J=12.8, 2.9 Hz), 3.0 (brs, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.2~3.5 (m, 2H), 3.83 (brd, 1H, J=13.5 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.6~4.9 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.6~7.8 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).
40		¹ H-ЯМР (270 МГц, CDCl ₃) δ 1.0~1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.7~2.0 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.56 (td, 1H, J=12.8, 2.9 Hz), 3.06 (td, 1H, J=13.2, 2.0 Hz), 3.2~3.5 (m, 2H), 3.85 (brd, 1H, J=13.5 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.5~4.7 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.6~7.8 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

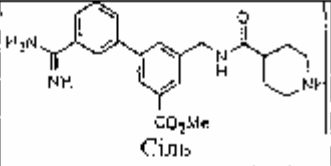
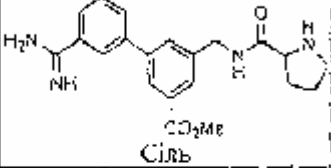
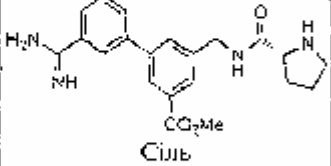
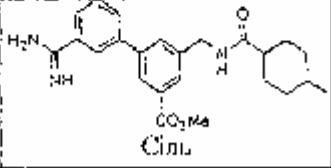
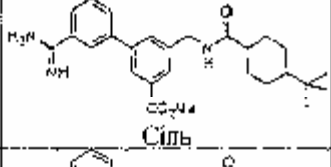
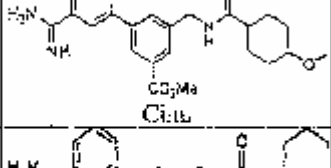
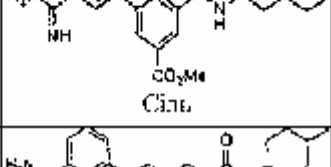
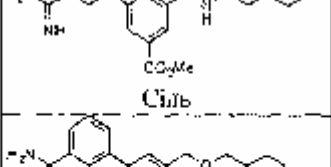
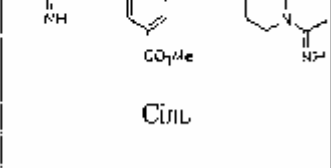
Таблица 3

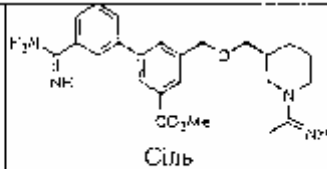
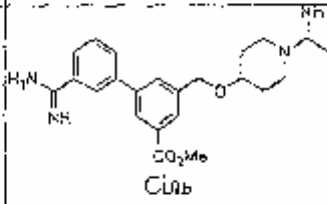
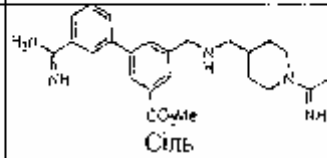
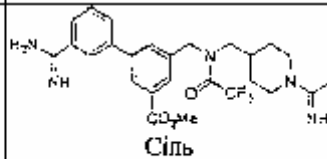
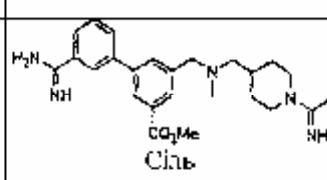
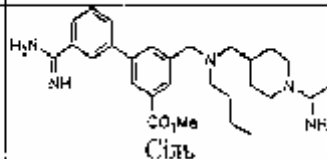
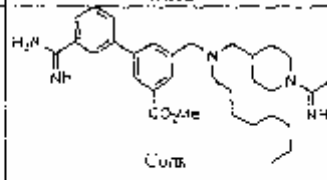
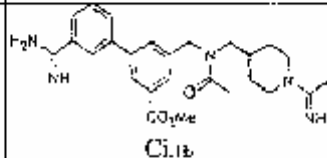
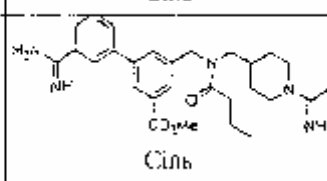
Приклад	Структура	Структурні дані
1	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 2H), 3.38 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.91 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.69 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 8.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.55, 8.85 (brs, 1H), 9.19, 9.52 (s, 2H).
2	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.1-2.3 (m, 5H), 2.5-2.9 (m, 2H), 3.1-3.6 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.6-8.3 (m, 7H), 9.1-9.6 (m, 4H).
3	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.8-2.2 (m, 10H), 3.2-3.4 (brs, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.6-6.7 (brs, 1H), 7.1-7.2 (brs, 1H), 7.7-8.3 (m, 7H), 9.0-9.2 (brs, 1H), 9.4-9.5 (brs, 2H).
4	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.9-2.3 (m, 10H), 3.0-3.4 (brs, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.6-8.4 (m, 7H).
5	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.8-2.2 (m, 10H), 3.1-3.4 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.6-8.3 (m, 7H).
6	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.26 (d, 6H, $J=6.9$ Hz), 1.6-2.0 (m, 5H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.1-3.5 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.40, 9.62 (brs, 3H).
7	 <p>Сіль</p>	^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.25 (d, 6H, $J=6.9$ Hz), 1.36 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.6-2.0 (m, 5H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.1-3.5 (m, 5H), 4.38 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.65 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.98 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=12.2$ Hz), 8.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.33, 9.58 (brs, 3H).

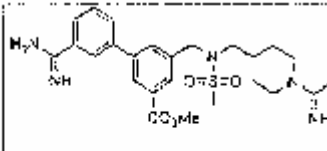
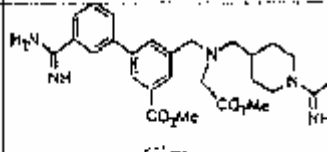
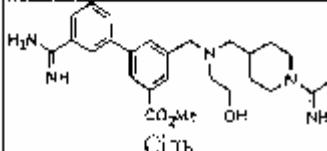
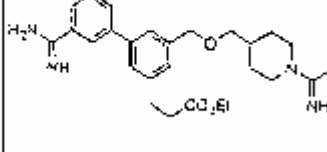
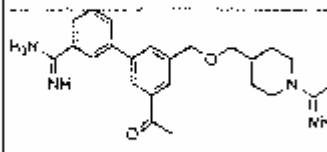
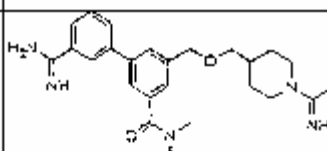
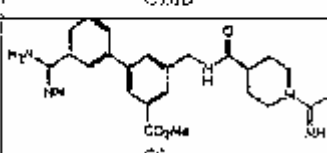
8	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.9-1.3 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.4-2.65 (m, 1H), 3.00 (brd, 1H, $J=11.7$ Hz), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.80 (brd, 1H, $J=14.9$ Hz), 3.91 (s, 3H), 4.37 (brd, 1H, $J=4.37$ Hz), 4.63 (s, 2H), 7.71 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.98 (s, 2H), 8.02 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.4-10.0 (br, 3H).
9	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.5-2.0 (m, 5H), 2.9-3.7 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.7-8.3 (m, 7H), 9.14 (brs, 2H), 9.51 (brs, 2H).
10	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.8-2.2 (m, 4H), 2.8-3.3 (m, 4H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 7.7-8.3 (m, 7H), 8.7-9.0 (brs, 1H), 9.1-9.2 (brs, 2H), 9.5-9.6 (brs, 2H).
11	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 2.6-2.8 (m, 6H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.6-8.3 (m, 7H), 9.06, 9.48 (brs, 3H).
12	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.8-2.0 (m, 11H), 2.82 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.31 (brs, 2H), 7.7-8.5 (m, 7H), 9.1-9.6 (m, 3H).
13	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_5 +D $_2$ O) δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.96-2.0 (m, 2H), 2.1 (brs, 1H), 2.7-3.0 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 7.76 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.1-8.5 (m, 5H).
14	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_5 +D $_2$ O) δ 1.4-1.7 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.2-4.0 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 4.82 (d, $J=21$ Hz, 2H), 7.6-8.3 (m, 7H).
15	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 1.4-2.3 (m, 5H), 2.7-4.0 (m, 10H), 3.91 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.74 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.1-8.3 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).
16	 <p style="text-align: center;">C11b</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.2-1.5 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.1 (brs, 1H), 2.7-3.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.85 (d, $J=20$ Hz, 2H), 7.7-8.5 (m, 7H).

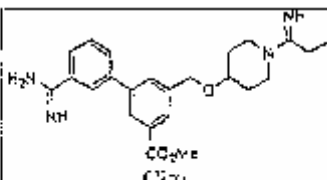
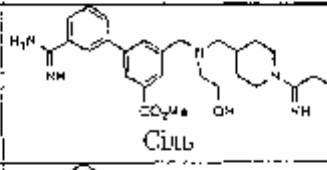
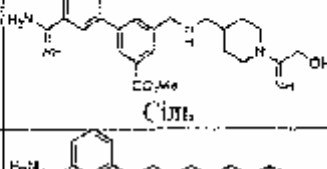
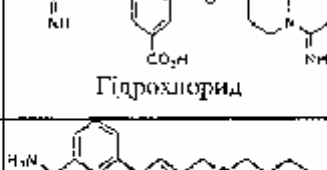
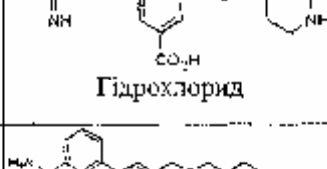
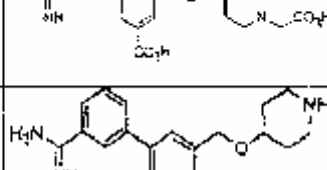
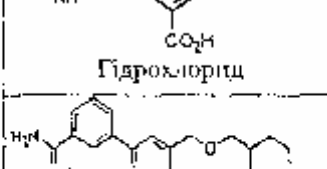
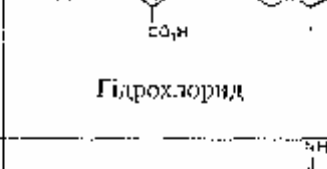
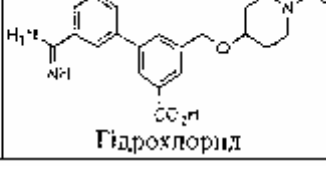
17	 Сіль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.1-1.6 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 3H), 2.4-3.2 (m, 9H), 3.93 (s, 3H), 4.3-4.7 (m, 3H), 7.8-8.0 (m, 2H), 8.1-8.6 (m, 4H), 9.2, 9.55 (brs, 3H).
18	 Сіль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.83 (t, 3H, J=5.7 Hz), 1.0-1.6 (m, 6H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 4H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.9-4.1 (brs, 1H), 7.5-8.5 (m, 7H).
19	 Соль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.7-0.8 (m, 3H), 1.1-2.2 (m, 15H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.8 (brs, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.5 (brs, 2H), 7.7-8.3 (m, 7H), 9.26 (brs, 2H), 9.57 (brs, 2H).
20	 Сіль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.7-2.2 (m, 3H), 2.05, 2.13 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.66, 4.75 (s, 2H), 7.4-8.3 (m, 7H), 9.13 (m, 3H).
21	 Сіль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.84, 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.0-1.3 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 5H), 2.31, 2.36 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.20, 3.25 (d, 2H, J=7.6 Hz), 3.91 (s, 3H), 4.65, 4.71 (s, 2H), 7.2-8.2 (m, 7H).
22	 Соль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.7-0.85 (m, 3H), 1.1-2.2 (m, 16H), 2.29 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.38 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.8 (brs, 2H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.89 (d, J=2.7 Hz, 3H), 4.70 (d, J=25.9 Hz, 2H), 7.7-8.3 (m, 7H), 9.26 (brs, 2H), 9.57 (brs, 2H).
23	 Сіль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.2-1.4 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 3H), 2.64 (t, 2H, J=11.5 Hz), 3.02 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.75 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.05 (d, 1H, J=10.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).
24	 Сіль	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 0.7-0.85 (m, 3H), 1.1-2.2 (m, 16H), 2.29 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.38 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.8 (brs, 2H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.93 (d, J=2.7 Hz, 3H), 4.5-4.70 (m, 4H), 7.74 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.26 (brs, 2H), 9.57 (brs, 2H).

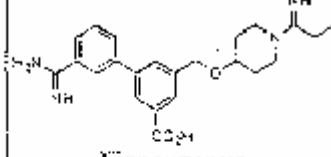
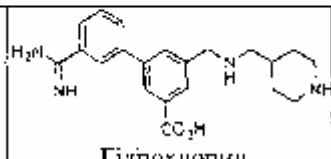
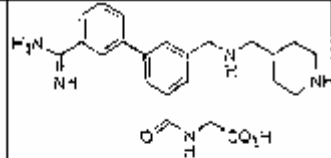
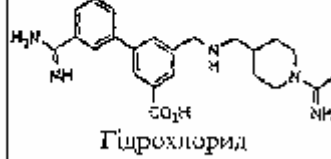
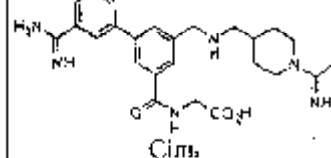
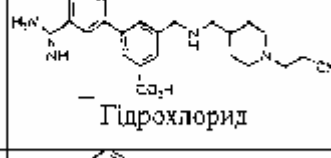
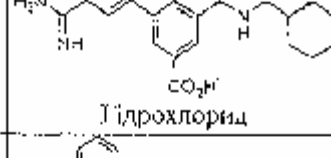
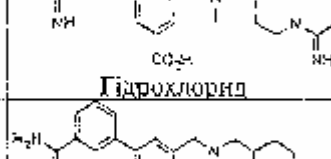
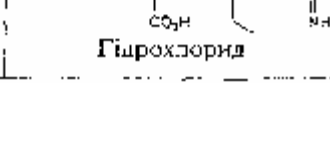
25	 <p>Сіль</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.8-1.9 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.53 (brs, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (brs, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.0-8.1 (brs, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.52 (s, 2H).
26	 <p>Сіль</p>	MS 438[M+H]
27	 <p>Сіль</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 3H), 2.30 (d, 2H, J=6.5 Hz), 2.4-2.6 (m, 2H), 3.13 (brd, 2H, J=12.4 Hz), 3.50 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.73 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.5-8.4 (m, 7H).
28	 <p>Сіль</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.15 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33-1.52 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.25-3.55 (m, 4H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.52-7.63 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.2 (brs, 3H).
29	 <p>Сіль</p>	MS 423[M+H]
30	 <p>Сіль</p>	MS 439[M+H]
31	 <p>Сіль</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.15-3.3 (m, 2H), 3.38 (d, 2H, J=6.3 Hz), 4.64 (s, 2H), 7.69 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).
32	 <p>Сіль</p>	^1H - ЯМР (DMSO- d_6) δ 1.3-1.4 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.67 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.86 (d, 1H, J=7.98 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

33	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 395[M+H]
34	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 381[M+H]
35	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 381[M+H]
36	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 408[M+H]
37	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 450[M+H]
38	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 424[M+H]
39	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 408[M+H]
40	 <p>CO₂Me Clrb</p>	MS 422[M+H]
41	 <p>CO₂Me Clrb</p>	¹ H- ЯMP (270 MHz, DMSO- d ₆)δ 1.1-1.4 (m, 2H), 1.7-2.1 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.64, 9.20 (brs, 1H), 9.25, 9.54 (brs, 2H).

42	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6) δ 1.3-2.1 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.44 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.92 (s, 3H), 3.7-4.1 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.7-8.3 (m, 7H), 9.1-9.6 (m, 4H).
43	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6) δ 1.6-2.2 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.6-8.4 (m, 7H).
44	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 1.2-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.1 (brs, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.9-3.2 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.8-8.2 (m, 6H), 8.43 (s, 1H).
45	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 1.1-1.5 (m, 2H), 1.3-1.7 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.7-8.1 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.3 (m, 1H).
46	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6) δ 1.1-1.4 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 3.0-4.3 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 7.7-8.8 (m, 7H), 9.47, 9.70 (brs, 3H).
47	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_5) δ 0.83 (t, 3H, $J=5.7$ Hz), 1.0-1.6 (m, 6H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 4H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.9-4.1 (brs, 1H), 7.5-8.5 (m, 7H).
48	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6) δ 0.7-0.8 (m, 3H), 1.1-2.2 (m, 15H), 2.24 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.6-3.4 (m, 4H), 3.7-4.2 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (brs, 2H), 7.8-8.3 (m, 7H), 9.3 (brs, 2H), 9.6 (brs, 2H).
49	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6) δ 1.1-1.5 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.09, 2.14 (s, 3H), 2.0-2.3 (m, 1H), 2.21, 2.29 (s, 3H), 3.0-4.3 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.67, 4.77 (s, 2H), 7.7-8.4 (m, 7H), 9.41 (brs, 3H).
50	 Силь	^1H - ЯМР (270 МГц, DMSO- d_6) δ 0.84, 0.92 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.0-1.3 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 5H), 2.22, 2.24 (s, 3H), 2.31, 2.36 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.20, 3.25 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.91 (s, 3H), 4.65, 4.71 (s, 2H), 7.2-8.2 (m, 7H).

51	 <p>Силь</p>	¹ H- ЯМР (270 MHz, DMSO- d ₆)δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.5 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.75 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.03 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.4 (m, 3H).
52	 <p>Силь</p>	¹ H- ЯМР (270 MHz, DMSO- d ₆)δ 1.1-1.3 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.5-2.8 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.9-4.0 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.76 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.9-8.1 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.44 (s, 2H).
53	 <p>Силь</p>	¹ H- ЯМР (270 MHz, DMSO- d ₆)δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (d, 2H, J=6.5 Hz), 2.4-2.6 (m, 2H), 3.13 (brd, 2H, J=12.4 Hz), 3.50 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.73 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.5-8.4 (m, 7H).
54	 <p>Силь</p>	¹ H- ЯМР (270 MHz, DMSO- d ₆)δ 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.17-1.45 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.00-3.35 (m, 2H), 3.95-4.0 (m, 1H), 4.1 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.2 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H).
55	 <p>Силь</p>	¹ H- ЯМР (270 MHz, DMSO- d ₆ -D ₂ O)δ 1.1-1.4 (m, 2H), 1.7-2.1 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H).
56	 <p>Силь</p>	¹ H- ЯМР (270 MHz, DMSO- d ₆ -D ₂ O)δ 1.1-1.4 (m, 2H), 1.7-2.1 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).
57	 <p>Силь</p>	MS 436[M+H]

58	 Сіль	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6 +D ₂ O) δ 1.52 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.6-1.8 (brs, 2H), 1.9-2.1 (brs, 2H), 2.61 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.3-3.8 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.6-8.1 (m, 7H).
59	 Сіль	MS 480[M+H]
60	 Сіль	MS 438[M+H]
61	 Гідрохлорид	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2-1.6 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.0-3.4 (m, 2H), 3.47 (d, 2H, J=5.9 Hz), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0-8.1 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).
62	 Гідрохлорид	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.85 (t, 2H, J=11.5 Hz), 3.2-3.4 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 7.74 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.45 (brs, 3H).
63	 Сіль	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6 +D ₂ O) δ 1.4-1.6 (m, 2H), 1.83 (brd, J=12 Hz, 3H), 2.86 (t, J=12 Hz, 2H), 3.3-3.5 (m, 6H), 4.59 (s, 2H), 7.6-8.1 (m, 6H), 8.21 (s, 1H).
64	 Гідрохлорид	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.8-2.2 (m, 4H), 2.9-3.3 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 7.4-7.5 (brs, 1H), 7.6-8.5 (m, 7H), 8.8-9.0 (brs, 1H), 9.1-9.3 (brs, 2H), 9.6-9.7 (brs, 2H).
65	 Гідрохлорид	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.4-1.65 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 3H), 2.6-2.9 (m, 2H), 3.1-3.5 (m, 5H), 4.33 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.73 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.45 (brs, 3H).
66	 Гідрохлорид	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.6-1.8 (m, brs, 2H), 1.9-2.1 (brs, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.6-3.9 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.6-8.4 (m, 7H).

67	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 2.53 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.2-4.0 (m, 5H), 4.69 (s, 2H), 7.6-8.3 (m, 7H).
68	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6 +D ₂ O) δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.96 (d, $J=14$ Hz, 2H), 2.11 (brs, 1H), 2.7-3.0 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 7.74 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.1-8.5 (m, 5H).
69	 <p>Сіль</p>	MS 424[M+H]
70	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6 +D ₂ O) δ 1.2-1.5 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.9-3.4 (m, 4H), 4.02 (dd, $J=13.5, 53$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.7-8.0 (m, 2H), 8.1-8.3 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).
71	 <p>Сіль</p>	MS 465[M+H]
72	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6 +D ₂ O) δ 1.4-2.3 (m, 5H), 2.9-3.9 (m, 6H), 4.33 (s, 2H), 7.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.1-8.3 (m, 4H), 8.41 (s, 1H).
73	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 0.8-2.0 (m, 11H), 2.81 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 4.29 (s, 2H), 7.7-8.5 (m, 7H), 9.1-9.7 (m, 3H).
74	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1-1.4 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.0-4.3 (m, 8H), 7.7-8.6 (m, 7H), 9.16, 9.51 (brs, 3H).
75	 <p>Гідрохлорид</p>	^1H - ЯМР (270 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83 (t, 3H, $J=5.7$ Hz), 1.0-1.6 (m, 6H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 4H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.9-4.1 (brs, 1H), 7.5-8.5 (m, 7H).

76		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 0.85 (brs, 3H), 1.0-2.0 (m, 15H), 2.23 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.7-3.3 (m, 4H), 3.8-4.2 (m, 2H), 4.67 (brs, 2H), 7.74 (dd, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.9-8.3 (m, 3H), 8.46 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H).
	Гідрохлорид	
77		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 1.1-1.5 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 1H), 2.08, 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.0-4.3 (m, 6H), 4.66, 4.73 (s, 2H), 7.7-8.5 (m, 7H), 9.28 (brs, 1H).
	Гідрохлорид	
78		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 0.92, 0.97 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.2-1.5 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 4H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.0-3.5 (m, 4H), 4.00 (brs, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.0-8.3 (m, 7H).
	Гідрохлорид	
79		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 1.1-1.3 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.8-3.5 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.7-7.9 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.21 (m, 3H).
	Гідрохлорид	
80		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 1.1-1.3 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.5-2.9 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.38 (brs, 1H), 4.09 (brs, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.08 (brs, 2H), 8.32 (brs, 2H), 8.67 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.58 (s, 2H).
	Гідрохлорид	
81		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (d, 2H, J=6.5 Hz), 2.4-2.6 (m, 2H), 3.13 (brd, 2H, J=12.4 Hz), 3.50 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.73 (s, 2H), 7.5-8.4 (m, 7H).
	Гідрохлорид	
82		¹ H ЯМР (270 МГц, DMSO-d ₆) δ 1.21-1.43 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 5H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.5 (brs, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.78 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.3 (s, 1H).
	Гідрохлорид	
83		MS 424[M+H]
	Гідрохлорид	

Таблиця 4

	Активність інгібування FXa	Активність інгібування тромбіну	Антикоагу- ляційна активність (APTT), час коагуляції СТ2 (хв)	Активність інгібування ферменту AChE	Біологічна доступність для мишей (BA), (%)
Сполука прикладу 61	0,063	> 1000	0,76	49	10
Сполука прикладу 70	0,19	> 1000	2,0	140	11
Сполука прикладу 72	1,2	> 1000	11	> 250	13
Сполука прикладу 73	1,7	> 1000	13	> 250	не визначати
Сполука прикладу 74	0,59	> 1000	5,4	150	13
Сполука прикладу 81	0,21	820	2,8	130	7
Сполука прикладу 82	0,13	> 1000	1,9	170	11
Сполука прикладу 83	0,16	> 1000	1,9	760	12