

АМІДОКСИМИ ТА ЇХ ЗАМАСКОВАНІ ПОХІДНІ ЯК ПРОЛІКИ АМІДИНІВ, МІМЕТИКІВ АРГІНІНУ

О.В.Овдійчук, О.В.Гордієнко*

*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13, Україна. E-mail: ov_hordiyenko@univ.kiev.ua

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, ENSIC, Université de Lorraine

Ключові слова: амідоксими; проліки; синтез; амідини; подвійні проліки; біоактивація; біодоступність

Систематизовані літературні дані щодо використання амідоксимів як проліків амідинів – миметиків аргініну. Наведені переваги, які надає метод використання амідоксимів як проліків, що стало засобом для покращення фізико-хімічних, біофармацевтичних чи фармакокінетичних властивостей фармакологічно активних агентів. Описаний механізм їх активації *in vivo* для вивільнення активної форми ліків за допомогою mARC-вмісної N-відновлювальної системи ензимів. Узагальнені дані про застосування стратегії «амідоксими замість амідинів» у дизайні проліків. Представлені приклади проліків з різноманітною біологічною активністю: антипротозойною, антитромботичною, інгібітори серинових протеаз сульфонамідного типу, противірусні проліки, впроваджені в практику або знаходяться в стадії клінічних досліджень. Окрім огляду методів синтезу амідоксимів наведені також методи синтезу вже відомих проліків. Описано новий підхід до модифікації ліків – використання подвійних проліків. Така стратегія дозволяє отримати похідні зі зниженою основністю та покращеною ліпофільністю, а тому кращою біодоступністю. Представлено синтез Дабігатрану етексилату (Pradaxa) – єдиного комерційно доступного інгібітора тромбіну для орального застосування, який є подвійними проліками дабігатрану, а також амідинової та амідоксимної похідних противірусного препарату осельтамівіру (Таміфлю). 1,2,4-Оксадіазолу як замасковані проліки амідоксимів були застосовані в дизайні потенційних протималарійних, протигрибкових препаратів та для отримання нових оральних GPIIb/IIIa антагоністів.

AMIDOXIMES AND THEIR MASKED DERIVATIVES AS PRODRUGS OF AMIDINES – ARGININE MIMETICS O.V.Ovdiichuk, O.V.Hordiyenko

Key words: amidoximes; prodrugs; synthesis; amidines; double prodrugs; bioactivation; bioavailability

The literature data concerning the use of amidoximes as prodrugs of amidines – arginine mimics – have been systematized. The advantages of the use of amidoximes as prodrugs that have become a tool for improving physicochemical, biopharmaceutical or pharmacokinetic properties of pharmacologically active agents has been highlighted. The mechanism of their *in vivo* activation by the mARC-containing N-reductive enzyme system to release the active parent drug of amidoximes has been described. The data on application of the “amidoximes instead of amidines” strategy in the prodrug design have been summarized. The examples of prodrugs with a wide range of biological activities such as antiprotozoal and antithrombotic activity, as well as inhibitors of serine proteases of the sulfonamide type, antiviral prodrugs have been given. They are either introduced into production or are at the stage of clinical trials. In addition, the synthetic methods for amidoximes, and the synthesis of the known prodrugs have been also shown. The new approach to the drug modification – the use of double prodrugs has been described. This strategy allows to obtain the derivatives with less basicity and improved lipophilicity, therefore, with better bioavailability. The synthesis of a single commercial oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (Pradaxa) as a dabigatran double prodrug, as well as amidine and amidoxime derivatives of the antiviral oseltamivir (Tamiflu) has been presented. 1,2,4-Oxadiazoles, masked amidoxime prodrugs have been used in the design of potential antimalarial, antifungal drugs and in order to obtain new oral GPIIb/IIIa antagonists.

АМИДОКСИМЫ И ИХ ЗАМАСКИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ПРОЛЕКАРСТВА АМИДИНОВ, МИМЕТИКОВ АРГИНИНА

О.В.Овдийчук, О.В.Гордиенко

Ключевые слова: амидоксими; пролекарства; синтез; амидины; двойные пролекарства; биоактивация; биодоступность

Систематизированы литературные данные об использовании амидоксимов как пролекарств амидинов – миметиков аргинина. Приведены преимущества метода использования амидоксимов как пролекарств, которые стали средством для улучшения физико-химических, биофармацевтических или фармакокинетических свойств фармакологически активных агентов. Описан механизм их активации *in vivo* для освобождения активной формы лекарства с помощью mARC-содержащей N-восстановительной системы энзимов. Обобщены данные об использовании стратегии «амидоксими вместо амидинов» в дизайне пролекарств. Приведены примеры пролекарств с разнообразной биологической активностью: антипротозойной, антитромботической, ингибиторы сериновых протеаз сульфонамидного типа, противовирусные пролекарства, введенные в практику или находящиеся на стадии клинических испытаний. Кроме обзора методов синтеза амидоксимов приведены также методы синтеза уже известных пролекарств. Описан новый подход к модификации лекарств – использование двойных пролекарств. Такая стратегия позволяет получить производные с более сниженной основностью и улучшенной липофильностью, а потому лучшей биодоступностью. Представлен синтез Дабигатрана этексилата (Pradaxa) – единственного коммерчески доступного ингибитора тромбина для орального применения, который является двойным пролекарством дабигатрана, а также амидинового и амидоксимного производных противовирусного препарата осельтамивира (Тамифлю). 1,2,4-Оксадиазолы – замаскированные пролекарства амидоксимов, были использованы в дизайне потенциальных антимальарийных, антигрибковых препаратов, а также для получения новых оральных GPIIb/IIIa антагонистов.

Результати досліджень у хімії та біологічному застосуванні амідоксимів, опубліковані по 2008 рік, узагальнені в оглядах [1-3]. Проте дотепер з'явилося багато нових досліджень, зокрема, в напрямку вивчення та дизайну ліків, а саме використання амідоксимів та їх похідних як проліків (англ. *pro-drugs*) амідинів та механізмів їх перетворення (активації) (схема 1).

Амідоксими є сполуками, що володіють гідроксімінною та амінофункцією біля одного атома карбону, а тому структурно пов'язані з амідами, амідинами та гідроксамовими кислотами. Амідини, в свою чергу, діють як біоізостери амінокислоти аргініну, заряджений бічний ланцюг якої взаємодіє з цільовими молекулами та відповідає за фармакологічні ефекти. Багато груп ліків та кандидатів на ліки мають амідинове угруповання, наприклад, інгібітори серинових протеаз, такі як інгібітори тромбіну, інгібітори фактора Ха та VIIa [4, 5].

Амідини також використовуються як антипаразитні, антибактеріальні та антималярійні агенти [6-9] або антагоністи рецептора глікопротеїну IIb/IIIa [10]. Проте ці сполуки дуже гідрофільні і протонуються у фізіологічних умовах по sp^2 -гібридизованому атому нітрогену, утворюючи мезомерно високостабілізовані катіони (схема 2). Такий катіон необхідний для взаємодії з негативно зарядженими карбоксилатами або цільовими молекулами, але це перешкоджає абсорбції до шлунково-кишкового тракту [11].

Ця проблема може бути вирішена шляхом використанням проліків – біозворотних похідних молекул ліків, що долають фізико-хімічний та біологічний бар'єри та перетворюються *in vivo* ен-

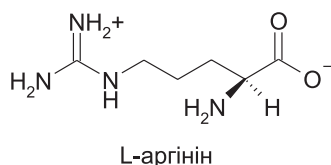


Схема 1

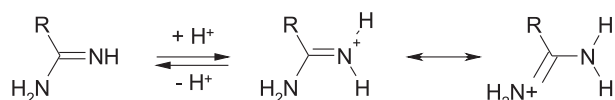


Схема 2. Протонування амідинів.

зиматично чи/та хімічно, звільняючи активну форму ліків [12-14] (рис. 1). Хімічна модифікація ліків через додавання прозалишка (англ. *pro-moiety*) генерує проліки.

Галузь створення проліків у наш час інтенсивно розвивається, і такі препарати застосовуються все ширше в медичній практиці. Створення проліків має на меті «цільову доставку» лікарського препарату (наприклад, для пероральних препаратів, що не повинні розпадатися в шлунку, а тільки в кишечнику), зменшення побічних ефектів (наприклад, подразливої дії на слизові оболонки, зменшення токсичного ефекту тощо), подовження лікувальної дії препарату [15].

Найкращим підходом для покращення біодоступності амідинів є стратегія амідоксимів як проліків. N-гідроксильовані амідини, тобто амідоксими, є менш основними завдяки атому кисню, а тому вони не протонуються у фізіологічних умовах, що веде до покращення їх біодоступності.

1. Синтез амідоксимів

Найбільш вживаним методом синтезу амідоксимів є реакція нітрилів з гідроксиламіном [1, 2] (схема 3). Методика передбачає вивільнення гідроксиламіну з гідрохлориду дією карбонату натрію, додавання еквівалентної кількості нітрилу в спирт та витримання суміші за температури 60-80°C впродовж кількох годин. Замість карбонату натрію можна використовувати гідроксид калію або натрію, метоксид або етоксид натрію, але це знижує вихід. Щоб уникнути відділення від хлоридів металів, рекомендується використовувати розчин вільного гідроксиламіну в абсолютному метанолі або етанолі. Найкращі виходи спостерігаються при витриманні нітрилу з 15% надлишком гідроксиламіну в бутанольному розчині при 60°C впродовж 48 год.

Ця реакція є не лише високоефективною та приводить до високих виходів амідоксимів, але й корисна з огляду на комерційну доступність нітрилів.

Завдяки розвитку методів і техніки експерименту амідоксими на сьогодні можуть бути також синтезовані твердофазовим синтезом. У цьому випадку реакція перебігає між нітрилом, зв'язаним

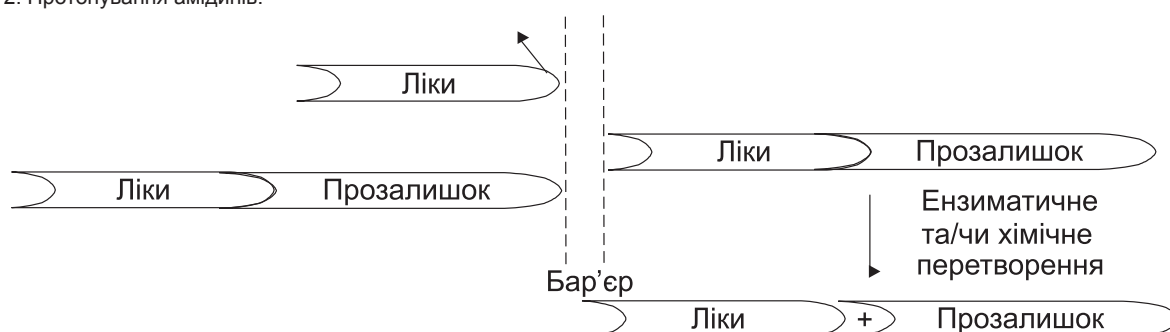


Рис. 1. Спрощене зображення концепції проліків.

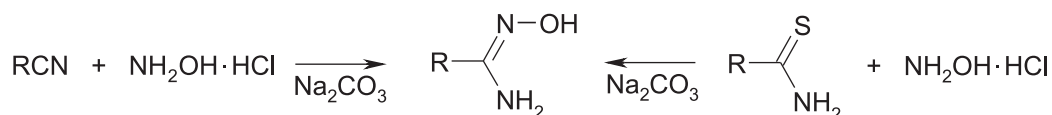


Схема 3. Синтез амідоксимів.

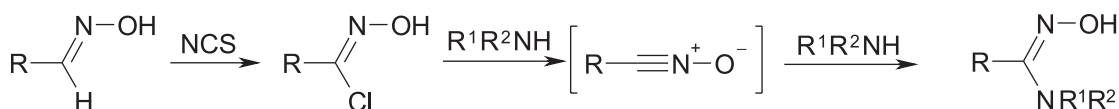
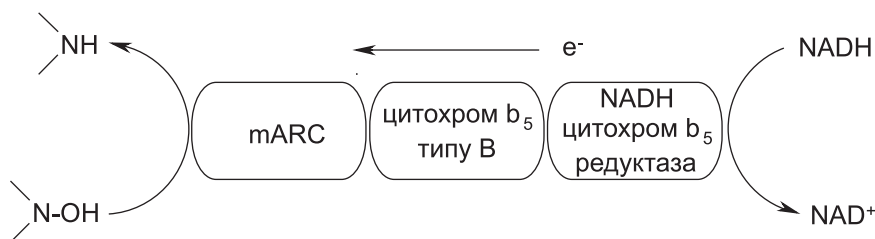


Схема 4. Синтез заміщених амідоксимів.

Рис. 2. mARC та її N-відновлювальна ферментна система, що містить mARC, цитохром b₅ типу B і NADH цитохром b₅ редуктазу.

з полімерною підложкою, та гідроксиламіном. Такий амідоксим на твердому носії в подальшому може бути використаний для наступних синтетичних перетворень.

За відсутності основи нагрівання нітрилу з гідрохлоридом гідроксиламіну у водно-метанольно-му розчині дає гідрохлорид амідоксиму.

Реакція гідроксиламіну з тіоамідом кислоти може бути використана у випадку, якщо він є більш доступним за відповідний нітрил або з метою підвищення виходу, зокрема, якщо вихідна речовина містить електроноакцепторні групи [2] (схема 3).

Гідроксамоїлхлориди з амоніаком легко утворюють амідоксими через стадію дегідрогалогенування з формуванням нітрилоксиду (схема 4, R¹, R² = H). Також цим методом взаємодією з амінами можна отримати N-заміщені амідоксими [2] (схема 4).

Інші менш загальні методи синтезу амідоксимів включають реакції, в яких вихідні речовини є похідними амідоксимів: а) відновлення нітрозолової RC(=NOH)-NO кислоти H₂S та нітролової RC(=NOH)-NO₂ каталітичним гідруванням над Pt; відновлення гідроксіамідоксимів, наприклад, PhC(=NOH)-NHOH за допомогою SO₂; б) дія гідроксиламіну на гідрохлориди амідинів RC(=NH)NH₂·HCl, амідразони RC(=NH)-NHNH₂, іміноетери RC(=NH)-OR' та імідоїлхлориди RC(=NH)-Cl; в) дія аміаку та амінів на оксиміноетери RC(=NHOH)-OR'; г) відновлювальне розкриття C-O зв'язку циклу 1,2,4-оксадіазолів та 1,2,4-оксадіазолонів дією LiAlH₄, що веде до N-заміщених амідоксимів [2].

2. Принцип біоактивації амідоксимів

Активація амідоксимів відбувається *in vivo* в мітохондріях. Відновлення проходить за допомогою N-відновлювальної системи ензимів [16] (рис. 2). Ця ферментна система здатна відновлювати різ-

номанітні N-гідроксильовані субстрати в присутності NADH.

У присутності NADH протеїни mARC (англ. *mitochondrial Amidoxime Reducing Component*) виявляють N-відновлювальну активність разом з двома електрон-транспортними протеїнами – цитохромом b₅ типу B і NADH цитохромом b₅ редуктазою. Ця система ензимів здатна відновлювати значну кількість N-гідроксильованих субстратів. Вона відіграє вирішальну роль у активації проліків з амідоксимною групою та у процесах детоксикації N-гідроксильованих пуринових та піримідинових основ [17].

3. Приклади амідоксимів як проліків

3.1. Проліки антипротозойного препарату пентамідину

Принцип «амідоксими замість амідинів» був вперше розроблений для ароматичного діамідину пентамідину, антипротозойного препарату [18, 19]. Обидві амідинові групи були замінені на амідоксимні, що привело до значного зростання біодоступності та розчинності. Для синтезу діамідоксиму пентамідину було використано 4-гідроксибензонітрил та 1,5-дібромопентан, які з натрієм у сухому етанолі дають проміжний 1,5-біс(4-ціанофенокси)пентан. Останній з гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності карбонату натрію перетворюється на діамідоксим пентамідину [20] (схема 5).

До сьогодні розроблено багато нових аналогів пентамідину зі значно підвищеною розчинністю – важливим фармакокінетичним параметром [21-23]. Моноестер бурштинової кислоти та амідоксиму пентамідину був запатентований, зокрема, як потенційний терапевтичний чи профілактичний агент проти раку, лейшманіозу, трипаносомозу, пневмонії *Pneumocystis carinii* та малярії [24] (схема 6).

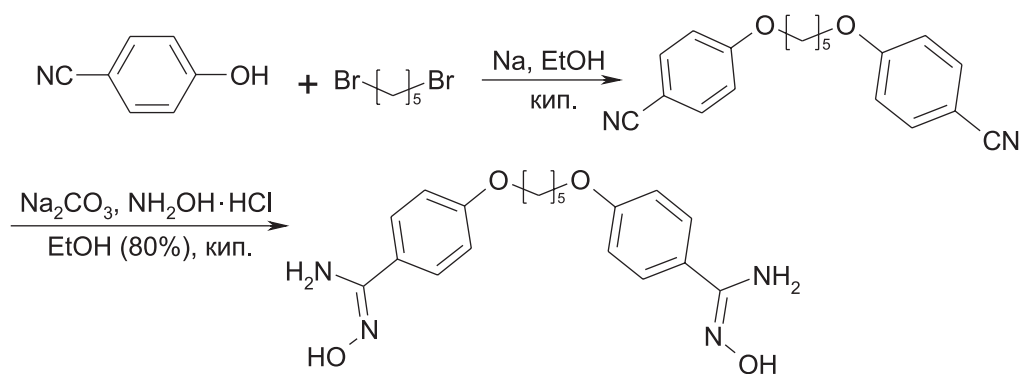


Схема 5. Синтез діамідоксиму пентамідину.

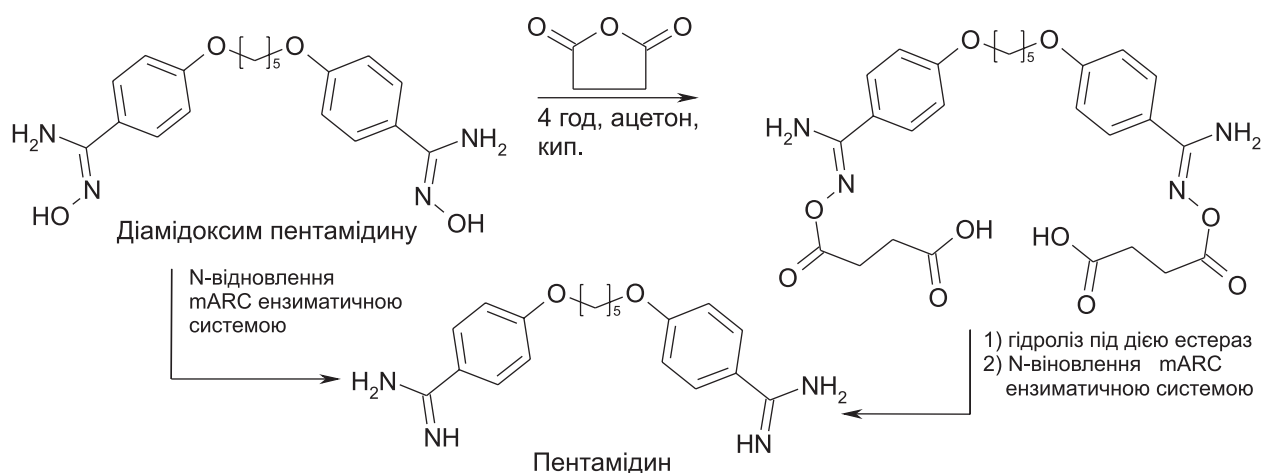


Схема 6. Біотрансформація проліків пентамідину.

Дані, отримані в результаті багатьох досліджень, показали, що амідоксимний попередник ефективно перетворюється на свій активний амідиновий метаболіт через двостадійне відновлення і є таким чином подвійними проліками (англ. *double prodrug*). У випадку естерів спочатку відбувається гідроліз естеразами з подальшим відновленням до амідину (схема 6).

Ця стратегія була застосована до багатьох інших антипаразитних та антибактеріальних сполук діамідинового типу, чий амідоксимні проліки перетворюються на свої активні форми після орального застосування [25-31].

3.2. Проліки антитромботичних препаратів

Широкого застосування набуло використання амідоксимів як антитромботичних препаратів. Відомий приклад подвійних проліків (або про-проліків) – ксимелагатран (англ. *ximelagatran*, Exanta, Astra Zeneca), перший затверджений прямиий інгібітор тромбіну для орального застосування [32, 33] (схема 7).

Ця фармакологічно неактивна молекула перетворюється *in vivo* естеразами і mARC-вмісною N-відновлювальною ферментною системою на свою активну форму – мелагатран [34]. Ксимелагатран показав біодоступність понад 20% у людей, що було суттєвим збільшенням у порівнянні з мелагатраном, біодоступність якого становить лише 5%.

Однак протягом клінічних випробувань 2006 року компанія зняла препарат з продажу незадовго після його затвердження через виявлену гепатотоксичність.

Дабігатрану етексилат (англ. *dabigatran etexilate*, Pradaxa) – єдиний інгібітор тромбіну для орального застосування, доступний у продажу. Він є подвійними проліками дабігатрану з покращеними фармакокінетичними властивостями [35] (рис. 3).

Новою модифікацією дабігатрану є моноестер бурштинової кислоти та амідоксиму (схема 8). Він виявляє добре розчинність, швидку активацію та біодоступність на рівні з дабігатрану етексилатом [36]. Різко покращена розчинність надає переваги у виробництві та введенні лікарської речовини та дозволяє обходитися без спеціальної техніки капсулювання з використанням гранул винної кислоти. Естер синтезується з амідом дабігатраном, який може бути отриманий з відповідного нітрилу [37, 38] (схема 8).

3.3. Проліки сульфонамідного типу, інгібітори серинових протеаз

Нещодавно стратегія амідоксимів як проліків була застосована до іншого інгібітора серинових протеаз – сульфонамідної похідної упамостат. Упамостат (Мезупрон, WX-671) є біодоступними проліками інгібітора урокінази WX-UK1 і перетворюється на свою активну форму mARC-вмісною N-від-

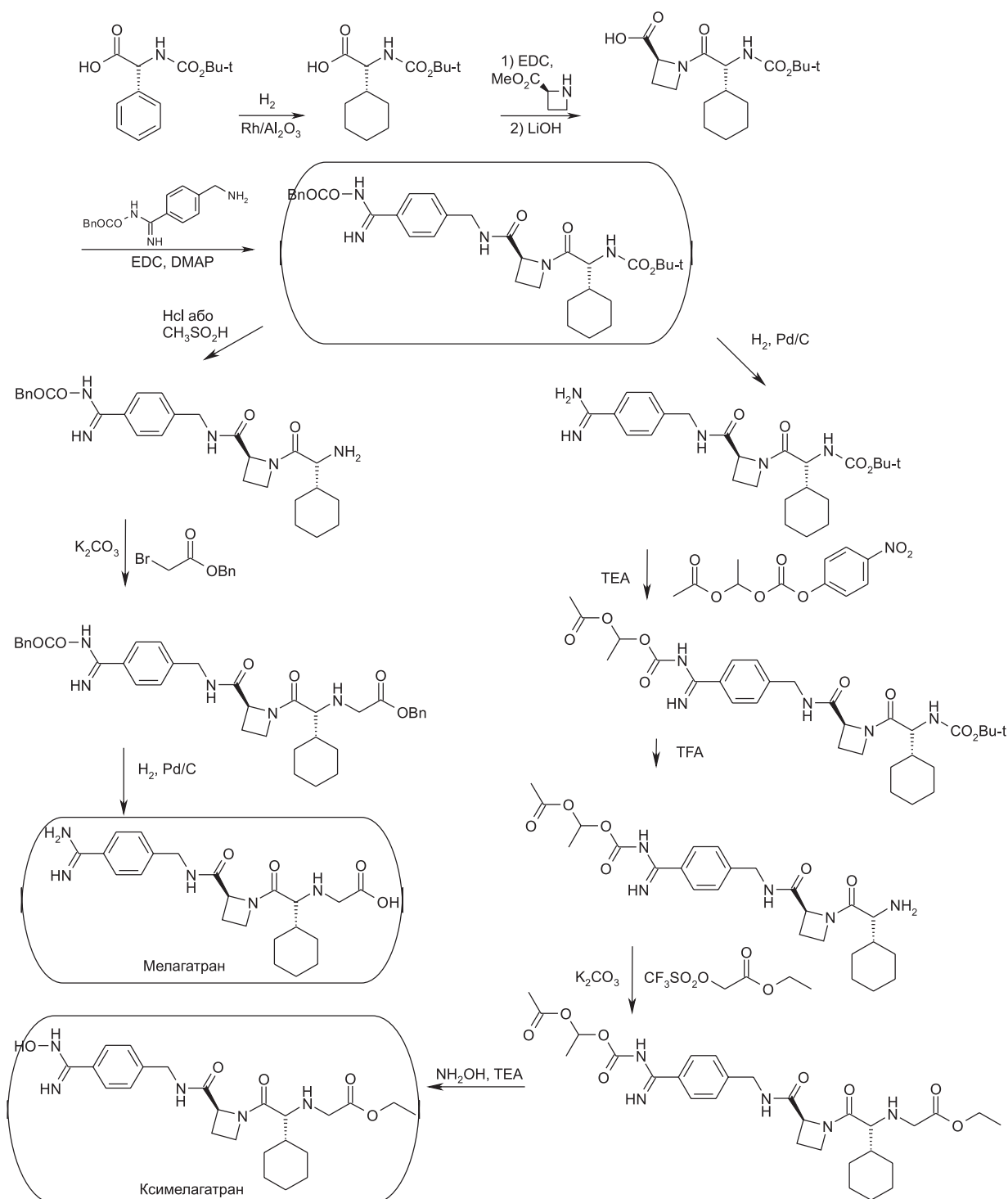


Схема 7. Синтез мелагатрану та ксимелагатрану.

новлювальною ферментною системою [39, 40]. Синтез препарату наведено на схемі 7, за якою амідоксимна функція на останній стадії була отримана з відповідного нітрилу реакцією з гідроксиламіном [41, 42] (схема 9). Упамостат успішно пройшов II фазу клінічних досліджень.

Досліджено ще ряд інгібіторів серинових протеаз сульфонамідного типу, амідинове угруповання яких також було замінено на амідоксимне з метою покращення їх біодоступності [43, 44] (таблиця).

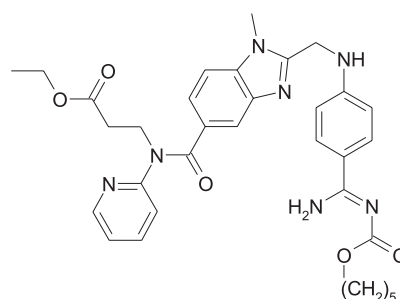


Рис. 3. Структура дабігатрану етексилату.

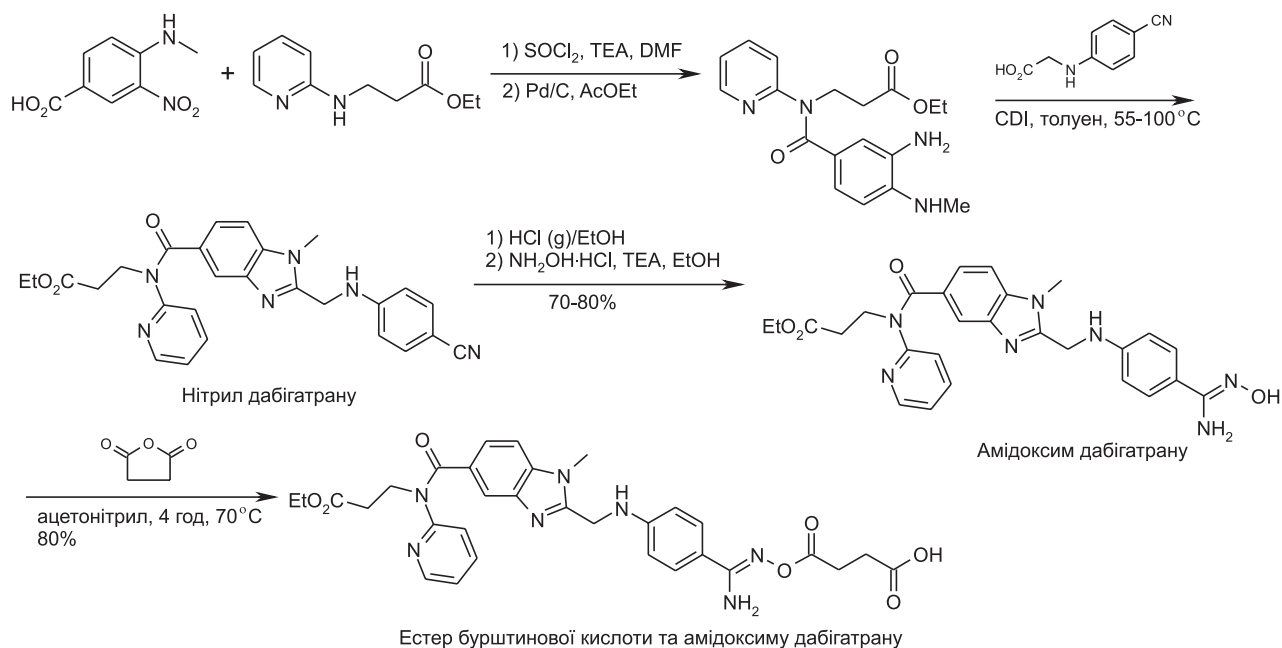


Схема 8. Синтез проліків дабігатрану.

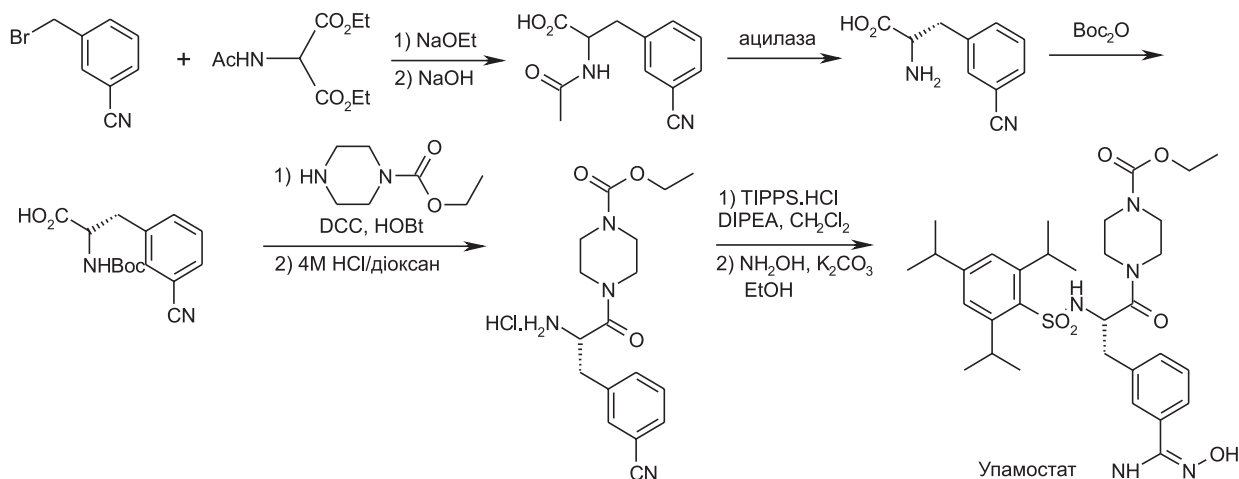


Схема 9. Синтез упамостату.

3.4. Протівірусні проліки

Пошук проліків протівірусних препаратів вирішує одночасно дві основні проблеми, пов'язані з наявними в даний час резистентними штамми грипу та несприятливими фармакокінетичними властивостями відомих інгібіторів нейрамідіази (NAIs). Осельтамівір (Таміфлю) представляє перший інгібітор нейрамідіази для орального застосування, запущений у продаж Hoffmann-La Roche з 2000 р. [45]. Хоча молекула невелика, наявність трьох стереоцентрів робить її комерційний *de novo* синтез дуже дорогим, тому природні хінна та шикімова кислоти були використані як прекурсори для комерційного синтезу осельтамівіру [46-49] (схема 10). Нещодавно синтезована з осельтамівіру та ацетогідроксимоїлхлориду похідна, яка є подвійними проліками та містить амідоксиму та естерну групи, показала кращий фармакокінетичний профіль з біодоступністю 31%, що можна порівняти з біодоступністю осельтамівіру (36%) [50]

(схема 10). До того ж концепція подвійних проліків забезпечила кишкове проникнення за простим механізмом пасивної дифузії. Амідиновий аналог також показав покращені фармакокінетичні властивості та активність проти осельтамівір-резистентних штамів з біодоступністю 3,9%. Більше того, подовження 5-аміно до 5-ацетамідиногрупи є мінімальними змінами молекули, що зменшує ризик непередбаченої токсичності або небажаних побічних ефектів.

4. Інші підходи до дизайну проліків

4.1. N,N'-дигідроксибензамідинові похідні

Як модельні сполуки для пошуку ефективних проліків були досліджені похідні N-гідроксибензамідину та новий клас проліків – N,N'-дигідроксибензамідинові похідні [51, 52] (схема 11).

Гідроксилування по двох атомах нітрогену веде до ще більшого зниження pK_a з близько 11,6 для амідинів та 4,8 для амідоксимів до приблизно 3,8

Інгібітори серинових протеаз сульфонамідного типу

Номер	Формула	R	Назва
1		-OH	CJ-1200
2			CJ-929
3			CJ-1331
4			CJ-1764
5		-OEt	CJ-1802
6		-t-Bu	CJ-2026
7		-	KFA-1985

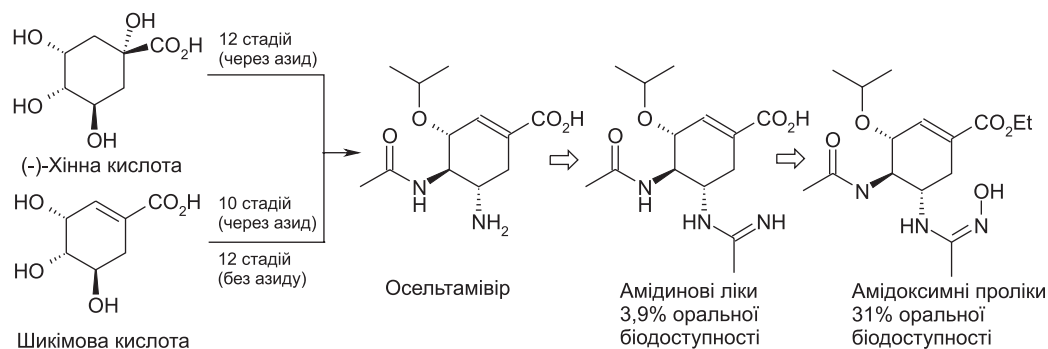


Схема 10. Амідинова та амідоксимна похідні осельтамівіру.

у випадку N,N' -дигідроксibenзамідину, що дозволяє молекулам бути повністю незарядженими в фізіологічних умовах. У випадку амідоксимів швидка деградація до амідинів під впливом ензимів відбувається після орального застосування та переважає над повною абсорбцією шлунково-кишковим трактом (схема 12). Наявність додаткової гідроксигрупи сповільнює відновлення до амідинів в 4-5 разів, оскільки потребує додаткової стадії.

4.2. 1,2,4-Оксадіазоли як замасковані проліки до амідоксимів

Іншою стратегією проліків до амідоксимів є використання оксадіазолонів та оксадіазолів, що вис-

тають у ролі замаскованої амідинової функції зі зменшеною основністю, підвищеною ліпофільністю, а тому кращою біодоступністю. Метод був ефективно застосований Ouattara *et al.* для синтезу 1,12-біс-(N,N' -ацетамідиніл)додеканових похідних як нових проти-маларійних проліків (схема 13) [53].

Інші біс-оксадіазольні/оксадіазолонові похідні були досліджені як потенційні протигрибкові проліки (схема 14) [54].

Циклічна амідиногрупа також показала себе як ефективний засіб у синтезі замаскованих біодоступних амідинів для отримання оральних GPIIb/IIIa антагоністів зі швидким початком і продовженою тривалістю дії (схема 15) [55].

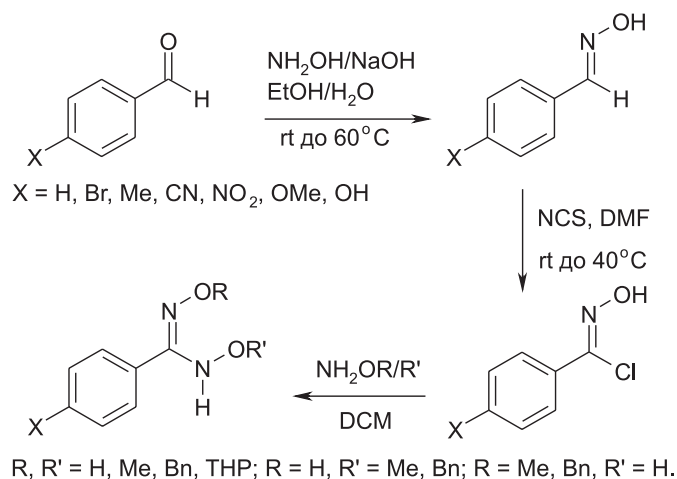


Схема 11. Загальна схема синтезу нового класу проліків - пара-заміщених N,N'-дигідроксисензамідинів.

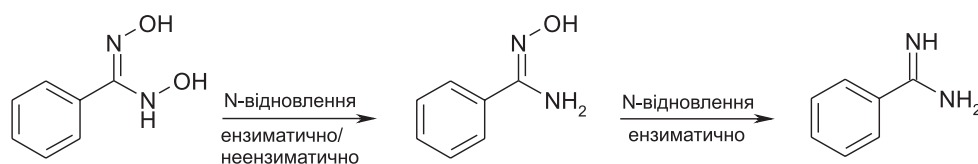
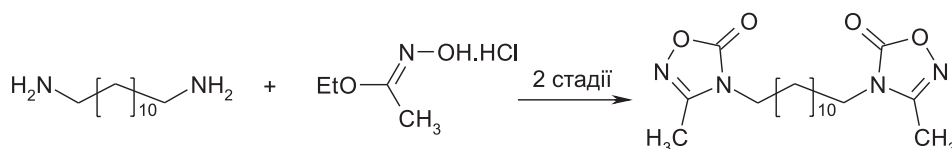
Схема 12. *In vivo* біотрансформація N,N'-дигідроксисензамідину.

Схема 13. Синтез оксадіазолонових протималарійних проліків.

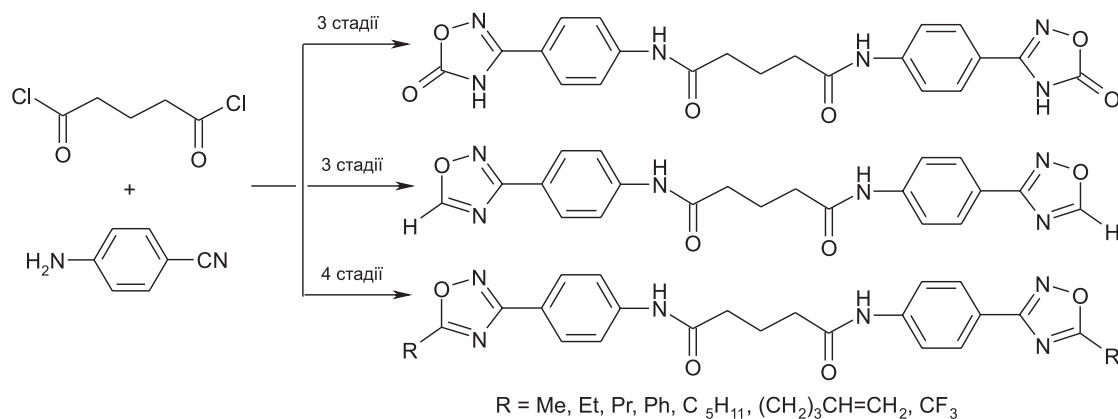


Схема 14. Синтез потенційних протигрибкових проліків оксадіазольного/оксадіазолонового типу.

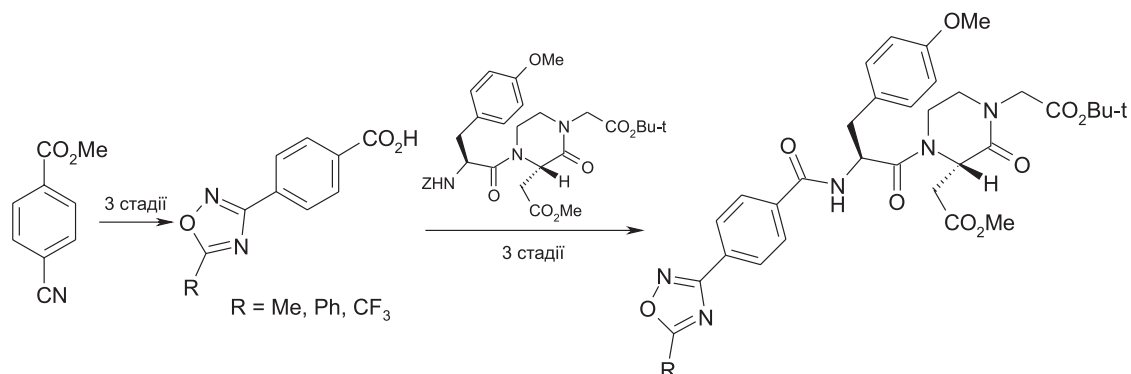


Схема 15. Синтез оксадіазольних GPIIb/IIIa антагоністів.

Висновки

Концепція проліків, що набуває розвитку останнім часом, є ефективним способом покращення фізико-хімічних, біофармацевтичних чи фармако-

кінетичних властивостей фармакологічно активних агентів. Амідоксими, які порівняно з амідинами є не лише більш синтетично доступними, але й мають кращу біодоступність, перетворюються на останні *in vivo*, що робить їх зручними проліками.

Література

1. Eloy F, Lenaers R. *Chem. Rev.*, 1962, Vol. 62, pp.155-183.
2. Nicolaides D. N., Varella E. A. In: Patai S., Ed., *Interscience. The chemistry of acid derivatives; the chemistry of amidoximes*. New York, 1992, Vol. 2 (Suppl. B, Pt 2), pp.875-966.
3. Fylaktakidou K. C., Hadjipavlou-Litina D. J., Litinas K. E., Varella E. A., Nicolaides D. N. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, Vol. 14, pp.1001-1047.
4. Peterlin-Mašič L., Kikelj D. *Tetrahedron*, 2001, Vol. 57, pp.7073-7105.
5. Peterlin-Mašič L., Cesar J., Zega A. *Curr. Pharm. Des.*, 2006, Vol. 12, pp.73-91.
6. Fuller A. T. *Biochem. J.* 1947, Vol. 41, pp.403-408.
7. Salom-Roig X. J., Hamzé A., Calas M., Vial H. J. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2005, Vol. 8, pp.49-62.
8. Werbovets K. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2006, Vol. 7, pp.147-157.
9. Soeiro M. N. C., de Castro S. L., de Souza E. M., Batista D. G. J., Silva C. F., Boykin D. W. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2008, Vol. 1, pp.151-161.
10. Weller T., Alig L., Beresini M., Blackburn B., Bunting S., Hadvary P., Müller M. H., Knopp D., Levet-Trafit B., Lipari M. T., Modi N. B., Müller M., Refino C. J., Schmitt M., Schönholzer P., Weiss S., Steiner B. *J. Med. Chem.*, 1996, Vol. 39, pp.3139-3147.
11. Clement B. *Drug Metab. Rev.*, 2002, Vol. 34, pp.565-579.
12. Bundgaard H. In *Design of Prodrugs*; Bundgaard, H., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1985, p.1.
13. Bundgaard H. In *A Textbook of Drug Design and Development*; Krosgaard-Larsen P.; Bundgaard H., Eds.; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991, p.113.
14. Hu L. *Drugs*, 2004, Vol. 7, pp.736-742.
15. Rautio J., Kumpulainen H., Heimbach T., Oliyai R., Oh D., Järvinen T., Savolainen J. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2008, Vol. 7, pp.255-268.
16. Ott G., Havemeyer A., Clement B. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2015, Vol. 20, pp.265-75.
17. Jakobs H. H., Froriep D., Havemeyer A., Mendel R. R., Bittner F., Clement B. *ChemMedChem*, 2014, Vol. 9, pp.2381-2387.
18. Clement B., Raether W. *Arzneim.-Forsch.*, 1985, Vol. 35, pp.1009-1014.
19. Clement B., Immel M., Terlinden R., Wingen F. J. *Arch. Pharm.*, 1992, Vol. 325, pp.61-62.
20. PCT Int. Appl. WO 2003017994 A1. *Amidine derivatives for treating amyloidosis* / R. J. Chalifour, X. Kong, X. Wu, W. Lu. Заявл.: 31.08.2001. Оубл.: 06.04.2003.
21. Clement B., Bürenheide A., Rieckert W., Schwarz J. *Diacetyldiamidoximeester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: synthesis, in vitro and in vivo biotransformation*. *ChemMedChem*, 2006, Vol. 1, pp.1260-1267.
22. Kotthaus J., Hungeling H., Reeh C., Kotthaus J., Schade D., Wein S., Wolfram S., Clement B. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, pp.1907-1914.
23. Kotthaus J., Kotthaus J., Schade D., Schwering U., Hungeling H., Mueller-Fielitz H., Raasch W., Clement B. *ChemMedChem*, 2011, Vol. 6, pp.2233-2242.
24. PCT Int. Appl. WO 2013014059 A1 20130131. *Pentamidine amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as drugs* / B. Clement, J. Kotthaus, J. Kotthaus, D. Schade. Заявл.: 25.07.2011. Оубл.: 31.01.2013.
25. Hall J. E., Kerrigan J. E., Ramachandran K., Bender B. C., Stanko J. P., Jones S. K., Patrick D. A., Tidwell R. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, Vol. 42, pp.666-674.
26. Patrick D. A., Hall J. E., Bender B. C., McCurdy D. R., Wilson W. D., Tanious F. A., Saha S., Tidwell R. R. *Eur. J. Med. Chem.* 1999, Vol. 34, pp.575-583.
27. Huang T. L., Bacchi C. J., Kode N. R., Zhang Q., Wang G., Yartlet N., Rattendi D., Londono I., Mazumder L., Vanden Eynde J. J., Mayence A., Donkor I. O. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007, Vol. 30, pp.555-561.
28. Branowska D., Farahat A. A., Kumar A., Wenzler T., Brun R., Liu Y., Wilson W. D., Boykin D. W. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol. 18, pp.3551-3558.
29. Paine M. F., Wang M. Z., Generaux C. N., Boykin D. W., Wilson W. D., De Koning H. P., Olson C. A., Pohlig G., Burri C., Brun R., Murilla G. A., Thuita J. K., Barrett M. P., Tidwell R. R. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2010, Vol. 11, pp.876-883.
30. Bouhlef A., Curti C., Dumètre A., Laget M., Crozet M. D., Azas N., Vanelle P. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol. 18, pp.7310-7320.
31. Margout D., Gattacceca F., Moarboss G., Wein S., Tran van Ba C., Le Pape S., Berger O., Escalé R., Vial H. J., Bressolle F. M. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011, Vol. 42, pp.81-90.
32. PCT Int. Appl. WO 9723499 A1 19970703. *Prodrugs of thrombin inhibitors* / T. Antonsson, D. Gustafsson, K.-J. Hoffmann et al. Заявл.: 21.12.1995. Оубл.: 03.07.1997.
33. Gustafsson D., Elg M. *Thromb. Res.*, 2003, Vol. 109, pp.9-15.
34. Clement B., Lopian K. *Drug Metab. Dispos.*, 2003, Vol. 31, pp.645-651.
35. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.-H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. *Thromb. Haemost.*, 2010, Vol. 103, pp.1116-1127.
36. Eur. Pat. Appl. EP 2550966 A1 20130130. *Dabigatran-amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as pharmaceuticals* / B. Clement, J. Kotthaus, J. Kotthaus, D. Schade. Заявл.: 25.07.2011. Оубл.: 30.01.2013.
37. PCT Int. Appl. WO2013111163 A2 20130801. *Process for the preparation of dabigatran etexilate mesylate and polymorphs of intermediates thereof* / S. D. Dwivedi, R. C. Singh, J. M. Raval. Заявл.: 20.01.2012. Оубл.: 01.08.2013.
38. PCT Int. Appl. WO 2013013946 A1 20130131. *Dabigatran-amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as pharmaceuticals* / B. Clement, J. Kotthaus, J. Kotthaus, D. Schade. Заявл.: 25.07.2011. Оубл.: 31.01.2013.
39. Froriep D., Clement B., Bittner F., Mendel R. R., Reichmann D., Schmalix W., Havemeyer A. *Xenobiotica*, 2013, Vol. 43, pp.780-784.
40. Meyer J. E., Brocks C., Graefe H., Mala C., Thäns N., Bürgle M., Rempel A., Rotter N., Wollenberg B., Lang S. *Breast Care*, 2008, Vol. 3, pp.20-24.
41. PCT Int. Appl. WO 2004103984 A1 20041202. *Synthesis of hydroxyamidine and hydroxyguanidine amino acid or oligopeptide derivatives for use as urokinase plasminogen activator inhibitors for the treatment of cancer and its metastasis* / S. Sperl, M. Burgle, W. Schmalix, K. Wosikowski, B. Clement. Заявл.: 26.05.2003. Оубл.: 02.12.2004.
42. U.S. Pat. Appl. Publ. US 20060142305 A1 20060629. *Hydroxyamidine and hydroxyguanidine compounds as urokinase inhibitors* / S. Sperl, M. Burgle, W. Schmalix, K. Wosikowski, B. Clement. Заявл.: 26.05.2003. Оубл.: 29.06.2006.
43. Kotthaus J., Steinmetzer T., van de Locht A., Clement B. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, 2011, Vol. 26, pp.115-122.
44. Uchida M., Okazaki K., Mukaiyama H., Isawa H., Kobayashi H., Shiohara H., Muranaka H., Kai Y., Kikuchi N., Takeuchi H., Yokoyama K., Tsuji E., Ozawa T., Hoyano Y., Koizumi T., Misawa K., Hara K., Nakano S., Murakami Y., Okuno H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, Vol. 18, pp.4682-4687.
45. Kim C. U., Lew W., Williams M. A., Wu H., Zhang L., Chen X., Escarpe P. A., Mendel D. B., Laver W. G., Stevens R. C. *J. Med. Chem.*, 1998, Vol. 41, pp.2451-2460.

46. Abrecht S., Federspiel M. C., Estermann H., Fischer R., Karpf M., Mair H.-J., Oberhauser T., Rimmler G., Trussardi R., Zutter U. *Chimia*, 2007, Vol. 61, pp.93-99.
47. Karpf M., Trussardi R. *J. Org. Chem.*, 2001, Vol. 66, pp.2044-2051.
48. Federspiel M., Fischer R., Hennig M., Mair H.-J., Oberhauser T., Rimmler G., Albiez T., Bruhin J., Estermann H., Gandert C., Gockel V., Gotzo S., Hoffmann U., Huber G., Janatsch G., Lauper S., Rockel-Stabler O., Trussardi R., Zwahlen A. G. *Org. Process Res. Dev.*, 1999, Vol. 3, pp.266-274.
49. Rohloff J. C., Kent K. M., Postich M. J., Becker M. W., Chapman H. H., Kelly D. E., Lew W., Louie M. S., McGee L. R., Prisbe E. J., Schultze L. M., Yu R. H., Zhang L. *J. Org. Chem.*, 1998, Vol. 63, pp.4545-4550.
50. Schade D., Kotthaus J., Riebling L., Kotthaus J., Mueller-Fielitz H., Raasch W., Koch O., Seidel N., Schmidtke M., Clement B. J. *Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, pp.759-769.
51. Bauch E., Reichmann D., Mendel R.-R., Bittner F., Manke A.-M., Kurz P., Girreser U., Havemeyer A., Clement B. *ChemMedChem*, 2015, Vol. 10, pp.360-367.
52. Schwarz L., Girreser U., Clement B. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, Vol. 9, pp.1961-1975.
53. Ouattara M., Wein S., Calas M., Hoang Y. V., Vial H., Escalé R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Vol. 17, pp.593-596.
54. Kode N. R., Vanden Eynde J. J., Mayence A., Wang G., Huang T. L. *Molecules*, 2013, Vol. 18, pp.11250-11263.
55. Kitamura S., Fukushi I., Miyawaki T., Kawamura M., Terashita E., Naka T. *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, Vol.49, pp.268-277.

Надійшла до редакції 22.01.2016 р.