

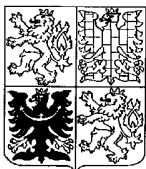
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 1932

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.12.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.12.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/205498**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/28537**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/33844**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 239/24

A 61 K 31/495

A 61 P 7/02

(71) Přihlašovatel:

BERLEX LATORATORIES, INC., Richmond, CA,
US;

(72) Původce:

Davey David D., El Sobrante, CA, US;
Phillips Gary B., Pleasant Hill, CA, US;

(74) Zástupce:

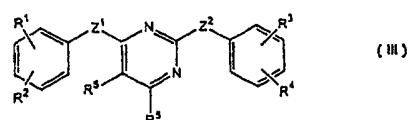
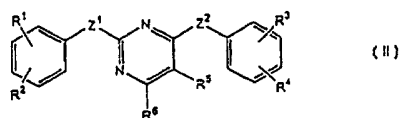
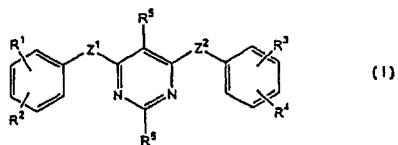
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Aryl- a heterocyklyl-substituované pyrimidinové
deriváty jako antikoagulanty**

(57) Anotace:

Aryl- a heterocyklyl-substituované pyrimidinové deriváty obecného vzorce I, II a III, kde Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají specifický význam. Použití těchto sloučenin pro výrobu léčiva s antikoagulačními účinky.



Aryl- a heterocyklyl-substituované pyrimidinové deriváty jako antikoagulanty

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká aryl- a heterocyklyl-substituovaných pyrimidinových derivátů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, které inhibují enzym, faktor Xa, a které jsou z tohoto důvodu vhodné jako antikoagulanty. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků obsahujících tyto deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, a dále způsobu jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Faktor Xa je člen ze skupiny enzymů serinových proteáz podobných trypsinu. Vazba faktorů Xa a Va systémem „jeden na jeden“ s vápníkovými ionty a fosfolipidem tvoří protrombinázový komplex, který přeměňuje protrombin na trombin. Tento trombin zase přeměňuje fibrinogen na fibrin, který zpolymerizuje za vzniku nerozpustného fibrinu.

V tomto systému koagulační kaskády je protitrombinázový komplex konvergentním bodem vnitřního (povrchově aktivovaného) a vnějšího (faktor tkáňového poškození cévy) systému, resp. cesty, viz *Biochemistry* (1991), Vol. 30, str. 10363; a *Cell* (1988), Vol. 53, str. 505-518. Tento model koagulační kaskády byl dále zpřesněn objevem způsobu působení inhibitoru cesty tkáňového faktoru (TFPI, tissue factor pathway inhibitor), viz *Seminars in Hematology* (1992), Vol. 29, str. 159-161. Tento TFPI představuje cirkulační multi-doménový inhibitor serinové proteázy s třemi doménami Kunitzova typu, který konkuruje faktoru Va v působení na volný faktor Xa. Po svém vzniku se tento binární komplex faktoru Xa a TFPI stává potenciálním inhibitorem faktoru VIIa a komplexu tkáňového faktoru.

Faktor Xa může být aktivován dvěma zcela odlišnými komplexy, komplexem tkáňového faktoru a faktoru VIIa na dráze prasknutí („Xa burst“) a komplexem faktoru IXa a faktoru VIIIa (TENáza) na udržovací dráze („sustained Xa“) v uvedené koagulační kaskádě. Po poškození cévy se dráha „Xa burst“ aktivuje prostřednictvím tkáňového faktoru (TF). Zintenzivňující se působení koagulační kaskády nastává v důsledku zvýšené produkce faktoru Xa prostřednictvím udržovací dráhy („sustained Xa“). Zeslabující se působení koagulační kaskády nastává v důsledku tvorby komplexu faktoru Xa-TFPI, který nejenom odstraňuje faktor Xa ale rovněž inhibuje dále tvorbu prostřednictvím dráhy prasknutí („Xa burst“).

Z výše uvedeného vyplývá, že zde existuje přirozená regulace koagulační kaskády faktorem Xa.

Základní výhodou inhibičního faktoru Xa oproti trombinu při zabraňování koagulaci je ohnisková (neboli centrální) role tohoto faktoru Xa oproti trombinu, který má více funkcí. Trombin nejenom katalyzuje konverzi fibrinogenu na fibrin, faktoru VIII na faktor VIIa, faktoru V na faktor Va a faktoru XI na faktor XIa, ale rovněž aktivuje destičky, představuje monocytový chemotaktický faktor a mitogen pro lymfocyty a buňky hladkého svalstva. Trombin aktivuje protein C, *in vivo* antikoagulační inaktivátor faktorů Va a VIIa, při vázání na trombodulin. Při cirkulování je trombin rychle inaktivován antitrombinem III (ATIII) a heparinovým kofaktorem II (HCII) při reakci, která je katalyzována heparinem nebo jinými glykosaminoglykany odvozenými od proteoglykanu, přičemž trombin je v tkáních inaktivován proteázovým nexinem. Trombin projevuje svoje vícenásobné celulární aktivační funkce prostřednictvím zcela unikátního trombinového receptoru „omezovacího ligandu“, viz. publikace *Cell* (1991), Vol. 64, str. 1057, který vyžaduje stejné aniontové vazebné místo a aktivní místo používané pro fibrinogenovou vazbu a štěpení, a v důsledku trombodulinové vazby a aktivace proteinem C. Vzhledem k výše uvedeným je zřejmé, že navázání trombinu konkurují rozmanité odlišné skupiny *in vivo* molekulových cílových míst, takže následné proteolytické následky mají velice různé fyziologické konsekvence, což závisí na tom, jaký typ buňky a receptor, modulátor, substrát nebo inhibitor váže trombin.

Publikované údaje, týkající se proteinů antistatinu a antikoagulačního peptidu klíštěte (TAP) ukazují, že inhibitory faktoru Xa jsou účinnými antikoagulanty, viz publikace *Thrombosis and Haemostasis* (1992), Vol. 67, str. 371-376; a *Science* (1990), Vol. 248, str. 593-596.

Aktivní místo faktoru Xa je možno blokovat buď inhibitorem působícím mechanizovaným způsobem nebo inhibitorem s pevnou vazbou (inhibitor s pevnou vazbou se odlišuje od inhibitoru působícího mechanizovaným způsobem tím, že se u něj nevyskytuje kovalentní vazba mezi enzymem a inhibitorem). Z dosavadního stavu techniky jsou známy dva typy inhibitorů působící mechanizovaným způsobem, a sice reversibilní a iversibilní, které se navzájem od sebe liší snadností hydrolyzy vazby enzym - inhibitor, viz. publikace *Thrombosis Res.* (1992), Vol. 67, str. 221-231; a *Trends Pharmacol. Sci.* (1987), Vol. 8, str. 303-307). Jako příklady inhibitorů s pevnou vazbou je možné uvést řadu guanidinových sloučenin, viz. publikace *Thrombosis Res.* (1980), Vol. 19, str. 339-349. Deriváty arylsulfonfyl-arginin-piperidin-karboxylové kyseliny jsou rovněž známy jako inhibitory trombinu s pevnou vazbou, viz. publikace *Biochem.* (1984), Vol. 23, str. 85-90 a rovněž tak i

řada sloučenin obsahujících arylamidinovou část, včetně 3-amidinofenylarylových derivátů, viz. publikace *Thrombosis Res.* (1983), Vol. 29, str. 635-642, a bis(amidino)benzylcykloketonů, viz publikace *Thrombosis Res.* (1980), díl 17, str. 545-548. Terapeutické využití těchto sloučenin je ovšem omezeno jejich slabou selektivitou na faktor Xa.

Pokud se týče publikací podle dosavadního stavu techniky zabývajících se touto tematikou, potom ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 0 540 051 (autor Nagahara a kol.) se popisují aromatické amidinové deriváty, o kterých se zde uvádí, že jsou schopné vyvozovat silný anti-koagulační účinek prostřednictvím reversibilní inhibice faktoru Xa.

Syntéza α, α' -bis(amidinobenzyliden)cykloalkanonů a α, α' -bis(amidinobenzyl)cykloalkanonů je popsána v publikaci *Pharmazie* (1977), Vol. 32, č. 3, str. 141-145. O těchto sloučeninách se uvádí, že představují inhibitory serinové proteázy.

V patentu spojených států amerických č. 5 451 700 (Morrissey a kol.) se popisují amidinové sloučeniny. O těchto sloučeninách se uvádí, že jsou selektivní antagonisty receptoru LTB₄.

V patentu Spojených států amerických č. 5 612 363 (autor Mohan a kol.) se popisují N,N-di(aryl)cyklické močovinné deriváty. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že představují inhibitory faktoru Xa, a z tohoto důvodu jsou vhodné jako antikoagulanty (protisrážecí činidla).

V patentu Spojených států amerických č. 5 633 381 (autor Dallas a kol.) se popisují (Z,Z), (Z,E) a (E,Z) izomery substituovaných bis(fenylmetylen)cykloketonů. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že představují inhibitory faktoru Xa, a z tohoto důvodu jsou vhodné jako antikoagulanty (protisrážecí činidla).

V PCT mezinárodní publikované patentové přihlášce WO/96/28427 (autor Buckman a kol.) se popisují benzamidinové deriváty. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že představují inhibitory faktoru Xa, a z tohoto důvodu jsou vhodné jako antikoagulanty (protisrážecí činidla).

V PCT mezinárodní publikované patentové přihlášce WO/97/21437 (autor Arnaiz a kol.) se popisují naftyl-substituované benzimidazolové deriváty. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že představují inhibitory faktoru Xa, a z tohoto důvodu jsou vhodné jako antikoagulanty (protisrážecí činidla).

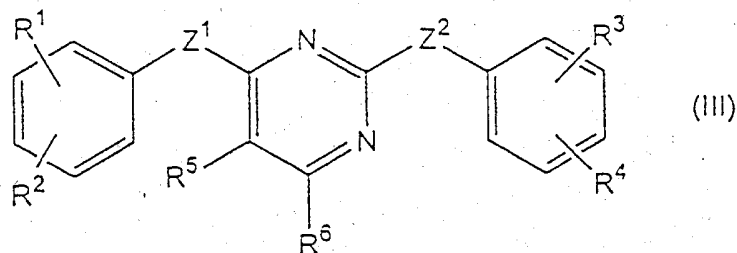
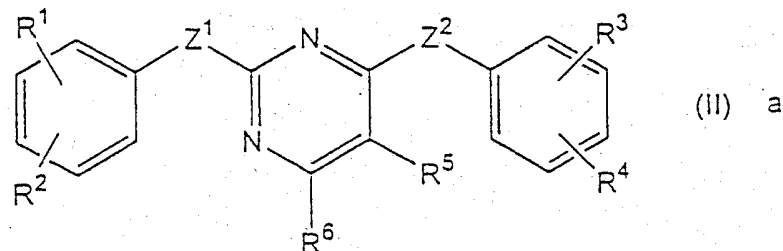
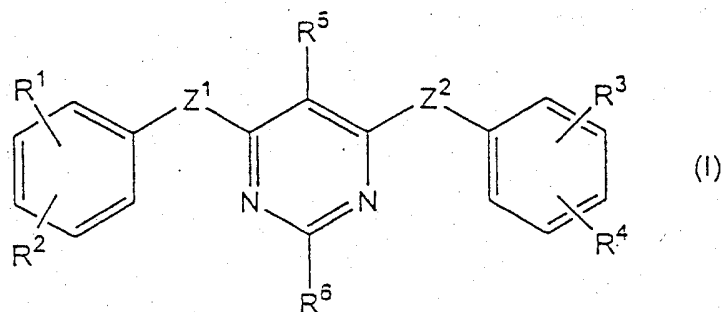
V PCT mezinárodní publikované patentové přihlášce WO/97/29067 (autor Kochanny a kol.) se popisují benzamidinové deriváty, které jsou substituované aminokyselinovými a hydroxykyselinovými deriváty. O těchto sloučeninách se uvádí, že představují inhibitory faktoru Xa, a z tohoto důvodu jsou vhodné jako antikoagulanty (protisrážecí činidla).

Výše uvedené odkazy, publikované patentové přihlášky a patenty Spojených států amerických zde slouží svým celým obsahem jako odkazové materiály.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí, které inhibují lidský faktor Xa, přičemž z tohoto důvodu jsou tyto sloučeniny použitelné jako farmakologická činidla pro léčení stavu nemocí, které jsou charakterizovány trombotickou aktivitou.

Podle jednoho z aspektů se předkládaný vynález týká sloučenin vybraných ze skupiny obsahující následující obecný vzorec:



kde:

Z^1 je $-O-$, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2);

Z^2 je $-O-$, $-N(R^7)-$, $-OCH_2-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2);

R^1 a R^4 jsou každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, nitroskupina,

$-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)C(O)R^7$ nebo $-N(H)S(O)_2R^9$;

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

$-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ nebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$;

R^3 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$,

$-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$,

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

každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou

skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo aralkylová skupina (kde aralkylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) a

každý R^{10} je nezávisle alkylenový nebo alkyldenový řetězec;

jako jednotlivý stereoizomer nebo jejich směs; nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje prostředky užitečné k léčbě lidí, s nemocným stavem charakterizovaným trombotickou aktivitou, kde prostředek obsahuje

terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu popsané shora nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný excipient.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob léčení lidí, s nemocným stavem charakterizovaným trombotickou aktivitou, kde způsob podání člověku v případě potřeby terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu popsané shora.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob léčení lidí, s nemocným stavem zmírněným inhibicí faktoru Xa, kde způsob zahrnuje podání v případě potřeby terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu popsané shora.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje inhibici lidského faktoru Xa *in vitro* podáním sloučeniny podle vynálezu.

V popise a v následujících nárocích, pokud není uvedeno jinak, mají následující výrazy tento význam:

„Alkylová skupina“ znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující pouze atomy uhlíku a atomy vodíku, neobsahující žádnou nenasycenou vazbu a mající jeden až šest atomů uhlíku a která je připojena ke zbytku molekuly jednoduchou vazbou. Jako příklady se uvádějí methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, 1-methylethylová skupina (izo-propylová skupina), n-butylová skupina, n-pentylová skupina, 1,1-dimethylethylová skupina (terc.butylová skupina) a podobně.

„Alkoxylová skupina“ znamená skupinu obecného vzorce $-OR_6$, kde R_6 je alkylová skupina, jak je definována shora. Jako příklady se uvádějí methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, 1-methylethoxyskupina (izo-propoxyskupina), n-butoxyskupina, n-pentoxyskupina, 1,1-dimethylethoxyskupina (terc.butoxyskupina) a podobně.

„Alkoxykarbonylová skupina“ znamená skupinu obecného vzorce $-C(O)OR_a$, kde R_a je alkylová skupina definovaná shora. Jako příklady se uvádějí methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, n-propoxykarbonylová skupina, 1-methylethoxykarbonylová skupina (izo-propoxykarbonylová skupina), n-butoxykarbonylová skupina, n-pentoxykarbonylová skupina, 1,1-dimethylethoxykarbonylová skupina (terc.butoxykarbonylová skupina), a podobně.

„Alkanol“ znamená sloučeninu obecného vzorce R_a-OH , kde R_a je alkylová skupina jak je definována shora, například methanol, ethanol, n-propanol, atd.

„Alkylenový řetězec“ znamená přímý nebo rozvětvený dvojmocný řetězec obsahující pouze atomy uhlíku a vodíku, neobsahující žádnou nenasycenou vazbu a který má jeden až

šest atomů uhlíku. Jako příklady se uvádějí methylenová skupina, ethylenová skupina, propylenová skupina, n-butylenová skupina a podobně.

„Alkylidenový řetězec“ znamená přímý nebo rozvětvený nenasycený dvojmocný řetězec obsahující pouze atomy uhlíku a vodíku, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a nenasycení je přítomné pouze jako dvojná vazba a kde dvojná vazba se může nacházet pouze mezi prvním atomem uhlíku řetězce a zbytkem molekuly. Jako příklady se uvádějí ethylidenová skupina, propylidenová skupina, n-butylydenová skupina a podobně.

„Arylová skupina“ znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu.

„Aralkylová skupina“ znamená skupinu vzorce $-R_aR_b$, kde R_a je alkylová skupina jak je definována shora, substituovaná skupinou R_b , arylovou skupinou, jak je definována shora, například benzylová skupina.

„Aralkoxyskupina“ znamená skupinu vzorce $-OR_c$, kde R_c je aralkylová skupina jak je definována shora, například benzyloxyskupina a podobně.

„Amidinoskupina“ znamená skupinu $-C(NH)NH_2$.

„Aminokarbonylová skupina“ znamená skupinu $-C(O)NH_2$.

„Dialkylaminoskupina“ znamená skupinu vzorce $-N(R_a)R_b$, kde každý R_a je nezávisle alkylová skupina jak je uvedeno shora. Jako příklady se uvádějí dimethylaminoskupina, methylethylaminoskupina, diethylaminoskupina, dipropylaminoskupina, ethylpropylaminoskupina a podobně.

„Dialkylaminokarbonylová skupina“ znamená skupinu vzorce $-C(O)N(R_a)R_b$, kde každý R_a je nezávisle alkylová skupina jak je definována shora. Jako příklady se uvádějí dimethylaminokarbonylová skupina, methylethylaminokarbonylová skupina, diethylaminokarbonylová skupina, dipropylaminokarbonylová skupina, ethylpropylaminokarbonylová skupina a podobně.

„Halogen“ znamená atom bromu, chloru, jodu nebo fluoru.

„Halogenalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu jak je definována shora, která je substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, jak jsou definovány shora. Jako příklady se uvádějí trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, trichlormethylová skupina, 2,2,2-trifluorethylová skupina, 1-fluormethyl-2-fluorethylová skupina, 3-brom-2-fluorpropylová skupina, 1-brommethyl-2-bromethylová skupina a podobně.

„Heterocyklylová skupina“ znamená stabilní, 3- až 15-členný cyklický zbytek, který obsahuje atomy uhlíku a jeden až 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje dusík, fosfor, kyslík a síru. Pro účely vynálezu není heterocyklylová skupina vázána k pyrimidinové části sloučenin obecného vzorce I, II a III přes heteroatom. Dále, pro účely

předkládaného vynálezu může být heterocyklická skupina monocyklická, bicyklická nebo tricyklická a může zahrnovat kondenzované nebo můstkové kruhové systémy a dusík, fosfor, uhlík nebo síra v heterocyklylové skupině může být případně oxidován do různých stupňů. Dále, dusíkový atom v heterocyklylové skupině může být případně kvarternizován; a heterocyklylová skupina může být částečně nebo plně nenasycená nebo aromatická. Jako příklady takových heterocyklylových skupin se uvádějí, nikoliv však s omezením, azetidinylová skupina, akridinylová skupina, benzodioxolylová skupina, benzodioxanylová skupina, benzofuranylová skupina, karbazolylová skupina, cinnolinylová skupina, dioxolanylová skupina, indolizinylová skupina, naftyridinylová skupina, perhydroazepinylová skupina, fenazinylová skupina, fenothiazinylová skupina, fenoxazinylová skupina, ftalazinylová skupina, pteridinylová skupina, purinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinolinylová skupina, izochinolinylová skupina, tetrazolylová skupina, tetrahydroizochinolinylová skupina, piperidinylová skupina, piperazinylová skupina, 2-oxopiperazinylová skupina, 2-oxopiperidinylová skupina, 2-oxopyrrolidinylová skupina, 2-oxazepinylová skupina, azepinylová skupina, pyrrolylová skupina, 4-piperidonylová skupina, pyrrolidinylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrazolidinylová skupina, imidazolylová skupina, imidazolinylová skupina, imidazolidinylová skupina, dihydropyridinylová skupina, tetrahydropyridinylová skupina, pyridinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, oxazolylová skupina, oxazolinylová skupina, oxazolidinylová skupina, triazolylová skupina, indanylová skupina, izoxazolylová skupina, izoxazolidinylová skupina, morfolinylová skupina, triazolylová skupina, thiazolinylová skupina, izothiazolinylová skupina, chinuklidinylová skupina, izothiazolidinylová skupina, indolylová skupina, izoindolylová skupina, indolinylová skupina, izoindolinylová skupina, oktahydroindolylová skupina, oktahydroizoindolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolinylová skupina, dekahydroizochinolinylová skupina, benzimidazolylová skupina, thiadiazolylová skupina, benzopyranylová skupina, benzothiazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, furylová skupina, tetrahydrofurylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, thienylová skupina, benzothiénylová skupina, thiamorfolinylová skupina, thiamorfolinylsulfoxidová skupina, thiamorfolinylsulfonová skupina, dioxafosfolanylová skupina a oxadiazolylová skupina.

„Heterocyklylalkylová skupina“ znamená skupinu vzorce $-R_a-R_d$, kde R_a je alkylová skupina jak je definována shora a R_d je heterocyklylová skupina jak je definována shora, například (4-methylpiperazin-1-yl)methylová skupina, (morfolin-4-yl)methylová skupina, 2-(oxazolin-2-yl)ethylová skupina a podobně.

„(1,2)-Imidazolylová skupina“ znamená imidazolylovou skupinu vázanou buď v poloze 1- nebo 2-.

„(1,2)-Imidazolinyllová skupina“ znamená 4,5-dihydroimidazolylovou skupinu vázanou buď v poloze 1- nebo 2-.

„Monoalkylaminoskupina“ znamená skupinu vzorce $-NHR_a$, kde R_a je alkylová skupina definovaná shora, například methylaminoskupina, ethylaminoskupina, propylaminoskupina a podobně.

„Monoalkylaminokarbonylová skupina“ znamená skupinu vzorce $-C(O)NHR_a$, kde R_a je alkylová skupina jak je definována shora, například methylaminokarbonylová skupina, ethylaminokarbonylová skupina, propylaminokarbonylová skupina a podobně.

„(1,2)-Tetrahydropyrimidinylová skupina“ znamená tetrahydropyrimidinylovou skupinu vázanou buď v poloze 1- nebo 2.

„Případný“ nebo „případně“ znamená, že následně popsána událost nebo okolnosti se mohou nebo nemusí vyskytovat a že popis zahrnuje postupy, kde k uvedené události nebo okolnosti došlo a příhody, kde k nim nedošlo. Například „případně substituovaná arylová skupina“ znamená arylovou skupinu, která může nebo nemusí být substituována a že popis zahrnuje jak substituované arylové skupiny, tak nesubstituované arylové skupiny.

„Farmaceuticky přijatelná sůl“ zahrnuje adiční soli jak s kyselinou, tak s bázi.

„Farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou“ znamená soli, které si zachovávají svoji účinnost a vlastnosti volných bází, které nejsou biologicky nežádoucí nebo jinak nevhodné, přičemž tyto látky se připraví za použití anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, a podobné jiné kyseliny a nebo za použití organických kyselin, jako je například kyselina octová, kyselina trifluorocetová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina skořicová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina salicylová a podobné další soli.

„Farmaceuticky přijatelná adiční sůl s bázi“ znamená soli, které si zachovávají svoji biologickou účinnost a vlastnosti volných kyselin, které nejsou biologicky nežádoucí nebo jinak nevhodné. Tyto soli se připraví přidáním anorganických bází nebo organických bází k volné kyselině. Mezi soli odvozené od anorganických solí se zahrnují, nikoliv však s omezením, sodné soli, draselné soli, lithné soli, amonné soli, vápenaté soli, hořečnaté soli, soli železa, zinku, mědi, hořčíku, hliníku a podobné další soli. Mezi výhodné anorganické soli

patří amonné soli, sodné soli, draselné soli, vápenaté soli a hořečnaté soli. Mezi soli odvozené od organických látek se zahrnují, nikoliv však s omezením, soli primárních, sekundárních a terciárních aminů, substituované aminy, včetně v přírodě se vyskytujících substituovaných aminů, soli s cyklickými aminy a bázičnými iontoměničnými pryskyřicemi, jako je například izopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, ethanolamin, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyklohexylamin, lysin, arginin, histidin, kofein, prokain, hydrabamin, cholin, betain, ethylendiamin, glukosamin, methylglukamin, theobromin, puriny, piperazin, piperidin, N-ethylpiperidin, polyaminové pryskyřice a podobně. Zvláště výhodné organické báze jsou izopropylamin, diethylamin, ethanolamin, trimethylamin, dicyklohexylamin, cholin a kofein.

„Terapeuticky účinné množství“ znamená množství sloučeniny podle vynálezu, které po podání lidskému jedinci potřebujícímu léčení, je dostatečné způsobit vyléčení, přičemž význam tohoto termínu bude diskutován dále, určitých stavů nemoci charakterizovaných trombotickou aktivitou. Toto množství, které představuje „terapeuticky účinné množství“ se mění v závislosti na dané konkrétní sloučenině, na stavu této nemoci a na její intenzitě a dále na věku léčeného lidského jedince, přičemž ovšem terapeuticky účinné množství může být stanoveno běžným rutinním způsobem odborníkem pracujícím v daném oboru na základě jeho vlastních zkušeností a znalostí, kterému jsou známy všechny skutečnosti uvedené v tomto popise.

Do rozsahu termínu „léčit“ nebo „léčení“, který je použit v popisu předkládaného vynálezu patří léčení stavu nemoci vyskytujícího se u lidského jedince, který je charakterizován trombotickou aktivitou, přičemž do rozsahu tohoto termínu náleží:

(i) prevenci stavu tak, aby se u tohoto lidského jedince nevyskytl, zejména v případech, kdy je tento lidský jedinec předem disponován k výskytu tohoto stavu nemoci, přičemž ovšem zatím u něj dosud nebyl tento stav nemoci diagnostikován, ani tímto stavem nemoci netrpěl;

(ii) inhibování stavu nemoci, to znamená zastavení jeho vývoje; nebo

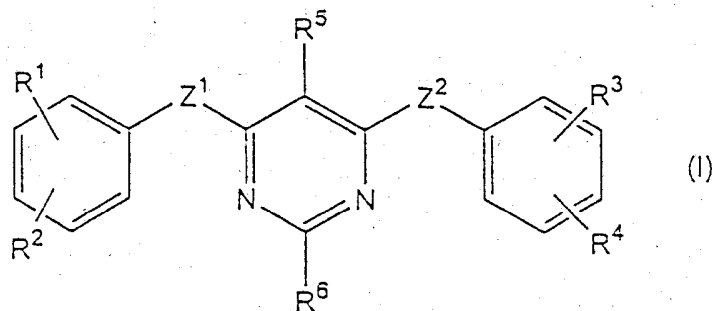
(iii) zmírnění tohoto stavu nemoci, to znamená dosažení regrese tohoto stavu nemoci.

Výtěžek každé z reakcí popisované v tomto popisu je vyjádřen jako procentuální hodnota teoretického výtěžku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou obsahovat asymetrické uhlíkové atomy, oxidované atomy síry nebo kvarternizované dusíkové atomy ve své struktuře. Tyto sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou z tohoto důvodu existovat jako jednotlivé stereoizomery,

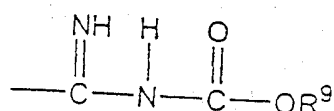
racemáty a jako směsi enantiomerů a diastereomerů. Tyto sloučeniny se také mohou vyskytovat ve formě geometrických izomerů. Všechny tyto jednotlivé stereoizomery, racemáty a jejich směsi a geometrické izomery náleží do rozsahu předkládaného vynálezu.

Nomenklatura použitá v popisu předkládaného vynálezu je v zásadě modifikovaná forma IUPAC systému, přičemž podle této nomenklatury jsou sloučeniny podle vynálezu označovány jako pyrimidinové deriváty nebo benzamidiny. Například sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I



kde Z^1 a Z^2 jsou oba -O-, R^1 je hydroxyskupina, R^2 je amidinoskupina, R^3 dimethylaminokarbonylová skupina, R^4 je atom vodíku, R^5 je atom vodíku a R^6 je 4-methylfenylová skupina je pojmenován 4-hydroxy-3-[[6-(3-(dimethylaminokarbonyl)fenoxy)-2-(4-methylfenyl)pyrimidin-4-yl]oxy]benzamidin.

Pro účely předkládaného vynálezu jsou závorky použity k označení substituentů hlavního atomu. Například $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$ označuje zbytek vzorce



Použitelnost a podávání

A. Použitelnost

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu představují inhibitory serinproteázy, faktoru Xa, a vzhledem k výše uvedenému jsou vhodné pro léčení stavů nemocí charakterizovaných trombotickou aktivitou založenou na roli faktoru Xa v koagulační kaskádě (viz dosavadní stav techniky uváděný shora). Primární indikací pro tyto sloučeniny je profylaxe dlouhodobého nebezpečí následující po infarktu myokardu. Dalšími indikacemi

jsou profylaxe hluboké trombózy žil (DVT) po ortopedickém chirurgickém zákroku nebo profylaxe vybraných pacientů po přechodném ischemickém záchvatu. Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být rovněž vhodné pro indikování takových stavů, při kterých se v současné době používá kumarin, jako například DVT nebo jiné typy chirurgických zákroků, jako je štěp při bypassu koronární artérie a perkutánní transluminální koronární angioplastika. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou rovněž vhodné pro léčení trombotických komplikací spojených s akutní promyelocytickou leukémií, diabetes, mnohotný myelom, diseminovaná intravaskulární koagulace spojená se septickým šokem, infekce spojená s purpura fulminans, respirační syndrom u dospělých (ARDS), nestabilní angína, a trombotické komplikace spojené s aortálními chlopněmi nebo vaskulární protézou. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou rovněž vhodné pro profylaxi trombotických onemocnění, zejména u pacientů, u kterých se projevuje vyšší riziko výskytu těchto nemocí.

Kromě toho jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné jako diagnostická reakční činidla používaná *in vitro* a *in vivo* pro selektivní inhibování faktoru Xa, aniž by došlo zároveň k inhibování jiných komponent v koagulační kaskádě.

B. Testování

Primárními biotesty, které se používají k demonstrování inhibičního účinku sloučenin podle předkládaného vynálezu na faktor Xa, jsou jednoduché chromogenní testy, zahrnující použití pouze serinové proteázy, testované sloučeniny podle předkládaného vynálezu, substrát a pufr (viz. například publikace *Thrombosis Res.* (1979), Vol. 16, str. 245-254). Například je možno uvést, že k provedení primárního biotestu je možné použít čtyři tkáňové serinové proteázy lidského jedince, a sice volný faktor Xa, protrombinázu, trombin (IIa) a tkáňový plasminogenový aktivátor (tPA). Test na tPA byl s úspěchem použit před demonstrací nežádoucích vedlejších účinků inhibováním fibrinolytického procesu (viz. například publikace *J. Med. Chem.* (1993), Vol. 36, str. 314-319).

Podle dalšího testu vhodného k demonstrování vhodnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu k inhibování faktoru Xa se testuje účinnost těchto sloučenin vůči faktoru Xa v citrátové plazmě. Například je možné uvést, že antikoagulační účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu je možno testovat za použití buďto protrombinového časového intervalu (PT) nebo aktivovaného částečného tromboplastinového časového intervalu (aPTT), zatímco selektivita těchto sloučenin se zkouší testem na trombinovou srážlivost (TCT test). Korelace hodnot K_i získaných při provádění primárního enzymového

testu s hodnotami K_i pro volný faktor X_a v citrátové plazmě, se vyhodnotí v porovnání se sloučeninami, které vzájemně reagují s jinými složkami plazmy nebo jsou inaktivovány jinými složkami plazmy. Korelace hodnot K_i s prodlouženými hodnotami PT představuje nezbytnou *in vitro* demonstraci v tom smyslu, že účinnost dosahovaná při provádění testu na inhibování volného faktoru X_a se převede na účinnost dosahovanou při provádění klinických testů na koagulaci. Kromě toho je třeba uvést, že prodloužení PT v citrátové plazmě může být použito jako měřítko trvání účinku v následně prováděných farmakodynamických studiích.

Další informace týkající se testů na demonstrování aktivity sloučenin podle předkládaného vynálezu je možno nalézt v publikacích R. Lottenberg a kol., *Methods in Enzymology* (1981), Vol. 80, str. 341-361, a H. Ohno a kol., *Thrombosis Research* (1980), Vol. 19, str. 579-588.

C. Všeobecné metody podávání

Podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí v čisté formě nebo v jiné vhodné formě odpovídající farmaceutickému prostředku je možno provést jakýmkoliv libovolným způsobem, který se běžně používá podle dosavadního stavu techniky k podávání látek nebo činidel sloužících obdobnému účelu. Vzhledem k výše uvedenému je možno uvést, že toto podávání je možno například provést perorálním způsobem, nazálním způsobem, parenterálním způsobem, místní (lokální) aplikací, transdermálně nebo rektálně, přičemž tyto látky mohou být ve formě pevné, polopevné, ve formě lyofilizovaného prášku nebo v kapalné dávkové formě, jako jsou například tablety, čípky, pilulky, měkké elastické nebo tvrdé želatinové kapsle, prášky, roztoky, suspenze nebo aerosoly, nebo podobné jiné formy, ve výhodném provedení se tyto látky podávají v jednotkové dávkové formě pro podávání nebo přesné dávkování. Tyto farmaceutické prostředky obsahují běžnou farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku nebo excipient a sloučeninu podle předmětného vynálezu, jako účinnou složku těchto prostředků, a kromě toho mohou tyto prostředky obsahovat další jiné medicínské prostředky, farmaceutická činidla, nosičové látky, adjuvanty a podobné další látky.

Všeobecně je možno uvést, že v závislosti na uvažovaném způsobu podávání, mohou tyto farmaceuticky přijatelné prostředky obsahovat asi 1 % hmotnostní až 99 % hmotnostních sloučeniny (nebo sloučenin) podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, a 99 % hmotnostních až 1 % hmotnostní vhodného farmaceutického excipientu. Ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu tento

prostředek obsahuje asi 5 % hmotnostních až 75 % hmotnostních sloučeniny (nebo sloučenin) podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, přičemž zbytek tvoří vhodné farmaceutické excipienty.

Ve výhodném provedení podle vynálezu se používá orálního podávání, přičemž se použije běžného dávkového režimu, který se upraví podle stupně intenzity stavu, který se má léčit. V případě tohoto orálního podávání se farmaceuticky přijatelné prostředky obsahující sloučeninu (nebo sloučeniny) podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin připraví tak, že se vpraví do libovolného, běžně používaného excipientu, jako je například manitol, laktóza, škrob, předem želatinovaný škrob, stearát hořečnatý, sodná sůl sacharinu, mastek, ethercelulózové deriváty, glukóza, želatina, sacharóza, citronan, propylgalát a podobné jiné látky. Tyto prostředky mohou mít formu roztoků, suspenzí, tablet, pilulek, kapslí, prášků, formulací se zpožděným uvolňováním a podobně.

Ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu mají tyto prostředky formu kapslí, kaplet nebo tablet a z tohoto důvodu rovněž obsahují ředidlo, jako je například laktóza, sacharóza, hydrogenfosforečnan vápenatý a podobné jiné látky, dále dezintegrační činidla, jako je například sodná sůl kroskarmelózy nebo její deriváty, dále mazivo, jako je například stearát sodný a podobné jiné látky a pojivo, jako je například škrob, akáciová pryskyřice, polyvinylpyrrolidon, želatina, ethercelulózové deriváty a podobně.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být také formulovány do formy čípků, přičemž v těchto případech se používá asi 0,5 % až asi 50 % hmotnostních účinné složky vpravené do nosičového materiálu, který se pomalu v těle rozpouští, jako jsou například polyoxyethylenglykoly a polyethylenglykoly (PEG), jako je PEG 1000 (96 %) a PEG 4000 (4 %).

Kapalné farmaceuticky podávatelné prostředky mohou být například připraveny rozpuštěním, dispergováním, atd. sloučeniny (nebo sloučenin) podle předkládaného vynálezu (v množství asi 0,5 % hmotnostních až asi 20 % hmotnostních) nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin nebo případných dalších farmaceutických adjuvantů v nosičové látce, jako je například voda, slaný roztok, vodný roztok dextrózy, glycerol, ethanol a podobné další látky, čímž se získá roztok nebo suspenze.

V případě potřeby mohou farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu rovněž obsahovat malá množství pomocných látek, jako jsou například smáčecí nebo emulgační prostředky, činidla pro tlumení pH, antioxidanty a podobné další látky, přičemž

těmito látkami mohou být například kyselina citronová, sorbitanmonolaurát, triethanolaminoleát, butylovaný hydroxytoluen a podobně.

Konkrétní metody přípravy těchto dávkových forem jsou z dosavadního stavu techniky běžně známé nebo jsou tyto metody pro odborníky pracující v daném oboru zjevné, přičemž v tomto směru je možné uvést publikaci *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18. vyd. (Mack Publishing Company, Easton, Pensylvánie, 1980). Tyto prostředky určené k podávání obsahují v každém případě terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny k léčení stavu nemoci, jehož zmírnění je dosahováno inhibováním faktoru Xa ve shodě s poznatky uvedenými v popisu předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli se podávají v terapeuticky účinném množství, které závisí na řadě faktorů, včetně účinnosti použitých specifických sloučenin, metabolické stability a délky trvání účinků této sloučeniny, na stáří pacienta, na jeho tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, na jeho způsobu stravování, na způsobu a časovém intervalu podávání účinné látky, na intervalech vyměšování, na kombinaci aplikovaných léčiv, na intenzitě konkrétního stavu nemoci a na hostiteli, který prodělává tuto terapii. Všeobecně je možno uvést, že terapeuticky přijatelná denní dávka se pohybuje v rozmezí od asi od 0,14 mg do asi 14,3 mg sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny na kilogram tělesné hmotnosti za den, ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu je toto množství od asi 0,7 mg do asi 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den a podle nejvýhodnějšího provedení je toto množství od asi 1,4 mg do asi 7,2 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den. Například je možno uvést, že v případě podávání sloučenin u osoby o hmotnosti 70 kg se dávkové rozmezí pohybuje v rozmezí od asi 10 mg do asi 1,0 g sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny za den, ve výhodném provedení podle vynálezu se toto aplikované dávkové množství pohybuje v rozmezí od asi 50 mg do asi 700 mg za den, podle nejvýhodnějšího provedení je toto množství od asi 100 mg do asi 500 mg za den.

Ze sloučenin podle vynálezu, jak jsou uvedeny v podstatě vynálezu jsou výhodné sloučeniny vybrané ze skupiny, kde Z^1 je $-O-$, $-CH_2O-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2); Z^2 je $-O-$, $-OCH_2-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2); R^1 a R^4 jsou každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina nebo OR^7 ; R^2 je $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ nebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$; R^3 je ureidoskupina, guanidinoskupina, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$,

(1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou); každý R^5 je nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina nebo halogenalkylová skupina; každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo

aralkylová skupina (kde aryllová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

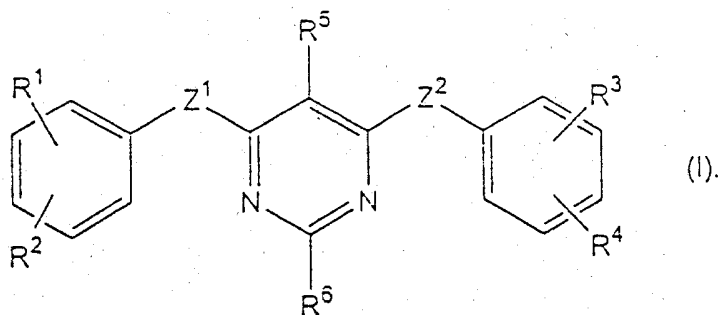
každý R^9 je alkylová skupina, aryllová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (kde aryllová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z této skupiny sloučenin je výhodná podskupina sloučenin, kde Z^1 je -O-; Z^2 -O-; R^1 je atom vodíku nebo -OR⁷; R^2 je -C(NH)NH₂; R^3 je (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou); R^4 je atom vodíku; každý R^5 je atom vodíku nebo atom halogenu; každý R^6 je aryllová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde aryllová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou

skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) a každý R^7 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina.

Z této podskupiny sloučenin je výhodná třída sloučenin, kde Z^1 je $-O-$; Z^2 $-O-$; R^1 je $-OR^7$; R^2 je $-C(NH)NH_2$; R^3 je (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná methylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (případně substituovaná methylovou skupinou); R^4 je atom vodíku; každý R^5 je atom vodíku; každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina.

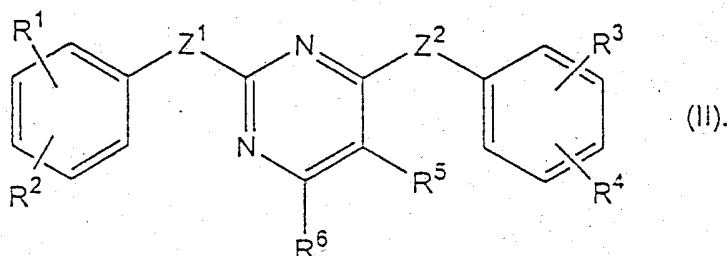
Z této třídy sloučenin je výhodná podtřída sloučenin, kde sloučenina je vybrána z obecného vzorce I:



Z této podtřídy sloučenin jsou výhodné ty sloučeniny, kde R^1 je hydroxyskupina; R^3 je 1-methylimidazolin-2-yllová skupina; a R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z těchto výhodných sloučenin je výhodnější sloučenina 4-hydroxy-3-[[6-(3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy)-2-(fenyl)pyrimidin-4-yl]oxy]benzamidin.

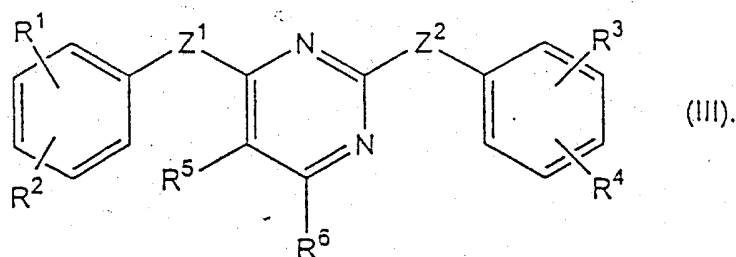
Ze třídy sloučenin popsaných shora je výhodná další třída sloučenin, vybraná ze sloučenin obecného vzorce II:



Z této podtřídy sloučenin jsou výhodné ty sloučeniny, kde R^1 je hydroxyskupina; R^3 je 1-methylimidazolin-2-yllová skupina; a R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z těchto výhodných sloučenin je výhodnější sloučenina 4-hydroxy-3-[[4-(3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy)-6-(fenyl)pyrimidin-2-yl]oxy]benzamidin.

Ze třídy sloučenin popsaných shora je dále výhodná podtřída sloučenin, vybraná ze sloučenin obecného vzorce III:



Z této podtřídy sloučení jsou výhodné ty sloučeniny, kde R^1 je hydroxyskupina, R^3 je 1-methylimidazolin-2-yllová skupina; a R^6 je aryllová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z těchto výhodných sloučení je výhodnější sloučenina 4-hydroxy-3-[[2-(3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy)-6-(fenyl)pyrimidin-4-yl]oxy]benzamidin.

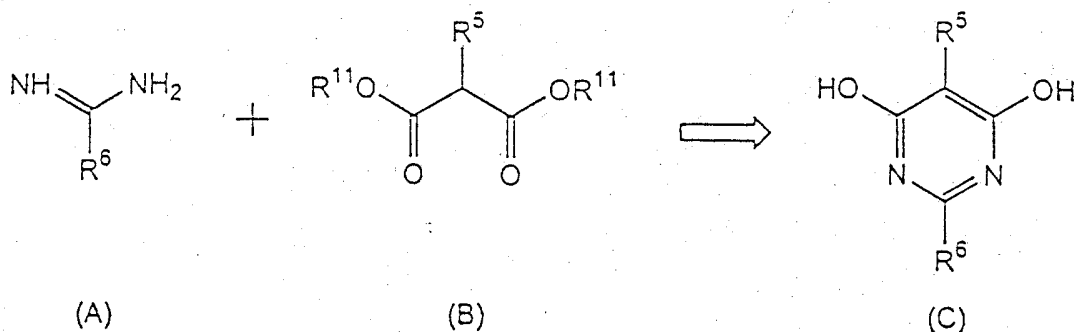
Příprava sloučení podle vynálezu

Následující popis přípravy sloučení podle vynálezu se týká přípravy sloučení podle vynálezu, kde Z^1 a Z^2 jsou v obou případech -O- a R^2 je $-C(NH)NH_2$. Je třeba však vzít v úvahu, že podobné syntetické způsoby se mohou použít k přípravě sloučení obecného vzorce I, II a III. Je také třeba vzít v úvahu, že následující popis, kombinace substituentů a/nebo proměnných (R^7 a R^8) na zobrazených vzorcích jsou přípustné pouze tehdy, pokud takové kombinace vedou ke stabilním sloučeninám.

Příprava sloučení obecného vzorce C:

Sloučeniny obecného vzorce C jsou meziproducty v přípravě sloučení podle vynálezu a připraví se jak je popsáno dále v reakčním schématu 1, kde R^5 a R^6 jsou popsány shora v podstatě vynálezu a R^{11} znamená alkylovou nebo aralkylovou skupinu:

Reakční schéma 1



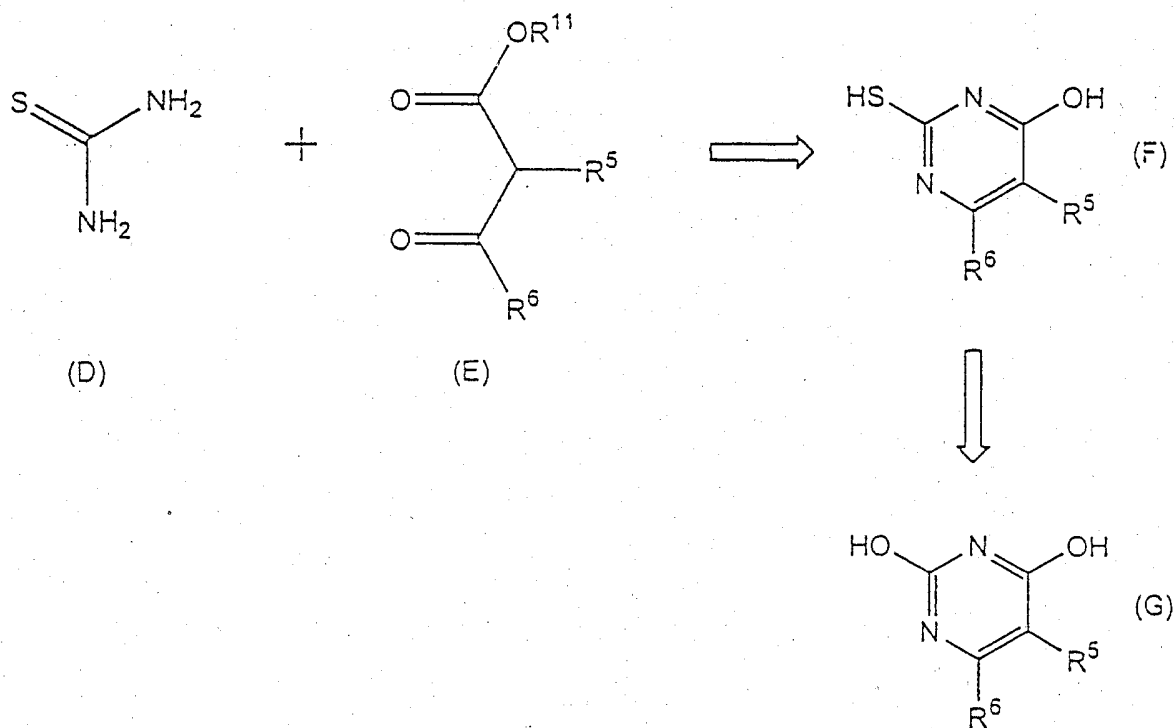
Sloučeniny obecného vzorce A a B jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit podle metod známých odborníkovi.

Obecně, sloučeniny obecného vzorce C se připraví nejprve působením alkanolu, výhodně ethanolu na molární přebytečné množství alkalického kovu, výhodně sodíku. Jakmile se kov úplně rozpustí, k roztoku se při teplotě okolí přidá sloučenina obecného vzorce A a sloučenina obecného vzorce B v ekvimolárním množství. Vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 4 až 6 hodin, výhodně po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a k reakční směsi se přidá silná kyselina, výhodně kyselina chlorovodíková a vytvoří se sraženina, která se sebere a suší a získá se sloučenina obecného vzorce C.

Příprava sloučenin obecného vzorce G:

Sloučeniny obecného vzorce G jsou meziproducty v přípravě sloučenin podle vynálezu a připraví se jak je popsáno dále v reakčním schématu 2, kde R^5 a R^6 jsou popsány shora v podstatě vynálezu a R^{11} znamená alkylovou nebo aralkylovou skupinu:

Reakční schéma 2



Sloučeniny obecného vzorce D a E jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit podle metod známých odborníkovi.

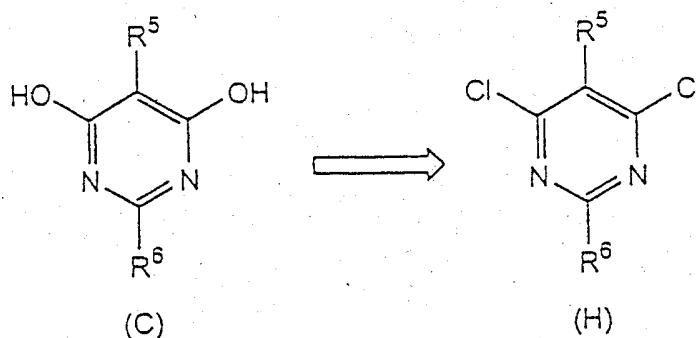
Obecně, sloučeniny obecného vzorce G se připraví nejprve působením alkanolu, výhodně ethanolu na molární přebytečné množství alkalického kovu, výhodně sodíku.

Jakmile se kov úplně rozpustí, k roztoku se přidá sloučenina obecného vzorce D a sloučenina obecného vzorce E v ekvimolárním množství. Vzniklá směs se zahřívá po dobu 8 až 16 hodin, výhodně po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí ve vodě a k roztoku se přidá silná kyselina, výhodně kyselina chlorovodíková a vytvoří se sraženina, která se sebere a suší a získá se sloučenina obecného vzorce G.

Příprava sloučenin obecného vzorce H:

Sloučeniny obecného vzorce H jsou meziproducty v přípravě sloučenin podle vynálezu a připraví se jak je popsáno dále v reakčním schématu 3, kde R^5 a R^6 jsou popsány shora v podstatě vynálezu:

Reakční schéma 3



Sloučeniny obecného vzorce C se připraví metodami, popsány v předkládaném vynálezu.

Obecně, sloučeniny obecného vzorce H se připraví tak, že se na sloučeninu obecného vzorce C působí mírným přebytkem chloračního činidla, výhodně oxychloridu fosforečného, v přítomnosti báze, jako je N,N-diethylanilin. Vzniklá reakční směs se zahřívá při zpětném toku okolo 2 až 4 hodin, výhodně okolo 3 hodin a poté se přidá k roztoku led a vytvořená sraženina se sebere a suší a získá se sloučenina obecného vzorce H.

Podobným způsobem se mohou chlorovat sloučeniny obecného vzorce G za vzniku dichlorovaných sloučenin.

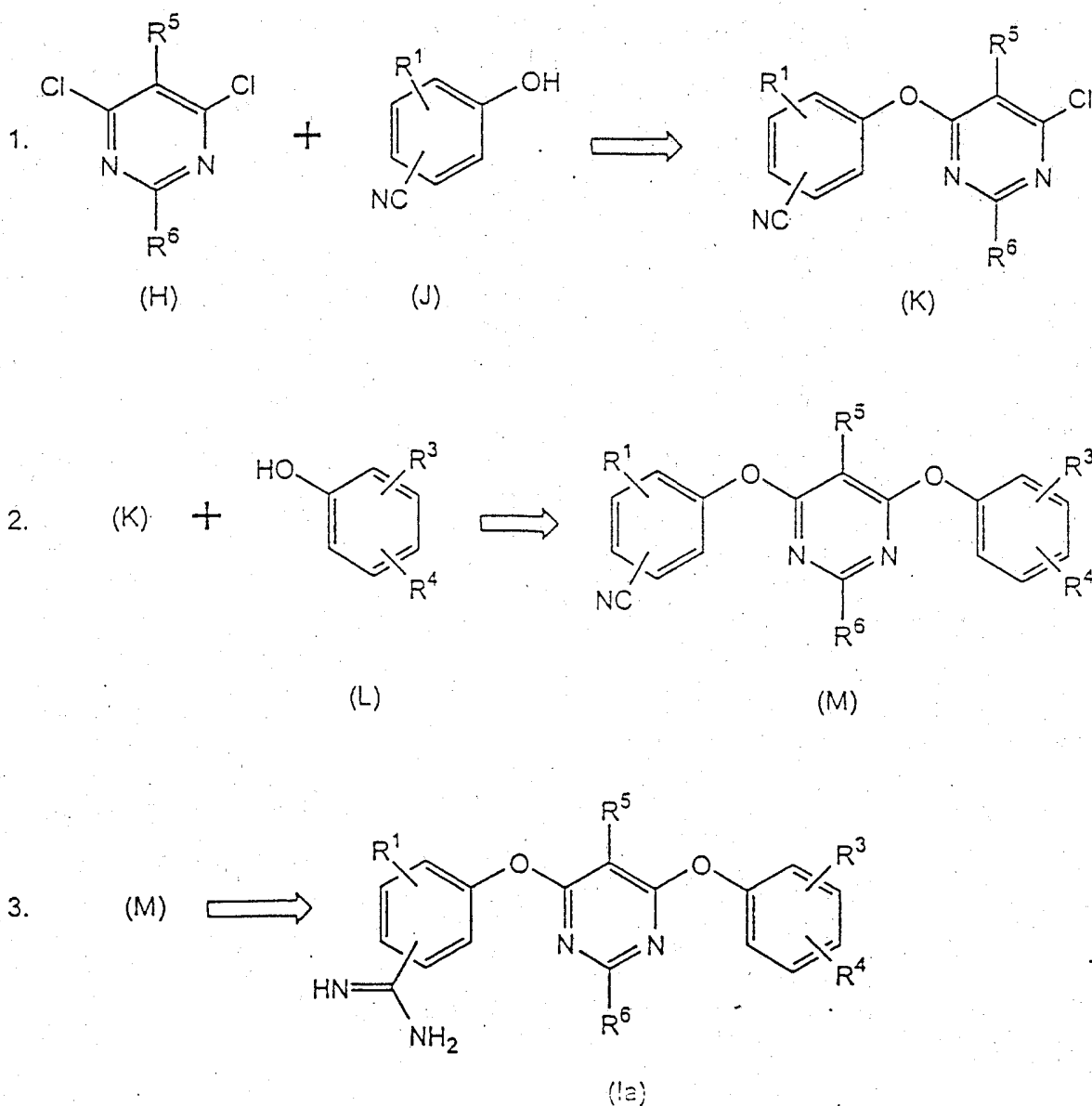
Příprava sloučenin obecného vzorce Ia

Sloučeniny obecného vzorce Ia jsou sloučeninami podle vynálezu, vybrané z obecného vzorce I a připraví se jak je ilustrováno v reakčním schématu 4, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají

význam uvedený v podstatě vynálezu. Před stupněm 1 se sloučeniny obecného vzorce H, obecného vzorce J a obecného vzorce L, kde substituenty R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahují další reaktivní hydroxyskupiny nebo aminoskupiny mohou zpracovat vhodnou skupinou chránící kyslík nebo dusík, podle metod známých odborníkům, jak jsou metody popsány v Greene, T. W., *Protective groups in Organic Synthesis* (1981), John Wiley and Sons, New York, New York. U takových chráněných substituentů budou potom odstraněny chránící skupiny během reakčních podmínek stupně 3 za vzniku žádaných substituentů R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 .

Alternativně, sloučeniny obecného vzorce H, obecného vzorce J a obecného vzorce L mohou již být přítomné v kyslík- nebo dusík-chráněné formě a mohou být u nich odstraněny ochranné skupiny způsoby, které jsou odborníkovi známé, jako výsledek reakčního stupně 3 a stanou se nechráněné za vzniku žádaného substituentu.

Reakční schéma 4



Sloučeniny obecného vzorce H se připraví způsoby, které jsou popsané v předkládaném vynálezu. Sloučeniny obecného vzorce J a obecného vzorce L jsou komerčně dostupné nebo se připraví způsoby, které jsou odborníkovi známé.

Obecně, sloučeniny obecného vzorce Ia se připraví nejprve tak, že se působí na sloučeninu obecného vzorce H v aprotickém rozpouštědle, například acetonitrilu, s ekvimolárním množstvím sloučeniny obecného vzorce J v přítomnosti báze, například uhličitanu cesného, při teplotě mezi okolo 20 °C a 120 °C, výhodně při teplotě okolí po dobu dostatečnou k dokončení žádané reakce, jak je pozorováno chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Sloučenina obecného vzorce K se potom izoluje z reakční směsi standardními izolačními technikami, jako je extrakce, odstranění rozpouštědla ve vakuu a mžiková chromatografie.

Na sloučeninu obecného vzorce K v aprotickém rozpouštědle, například v DMSO se potom působí ekvimolárním množstvím sloučeniny obecného vzorce L v přítomnosti báze, například uhličitanu cesného, při teplotě mezi okolo 20 °C a 120 °C, výhodně okolo 50 °C po dobu dostatečnou ke kompletnímu průběhu žádané reakce, například po dobu 24 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu okolí a sloučenina obecného vzorce M se potom izoluje z reakční směsi standardními izolačními technikami, jako je extrakce, odstranění rozpouštědla ve vakuu a mžiková chromatografie.

Sloučenina obecného vzorce M se rozpustí v bezvodém alkanolu, výhodně ethanolu a potom se přidává k roztoku bezvodá minerální kyselina, výhodně HCl po dobu dostatečnou k nasycení roztoku kyselinou, přičemž se reakční teplota udržuje okolo -78 °C. Po kompletním nasycení se reakční nádoba utěsní a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 12 až 24 hodin, výhodně okolo 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý zbytek se rozpustí v čerstvém bezvodém alkanolu, výhodně ethanolu a potom se na něj působí bezvodým amoniakem (plyn) při teplotě mezi teplotou okolí a okolo 100 °C po dobu 1 až 48 hodin, výhodně při teplotě okolo 60 °C po dobu 2 hodin. Sloučenina obecného vzorce Ia se potom izoluje z reakční směsi standardními izolačními technikami, například ve vakuu k odstranění rozpouštědla a čištění vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Během tohoto stupně se u sloučeniny obecného vzorce G, kde kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 je v kyslík- nebo dusík-chráněné formě, odstraní ochranná skupina za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 nebo R^6 mají význam uvedený shora v podstatě vynálezu.

Alternativně, místo zpracování vzniklého zbytku shora s bezvodým plynným amoniakem, na vzniklý zbytek se může působit sloučeninou obecného vzorce NH_2OR^7 za získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R^2 je $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R^3 je $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ nebo $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^7$ se připraví z odpovídajících kyanových sloučenin podobným způsobem jako jsou ty, které jsou popsány shora pro sloučeninu obecného vzorce M.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, kde $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ nebo R^9 obsahuje alkoxykarbonylovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ kde R^7 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) se mohou připravit z odpovídající aktivované kyseliny, jako je halogenid kyseliny technikami, které jsou odborníkům známé.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, kde $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ nebo R^9 obsahuje aminokarbonylovou skupinu, monoalkylaminokarbonylovou skupinu, dialkylaminokarbonylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ skupinu (kde každý R^7 nebo R^8 je nezávisle alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) mohou také být hydrolyzovány při kyselých podmínkách k přípravě odpovídajících sloučenin podle vynálezu, kde $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ nebo R^9 obsahuje karboxyskupinu nebo skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, kde $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ nebo R^9 obsahuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ kde R^7 je atom

vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) mohou být také amidovány při standardních podmínkách amidace za vzniku odpovídajících sloučenin obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 nebo R^9 obsahuje aminokarbonylovou skupinu, monoalkylaminokarbonylovou skupinu, dialkylaminokarbonylovou skupinu nebo skupinu $-C(O)N(R^7)R^8$, kde R^7 a R^8 jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 nebo R^9 obsahuje nitroskupinu mohou být také redukovány při standardních podmínkách za vzniku odpovídajících sloučenin obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 nebo R^9 obsahuje aminoskupinu, která může také zpracována vhodnými alkylačními nebo acylačními činidly za vzniku odpovídajících sloučenin obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 nebo R^9 obsahuje monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, skupinu $-N(R^7)R^8$ nebo $-N(R^7)C(O)R^7$, kde každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou

skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Na sloučeniny obecného vzorce Ia se dále může působit vhodným halogenidem kyseliny, výhodně chloridem kyseliny nebo vhodným anhydridem kyseliny nebo ekvivalentem, za vzniku sloučenin podle vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, kde R^7 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Alternativně, na sloučeniny obecného vzorce Ia se může dále působit sloučeninou obecného vzorce $Cl-C(O)-OR^9$ nebo jejím funkčním derivátem za získání sloučenin podle vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$ kde R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo aralkylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Alternativně, na sloučeniny obecného vzorce Ia se může dále působit sloučeninami obecného vzorce $R^9-S(O)_2$ -imidazol (kde R^9 má význam definovaný shora v podstatě

vynálezu) v polárním rozpouštědle, jako je methylenchlorid, při teplotě okolí za vzniku sloučenin podle vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$, kde R^9 má význam v podstatě vynálezu shora.

Alternativně, na sloučeniny obecného vzorce Ia se může dále působit vhodně $N-R^7$ -substituovaným fenyلكarbamátem v polárním rozpouštědle, výhodně methylenchloridu, při teplotě okolí, po dobu 6 až 24 hodin, výhodně po dobu okolo 12 hodin za vzniku sloučenin podle vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$, kde R^7 má význam uvedený v podstatě vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, které obsahují neoxidovaný atom síry se mohou oxidovat vhodným oxidačním činidlem za vzniku sloučenin, obsahujících oxidovanou síru (tj. $-S(O)_n$ -, kde n je 1 nebo 2.

Podobnými reakcemi popsanými shora se mohou připravit sloučeniny obecného vzorce II a III.

Všechny sloučeniny podle vynálezu jak byly připraveny shora, pokud existují ve formě volné báze nebo kyseliny mohou být převedeny na své farmaceuticky přijatelné soli působením vhodné anorganické nebo organické báze nebo kyseliny. Soli sloučenin připravených shora mohou být konvertovány na volné báze nebo kyseliny standardními technikami.

Následující specifické přípravy a příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příprava I

Sloučenina obecného vzorce C

A. K ethanolu (200 ml) se přidá sodík (7,9 g, 34 mmol). Po rozpuštění se přidá benzamidinhydrochlorid (20,0 g, 0,128 mmol) a diethylmalonát (20 ml, 132 mmol). Reakční směs se zahřívá 4 hodiny a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Přidá se kyselina chlorovodíková a vytvoří se sraženina. Pevná látka se sebere a suší ve vakuové peci a získá se 10,8 g (45 %) 2-fenyl-4,6-dihydroxypyrimidinu.

B. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny obecného vzorce C:
2-(4-methylfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
2-(3-chlorfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;

- 2-(4-fenylfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(4-(benzyloxy)fenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(4-methoxyfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(4-dimethylamino)fenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(4-aminokarbonyl)fenyl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(pyridin-2-yl)-4,6-dihydroxypyrimidin;
 2-(imidazolin-2-yl)-4,6-dihydroxypyrimidin; a
 2-(piperidin-1-yl)methyl-4,6-dihydroxypyrimidin.

C. Podobným způsobem jak je popsán shora se mohou připravit další sloučeniny obecného vzorce C.

Příprava 2

Sloučenina obecného vzorce G

A. K ethanolu (100 ml) se přidá sodík (3,3 g, 14 mmol). Po rozpuštění se přidá thiomocovina (10,7 g, 14 mmol) a ethylbenzoylacetát (24 ml, 14 mmol). Reakční směs se zahřívá 16 hodin a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Přidá se voda k rozpuštění zbytku a kyselina chlorovodíková k vysrážení. Pevná látka se sebere a suší se ve vakuové sušárně a získá se 16 g (56 %) 2-merkpto-4-hydroxy-6-fenylpyrimidinu.

B. 2-Merkpto-4-hydroxy-6-fenylpyrimidin (8,6 g, 42 mmol) a kyselina chloroctová (8,5 g, 90 mmol) se smíchají na kaši ve vodě (100 ml). Po zahřívání směsi při zpětném toku po dobu 24 hodin se přidá kyselina chlorovodíková a sraženina se izoluje filtrací. Pevná látka se suší ve vakuové sušárně a získá se 6,6 g (83 %) 2,4-hydroxy-6-fenylpyrimidinu.

C. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny obecného vzorce G:

- 6-(4-methylfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(3-chlorfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(4-fenylfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(4-(benzyloxy)fenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;

6-(4-methoxyfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(4-(dimethylamino)fenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(pyridin-2-yl)-2,4-dihydroxypyrimidin;
 6-(imidazolin-2-yl)-2,4-dihydroxypyrimidin; a
 6-(piperidin-1-yl)methyl-2,4-dihydroxypyrimidin.

D. Podobným způsobem jak je popsáno shora v odstavcích A a B se mohou připravit další sloučeniny obecného vzorce G.

Příprava 3

Sloučenina obecného vzorce H

A. K 4,6-dihydroxy-2-fenylpyrimidinu (10,8 g, 57 mmol) se přidá oxychlorid fosforečný (58 ml, 62 mmol) a N,N-diethylanilin (16 ml, 10 mmol). Po zahřívání při zpětném toku po dobu 3 hodin se přidá led k roztoku a vytvoří se sraženina. Pevná látka se sebere a suší ve vakuové sušárně a získá se 11,4 g (88 %) 4,6-dichlor-2-fenylpyrimidinu; teplota tání 94 až 95 °C.

B. Podobným způsobem se připraví následující sloučenina:
 2,4-dichlor-6-fenylpyrimidin; teplota tání 85 až 87 °C.

C. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny obecného vzorce H:
 2-(4-methylfenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(3-chlorfenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(4-fenylfenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(4-(benzyloxy)fenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(4-methoxyfenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
 2-(4-(dimethylamino)fenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;

2-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-4,6-dichlorpyrimidin;
2-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-4,6-dichlorpyrimidin;
2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4,6-dichlorpyrimidin;
2-(pyridin-2-yl)-4,6-dichlorpyrimidin;
2-(imidazolin-2-yl)-4,6-dichlorpyrimidin; a
2-(piperidin-1-yl)methyl-4,6-dichlorpyrimidin.

D. Podobným způsobem jak je popsáno v odstavci A shora se připraví následující meziproducty sloučenin podle vynálezu:

6-(4-methylfenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(3-chlorfenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(4-fenylfenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(4-(benzyloxy)fenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(4-methoxyfenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(4-(dimethylamino)fenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(pyridin-2-yl)-2,4-dichlorpyrimidin;
6-(imidazolin-2-yl)-2,4-dichlorpyrimidin; a
2-(piperidin-1-yl)methyl-2,4-dichlorpyrimidin.

E. Podobným způsobem se mohou připravit další sloučeniny podle vynálezu.

Příprava 4

Sloučenina obecného vzorce K

A. K 4,6-dichlor-2-fenylpyrimidinu (1,5 g, 6,7 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se přidá Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,4 mmol) a 3-hydroxy-4-(benzyloxy)benzonitril (1,5 g, 6,5 mmol). Směs se míchá 24 hodin, k reakční směsi se přidá voda a vzniklá pevná látka se sebere filtrací a získá se 2,6 g 3-[(6-chlor-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitrilu.

B. Podobným způsobem se získají následující meziproducty sloučenin podle vynálezu:

3-[(6-chlor-4-fenylpyrimidin-2-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril; a

3-[(2-chlor-6-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril.

C. Podobným způsobem se získají následující sloučeniny obecného vzorce K:

3-[(2-(4-methylfenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(3-chlorfenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(4-fenylfenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(4-(benzyloxy)fenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(4-methoxyfenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(4-(dimethylamino)fenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(pyridin-2-yl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(2-(imidazolin-2-yl)-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril; a

3-[(2-(piperidin-1-yl)methyl-6-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril.

D. Podobným způsobem který je popsán shora se připraví následující sloučeniny:

3-[(6-(4-methylfenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(6-(3-chlorfenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(6-(4-fenylfenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(6-(4-(benzyloxy)fenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(6-(4-methoxyfenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(6-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

3-[(6-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-tril;

- 3-[(6-(4-(dimethylamino)fenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-
 3-[(6-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-
 3-[(6-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-
 (benzyloxy)benzoni-
 3-[(6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-
 3-[(6-(pyridin-2-yl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-
 3-[(6-(imidazolin-2-yl)-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-; a
 3-[(6-(piperidin-1-yl)methyl-2-chlorpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-

E. Podobným způsobem jak je popsáno shora se mohou připravit další meziprodukty sloučenin podle vynálezu.

Příprava 5

Sloučeniny obecného vzorce M

A. K 3-[(6-chlor-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni- (1,0 g, 2,4 mmol) v DMSO (12 ml) se přidá Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,5 mmol) a 2-(3-hydroxyfenyl)-1-methylimidazolin (0,44 g, 2,5 mmol). Směs se míchá na olejové lázni při 50 °C po dobu 24 hodin a reakční směs se rozdělí mezi vodu ethylacetát. Vrstvy se oddělí, promyjí se vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelové koloně směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (120/5/1) a získá se 0,5 g 3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-

B. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny obecného vzorce M:
 3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-4-fenylpyrimidin-2-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-; a
 3-[(2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-

C. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny obecného vzorce M:
 3-[(2-(4-methylfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-;
 3-[(2-(3-chlorfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzoni-

- 3-[(2-(4-fenylfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(4-benzyloxy)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(4-methoxyfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(4-(dimethylamino)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(pyridin-2-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(2-(imidazolin-2-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril; a
- 3-[(2-(piperidin-1-yl)methyl-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril.

D. Podobným způsobem popsaným shora se připraví následující meziprodukty sloučenin podle vynálezu:

- 3-[(6-(4-methylfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(3-chlorfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(4-fenylfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;

- 3-[(6-(4-benzyloxy)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(4-methoxyfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(3-((methyl)(benzyloxykarbonyl)amino)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(4-(dimethylamino)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(1-(benzyloxykarbonyl)piperidin-4-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(pyridin-2-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril;
- 3-[(6-(imidazolin-2-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril; a
- 3-[(6-(piperidin-1-yl)methyl-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitril.

E. Podobným způsobem jak je popsáno shora se připraví další meziproducty sloučenin podle vynálezu.

Příklad 1

Sloučeniny obecného vzorce I, II a III

A. 3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzonitrilem (0,4 g, 0,7 mmol) rozpuštěném v ethanolu (15 ml) a chlazeném v lázni ze směsi suchého ledu a izopropanolu se probublává plynný HCl. Po nasycení roztoku se reakční nádoba utěsní a nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se trituruje s etherem. Ether se oddekantuje a zbytek se rozpustí v ethanolu (6 ml). Roztok se ochladí v lázni tvořené suchým ledem a izopropanolem a roztokem se probublává plynný amoniak. Reakční nádoba se utěsní a zahřívá se v olejové lázni na 60 °C po dobu 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí HPLC na koloně C1 Dynamax s gradientem 10-40% acetonitrilu ve vodě obsahující 0,1 % kyseliny trifluoroctové a získá se trifluoroctová sůl 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidinu, jako čistá sůl kyseliny trifluoroctové; NMR (DMSO-d₆) 11,2 (s, 1), 10,4 (s, 1), 9,1 (s, 2), 8,9 (s, 2), 7,8 (m, 7), 7,4 (m, 4), 7,2 (d, 1), 6,7 (s, 1), 4,1 (m, 2), 4,0 (m, 2), 3,1 (s, 3) ppm.

B. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny podle vynálezu: trifluoroacetátová sůl 4-hydroxy-3-[(4-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-2-yl)oxy]benzamidinu a 4-hydroxy-3-[(2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidinu, NMR (DMSO-d₆) 10,4 (s, 1), 9,1 (m, 2), 8,8 (m, 2), 8,0 (d, 2), 7,4-7,8 (m, 11), 7,1 (m, 1), 4,0 (m, 4), 3,1 (s, 3) ppm.

C. Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny podle vynálezu: 3-[(2-(4-methylfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(3-chlorfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(4-fenylfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(4-hydroxyfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(4-methoxyfenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(4-aminofenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(3-(methylamino)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; 3-[(2-(4-dimethylamino)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;

- 3-[(2-(4-(aminokarbonyl)fenyl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(2-(piperidin-4-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(2-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(2-(pyridin-2-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(2-(imidazolin-2-yl)-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(2-(piperidin-1-yl)methyl-6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-methylfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(3-chlorfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-fenylfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-hydroxyfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-methoxyfenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-aminofenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(3-(methylamino)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-(dimethylamino)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(4-aminokarbonyl)fenyl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;
- 3-[(6-(piperidin-4-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;

3-[(6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;

3-[(6-(pyridin-2-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin;

3-[(6-(imidazolin-2-yl)-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin; a

3-[(6-(piperidin-1-yl)methyl-2-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl)oxy]-4-hydroxybenzamidin.

D. Podobným způsobem popsáním ve shora uvedeném odstavci A se připraví další sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických prostředků pro orální podání, obsahujících sloučeninu podle předkládaného vynálezu nebo farmaceutickou sůl odvozenou od této sloučeniny, jako je například 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidin:

A.	<u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
	Sloučenina podle vynálezu	20,0 %
	Laktóza	79,5 %
	Stearát hořečnatý	0,5 %

Výše uvedené složky se smísí a vloží se do želatinových kapslí s pevným obalem, přičemž každá taková kapsle obsahuje 100 mg uvedené směsi a jedna tato kapsle odpovídá přibližně celkové jednodenní dávce.

B.	<u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
	Sloučenina podle vynálezu	20,0 %
	Stearát hořečnatý	0,9 %
	Škrob	8,6 %
	Laktóza	69,6 %
	PVP (plyvinylpyrrolidin)	0,9 %

Výše uvedené složky, s výjimkou stearátu hořečnatého se spojí a granulují se za použití vody jako granulační kapaliny. Formulace se potom suší, smíchá se stearátem hořečnatým a formuje se do formy tablet ve vhodném tabletovacím zařízení.

C. <u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Sloučenina podle vynálezu	0,1 g
Propylenglykol	20,0 g
Propylenglykol 400	20,0 g
Polysorbát 80	1,0 g
Voda	doplňěk do 100 ml

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se rozpustí v propylenglykolu, polyethylenglykolu 400 a polysorbátu 80. Potom se přidá dostatečné množství vody za současného míchání, čímž bylo získáno 100 ml roztoku, který se filtruje a plní do lahvíček.

D. <u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Sloučenina podle vynálezu	20,0 %
Podzemnicový olej	78,0 %
Span 60	2,0 %

Tyto výše uvedené složky byly roztaveny, smíchány a plněny do měkkých elastických kapslí.

E. <u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Sloučenina podle vynálezu	1,0 %
Methyl nebo karboxymethylcelulóza	2,0 %
0,9% fyziologický roztok	doplňěk do 100 ml

Sloučenina podle předkládaného vynálezu se rozpustí v roztoku celulózy a fyziologického roztoku a filtruje se plní do lahvíček pro použití.

Příklad 3

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativního farmaceutického prostředku pro parenterální podání, obsahující sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, například 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidin:

<u>Složky</u>	
Sloučenina podle vynálezu	0,02 g
Propylenglykol	20,0 g
Polyethylenglykol 400	20,0 g
Polysorbát 80	1,0 g
0,9% fyziologický roztok	doplňěk do 100 ml

Sloučenina podle vynálezu se rozpustí propylenglykolu, polyethylenglykolu 400 a polysorbátu 80. Potom se za míchání přidá dostatečné množství 0,9% fyziologického roztoku, tak aby bylo získáno 100 ml i.v. roztoku, který se filtruje za použití 0,2 μ membránového filtru a balí se při sterilních podmínkách.

Příklad 4

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativního farmaceutického prostředku pro čípkovou formu obsahující sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, například 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidin:

<u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Sloučenina podle vynálezu	1,0 %
Polyethylenglykol 1000	74,5 %
Polyethylenglykol 4000	24,5

Jednotlivé složky se společně roztaví a smíchají na parní lázni a potom se nalijí do forem, přičemž celková hmotnost prostředku je 2,5 g.

Příklad 5

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativního farmaceutického prostředku vhodného pro insulfaci, který obsahuje sloučeninu podle předkládaného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl například 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidin:

<u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Mikronizovaná sloučenina podle vynálezu	1,0 %
Mikronizovaná laktóza	99,0 %

Uvedené složky se rozemelou, smísí a naplní se do insuflátoru, který je vybaven dávkovací pumpičkou.

Příklad 6

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativního farmaceutického prostředku ve formě pro rozprašovač obsahující sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, například 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidin:

<u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Sloučenina podle vynálezu	0,005 %
Voda	89,995 %
Ethanol	10,000 %

Sloučenina podle předkládaného vynálezu se rozpustí v ethanolu a smíchá se s vodou. Tato formulace se potom naplní do nebulizéru vybaveného domácí pumpičkou.

Příklad 7

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativního farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, například 4-hydroxy-3-[(6-[3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]benzamidin:

<u>Složky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Sloučenina podle vynálezu	0,10 %
Propelant 11/12	98,90 %
Kyselina olejová	1,00 %

Sloučenina podle vynálezu se disperguje v kyselině olejové a propelantech. Takto získaná výsledná směs se nalije do zásobníku pro aerosol, který je vybaven odměřovacím ventilem.

Příklad 8

Test *in vitro* na faktor Xa a trombin

V tomto testu bude demonstrována účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu vůči faktoru Xa, trombinu a aktivátoru tkáňového plasminogenu. Tyto aktivity je možno stanovit jako počáteční rychlost rozštěpení peptidu p-nitroanilidu tímto enzymem. Produkt

tohoto štěpení, p-nitroanilin, absorbuje při 405 nm a molárním extinkčním koeficientu 9920 $M^{-1} cm^{-1}$.

Reakční látky a roztoky:

Dimethylsulfoxid (DMSO) (o kvalitě analyzované metodou podle Bakera).

Testovací pufr:

50 mM Tris HCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, a 0,1 % polyethylenglykolu 6000, pH 7,5.

Enzymy (Enzyme Research Lab.):

1. Zásobní roztok lidského faktoru Xa: 0,281 mg/ml v testovacím pufru, skladovaného při teplotě -80 (pracovní roztok (2X): 106 ng/ml nebo 2 nM v testovacím pufru, připraven před použitím).

2. Zásobní roztok lidského trombinu: skladováno při teplotě -80 °C (pracovní roztok (2X): 1200 ng/ml nebo 32 nM v testovacím pufru, připraven před použitím).

3. Lidský tkáňový plasminogenový aktivátor (tPA) (dva řetězce, Sigma nebo American Diagnostica Inc.) zásobní roztok: koncentrace jak udává dodavatel, skladováno při teplotě -80 °C (pracovní roztok (2X): 1361 ng/ml nebo 20 nM v testovacím pufru, připraven před použitím).

Chromogenní substráty (Pharmacia Hepar Inc.):

1. S2222 (FXa test) zásobní roztok: 6 mM v deionizované H₂O, skladováno při teplotě 4 °C (zásobní roztok (4X): 656 μM v testovacím pufru).

2. S2302 (trombinový test) zásobní roztok: 10 mM v deionizované H₂O, skladováno při teplotě 4 °C (zásobní roztok (4X): 1200 μM v zásobním pufru).

3. S2288 (tPA) zásobní roztok: 10 mM v deionizované H₂O, skladováno při teplotě 4 °C (pracovní roztok (4X): 1484 μM v testovacím pufru) pro Sigma tPA nebo 1120 μM pro American Diagnostica tPA.

Standardní zásobní roztok inhibiční sloučeniny:

5 mM v DMSO, skladováno při -20 °C.

Zásobní roztoky testovaných sloučenin (sloučeniny podle předkládaného vynálezu):

10 mM v DMSO, skladováno při -20°C .

Testovací postup:

Testy byly prováděny za použití 96-ti jamkových mikrotitračních ploten při celkovém objemu 200 μl . Test byl proveden při finální koncentraci 50 mM Tris HCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl_2 , 0,1 % polyethylenglykol 6000, pH 7,5, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti standardního inhibitoru nebo testované sloučeniny a enzymu substrátu při následujících koncentracích:

- (1) 1 nM faktoru Xa (0,1 nM nebo 0,2 nM faktor Xa pro sloučeniny s $K_i X_a$ při nízkém pikomolárním rozmezí) a 164 μM S2222;
- (2) 16 nM trombin a 300 μM S2302, a
- (3) 10 nM tPA a 371 μM S2288.

Koncentrace standardních inhibičních sloučenin při tomto testu byly v rozsahu od 5 μM v 1 až 3 zředění. Koncentrace testovaných sloučenin se při provádění těchto testů obvykle pohybovala v rozsahu od 10 μM do 0,41 μM v 1 až 3 zředění. V případě testovaných sloučenin byly koncentrace, použité v případě testu na faktor Xa, dále zředěny 100-násobně (100 nM až 0,41 nM) nebo 1000-násobně (10 nM až 0,041 nM). Všechny použité koncentrace substrátu odpovídaly jejich hodnotě K_m za podmínek prováděného testu. Tyto testy byly provedeny při teplotě okolí.

V prvním stupni tohoto testu byly připraveny zásobní roztoky testované sloučeniny o koncentraci 10 mM v DMSO (v případě účinných testovaných sloučenin, 10 mM zásobní roztoky byly dále zředěny na 0,1 nebo 0,01 μM roztoky v případě testu na faktor Xa), přičemž následovala příprava pracovních roztoků testovaných sloučenin (4X) postupným zředěním 10 mM zásobních roztoků za použití přístroje Biomek 1000 v hlubokých 96-ti jamkových plotnách následujícím způsobem:

(a) připravil se 40 μM pracovní roztok zředěním 10 mM zásobním roztokem 1 až 250 v testovacím pufru ve dvou stupních: 1 až 100 a 1 až 2,5;

(b) připravilo se postupně pět dalších zředění (1:3) tohoto 40 μM roztoku (600 μl pro každou koncentrací). V tomto testu bylo použito celkem šest zředěných roztoků testované sloučeniny.

Standardní inhibiční sloučenina (5 mM zásobní roztok) nebo DMSO (kontrolní) byly zředěny ve stejných stupních zředění jak je uvedeno výše pro testované sloučeniny.

V následujícím stupni tohoto testu se přenesly 50 μ l pracovní roztoky testované sloučeniny (4X) (o koncentraci v rozsahu 40 μ M až 0,164 μ M), ve dvojitě provedení, na mikrotitrační plotny za použití Biomek. K těmto roztokům bylo přidáno 100 μ l enzymového pracovního roztoku (2X) za pomoci Biomek. Výsledné roztoky byly inkubovány při teplotě okolí po dobu 10 minut.

K těmto roztokům bylo potom přidáno 50 μ l substrátového pracovního roztoku (4X) za použití Biomek.

Kinetické charakteristiky enzymu byly měřeny při 405 nm v 10-ti sekundových intervalech po dobu 5 minut za použití přístroje THERMOmax plate reader při okolní teplotě. V případě, kdy byla potřeba nižší koncentrace faktoru Xa v testu na faktor Xa, potom byla enzymová kinetika měřena po dobu 15 minut (0,2 nM faktor Xa) nebo 30 minut (0,1 nM faktor Xa) při teplotě okolí.

Vyhodnocení K_i testovaných sloučenin:

Enzymová počáteční rychlost byla vyhodnocena jako mOD/minutu, která byla stanovena při prvních dvou minutách měření. Hodnoty IC_{50} byly stanoveny aplikací těchto hodnot na log-logitovou rovnici (lineární) nebo na Morrisonovu rovnici (nelineární) za pomoci EXCEL spread-sheet. Hodnoty K_i byly potom získány dělením hodnoty IC_{50} dvěma. Potom byly běžným rutinním způsobem vypočteny hodnoty K_i (faktor Xa) nižší než 3 nM z Morrisonovy rovnice.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazovaly při provádění těchto testů schopnost inhibovat lidský faktor Xa a lidský trombin.

Příklad 9

In vitro test na lidskou protrombinázu

Pomocí tohoto testu byla demonstrována schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat protrombinázu. Protrombináza (PTáza) katalyzuje aktivaci protrombinu za vzniku fragmentu 1.2 plus trombinu a mezotrombinu jako meziprodukty tohoto procesu. Tento test

představuje test na konečné stádium. Aktivita protrombinázy se měří jako aktivita trombinu (jeden z reakčních produktů) nebo pomocí množství vytvořeného trombinu za čas pomocí standardní křivky trombinu (nM versus mOD/minutu). Pro vyhodnocení IC_{50} (PTáza) sloučenin podle předkládaného vynálezu se aktivita PTázy vyjádří trombinovou aktivitou (mOD/minutu).

Použité látky:

Enzymy:

(1) Lidský faktor Va (Haematologic Technologies Inc., Cat# HCVA-0110), pracovní roztok: 1,0 mg/mililitr v 50% glycerolu, 2 mM $CaCl_2$, skladováno při teplotě $-20\text{ }^{\circ}C$.

(2) Lidský faktor Xa (Enzyme Res. Lab Cat# HFxa1011), pracovní roztok: 0,281 mg/ml v testovacím pufru (bez BSA), skladováno při teplotě $-80\text{ }^{\circ}C$.

(3) Lidský protrombin (FII) (Enzyme Res. lab. Cat# HP1002), pracovní roztok: zředěný FII na 4,85 mg/mililitr v testovacím pufru (bez BSA), skladováno při teplotě $-80\text{ }^{\circ}C$.

Fosfolipidové váčky (PCPS):

PCPS váčky (80 % PC, 20 % PS) byly připraveny za pomoci modifikace metody uvedené v publikaci: Barenholz a kol.: *Biochemistry* (1977), Vol. 16, str. 2806-2810.

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

10 mg/ml v chloroformu, čištěný z mozku, skladován při teplotě $-20\text{ }^{\circ}C$ pod atmosférou dusíku nebo argonu.

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

50 mg/ml v chloroformu, syntetický 16:0-18:1 palmitoyl-oleoyl, skladováno při teplotě $-20\text{ }^{\circ}C$ pod atmosférou dusíku nebo argonu.

Spectrozyme-TH (American Diagnostica Inc., Cat# 238L, 50 μ mol, skladováno při teplotě místnosti), pracovní roztok: Rozpuštěno 50 μ molů v 10 mililitrech dH_2O .

BSA (Sigma Chem Col. Cat# A-7888, frakce V, RIA jakost).

Testovací pufr: 50 mM Tris HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, 0,1 % PEG 6000 (BDH), 0,05 % BSA (Sigma, Fr. V, RIA jakost).

Pro jednu plotnu byly připraveny následující roztoky:

(1) Protrombinázový komplex

(a) 100 μ M PCPS (27,5 μ l PCPS zásobního roztoku (4,36 mM) zředěno na konečnou koncentraci 1200 μ l testovacím pufrem.

(b) 25 nM lidský faktor Va: 5,08 μ l Va zásobního roztoku (1 mg/mililitr) byl zředěn na konečnou koncentraci 1200 μ l testovacím pufrem.

(c) 5 pM lidský faktor Xa: byl zředěn zásobní roztok faktoru Xa (0,281 mg/mililitr) v poměru 1:1 220 000 testovacím pufrem. Připraveno přinejmenším 1200 μ l.

Jednotlivé ekvivalentní objemy (1100 μ l) každé komponenty byly spojeny v pořadí PCPS, faktor Va a faktor Xa. Tento podíl byl okamžitě použit, nebo byl uchován na ledu (před použitím byla teplota upravena na teplotu okolí).

(2) 6 μ M lidský protrombin (FII): zředěno 124 μ l FII zásobního roztoku (4,85 mg/mililitr) na konečnou koncentraci 1400 μ l testovacím pufrem.

(3) 20 mM EDTA (testovací pufr: 0,8 mililitru 0,5 M EDTA (pH 8,5) plus 19,2 mililitru testovacího pufru.

(4) 0,2 mM Spectrozyme-TH/EDTA pufr: 0,44 mililitru SPTH zásobního roztoku (5 mM) plus 10,56 mililitru 20 mM EDTA/zásobní pufr.

(5) Testované sloučeniny (sloučeniny podle opředkládaného vynálezu):

Připraveny byly zásobní roztoky (5X) z 10 mM zásobního roztoku (DMSO) a řada zředěných roztoků 1:3. Sloučeniny byly testovány při 6 koncentracích dvakrát.

Podmínky testu a postup:

Protrombinová reakce byla provedena ve finální 50 μ l směsi obsahující PTázu (20 μ M PCPS, 5 nM hFVa a 1 pM hFXa), 1,2 μ M lidského faktoru II a proměnlivou koncentraci

testovaných sloučenin (5 μM až 0,021 μM nebo nižší koncentrační rozsah). Tato reakce byla nastartována přidavkem PTázy a reakční směs byla inkubována po dobu 6 minut při teplotě okolí. Reakce byla potom zastavena přidavkem EDTA/pufu na konečnou koncentraci 10 mM. Aktivita trombinu (produkt) byla měřena v přítomnosti 0,1 mM Spectroenzyme-TH jako substrátu při 405 nm po dobu 5 minut (10-ti sekundové intervaly) při teplotě okolí za pomoci THEROmax microplate reader. Reakce byly provedeny na 96-jamkových mikrotitračních plotnách.

V prvním stupni tohoto testu bylo 10 μl zředěné testované sloučeniny (5X) nebo pufru přidáno na plotny, což bylo provedeno dvojitě. Potom bylo 10 μl protrombinu (hFII) (5X) přidáno do každé jamky. Dalších 30 μl PTázy bylo přidáno do každé jamky, načež bylo provedeno míchání po dobu asi 30 sekund. Tyto plotny byly potom inkubovány při teplotě okolí po dobu 10 minut.

V následujícím stupni bylo 50 μl 20 mM EDTA (v testovacím pufru) přidáno do každé jamky k zastavení reakce. Výsledné roztoky byly potom míchány po dobu asi 10 minut. Potom bylo přidáno do každé jamky 100 μl 0,2 mM spectrozyme. Rychlost trombinové reakce byla potom měřena při 405 nm po dobu 5 minut (v 10-ti sekundových intervalech) za pomoci Molecular Devices microplate reader.

Vyhodnocení:

Rychlost trombinové reakce byla vyjádřena jako mOD/min., přičemž bylo použito OD odečtů během pětiminutové reakce. Hodnoty IC_{50} byly vypočteny za pomoci vhodného programu z log-logitové křivky.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu projevovaly schopnost inhibovat trombinázu při testování tímto shora popsáním testem.

Příklad 10

In vivo test

V následujícím testu byla demonstrována schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu působit jako antikoagulační látky.

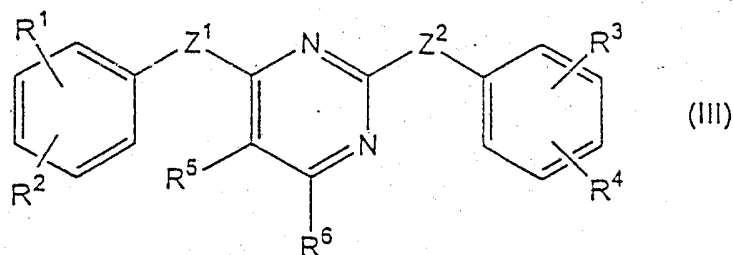
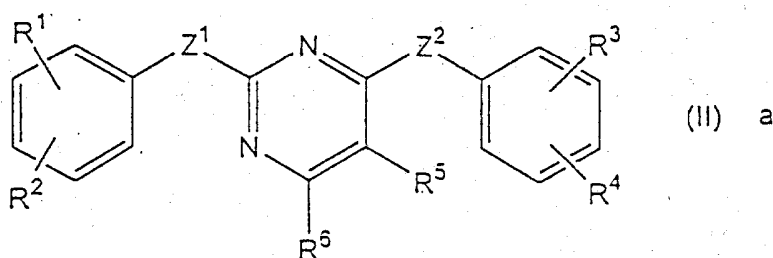
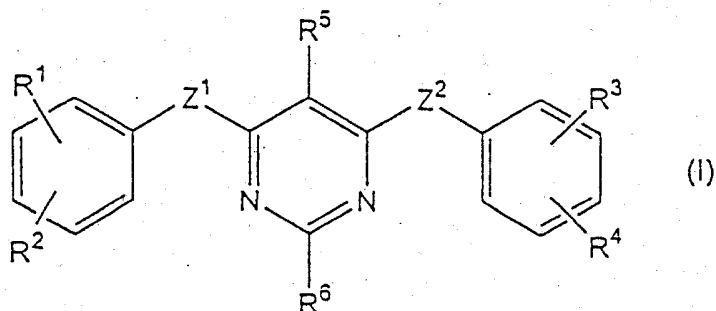
Podle tohoto testu byli použiti samečkové krysy (o hmotnosti 250 až 350 gramů), kteří byli anestetizováni pentobarbitalem sodným (90 mg/kg i.p.) a připraveny k provedení chirurgického zákroku. Levá krční tepna byla kanylována pro měření krevního tlaku a rovněž pro odebrání krevních vzorků k monitorování měnící se srážlivosti (protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)). Ocasní žíla byla kanylována pro účely aplikování testovaných sloučenin (to znamená sloučenin podle předkládaného vynálezu a standardních sloučenin) a tromboplastinové infuze. Potom bylo otevřeno břicho střední incizí, načež byla oddělena abdominální vena cava ve vzdálenosti 2 až 3 centimetrů od renální žíly. Všechny žilní rozvětvení v tomto 2 až 3 centimetrovém segmentu abdominální veny cavy byly podvázány. Po provedení všech těchto chirurgických zákroků byla zvířata ponechána stabilizovat před provedením experimentů. Testované sloučeniny byly podávány ve formě intravenózního bolusu ($t=0$). Po třech minutách ($t=3$) byla zahájena pětiminutová infuze tromboplastinu. Po dvou minutách infuze ($t=5$) byla abdominální vena cava podvázána na obou koncích, proximálním a distálním. Céva byla ponechána po dobu 60 minut, načež byla odříznuta, dále v ní vyříznuta štěrbina a sraženina (jestliže se vyskytovala) byla opatrně odebrána a zvážena. Statistická analýza výsledků byla provedena za použití Wilcoxinova testu (Wilcxion-matched-pairs signed rank test).

Sloučeniny podle vynálezu demonstrují při testu schopnost inhibovat srážlivost.

I když předkládaný vynález je popsán odkazy na specifická provedení, je třeba vzít v úvahu, že odborník může provést řadu změn, aniž by došlo k poruše myšlenky a rozsahu předkládaného vynálezu. Dále může být provedena řada modifikací adaptovaných na konkrétní situaci, materiál, prostředek, postup, procesní stupeň nebo stupně k předmětu, myšlenke nebo rozsahu předkládaného vynálezu. Všechny takové modifikace spadají do rozsahu nároků, které jsou uvedeny dále v předkládané přihlášce.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaný pyrimidinový derivát vybraný ze skupiny skládající se z následujícího obecného vzorce:



kde:

Z^1 je -O-, -N(R⁷)-, -CH₂O- nebo -S(O)_n- (kde n je 0 až 2);

Z^2 je -O-, -N(R⁷)-, -OCH₂- nebo -S(O)_n- (kde n je 0 až 2);

R¹ a R⁴ jsou každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, nitroskupina, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)C(O)R⁷ nebo -N(H)S(O)₂R⁹;

R² je -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁷, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ nebo -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷;

R³ je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, -OR⁷, -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(O)N(R⁷)R⁸, -R¹⁰-C(O)N(R⁷)R⁸, -CH(OH)C(O)N(R⁷)R⁸, -N(R⁷)R⁸, -R¹⁰-N(R⁷)R⁸, -C(O)OR⁷, -R¹⁰-C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, (1,2)-tetrahydropyrimidinyllová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná

alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ nebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)-CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou,

aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) a

každý R^{10} je nezávisle alkylenový nebo alkylidenový řetězec;

jako jednotlivý stereoizomer nebo jejich směs; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 1, kde:

Z^1 je $-O-$, $-CH_2O-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2);

Z^2 je $-O-$, $-OCH_2-$ nebo $-S(O)_n-$, (kde n je 0 až 2);

R^1 a R^4 jsou každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina nebo $-OR^7$;

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

R^3 je ureidoskupina, guanidinoskupina, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinyllová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazořnylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina nebo halogenalkylová skupina;

každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou,

dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

3. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 2, kde:

Z^1 je -O-;

Z^2 je -O-;

R^1 je atom vodíku nebo -OR⁷;

R^2 je -C(NH)NH₂;

R^3 je (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou);

R^4 je atom vodíku;

každý R^5 je atom vodíku nebo atom halogenu; a

každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou

skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a každý R^7 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina.

4. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 3, kde:

Z^1 je -O-;

Z^2 je -O-;

R^1 je -OR⁷;

R^2 je -C(NH)NH₂;

R^3 je (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná methylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (případně substituovaná methylovou skupinou);

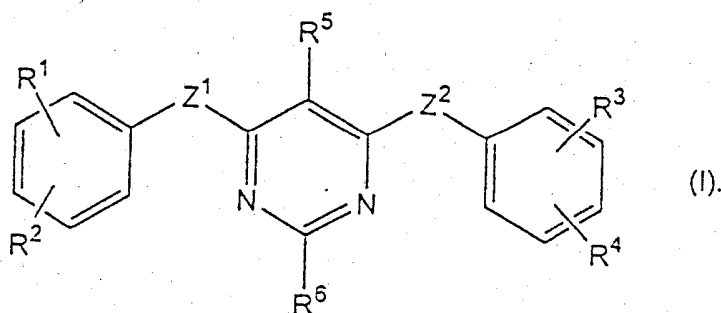
R^4 je atom vodíku;

R^5 je atom vodíku; a

R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina.

5. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 4, kde sloučenina je vybrána z následujícího obecného vzorce I:



6. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 5, kde:

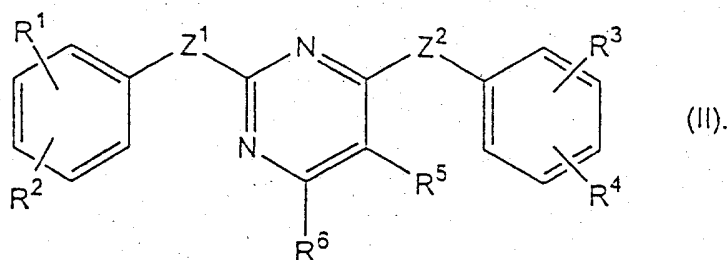
R^1 je hydroxyskupina;

R^3 je 1-methylimidazolin-2-yllová skupina; a

R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

7. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 6, kde kde R^6 je fenylová skupina, tj. jmenovitě sloučenina 4-hydroxy-3-[[6-(3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy)-2-(fenyl)pyrimidin-4-yl]oxy]benzamidin.

8. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 4, kde sloučenina je vybrána z následujícího obecného vzorce II:



9. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 8, kde:

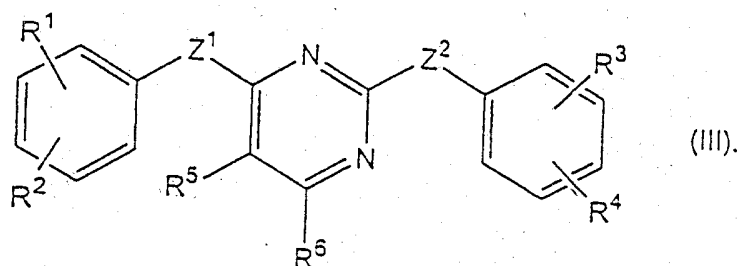
R^1 je hydroxyskupina;

R^3 je 1-methylimidazolin-2-ylová skupina; a

R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

10. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 9, kde kde R^6 je fenylová skupina, tj. jmenovitě sloučenina 4-hydroxy-3-[[4-(3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy)-6-(fenyl)pyrimidin-4-yl]oxy]benzamidin.

11. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 4, kde sloučenina je vybrána z následujícího obecného vzorce III:



12. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 11, kde:

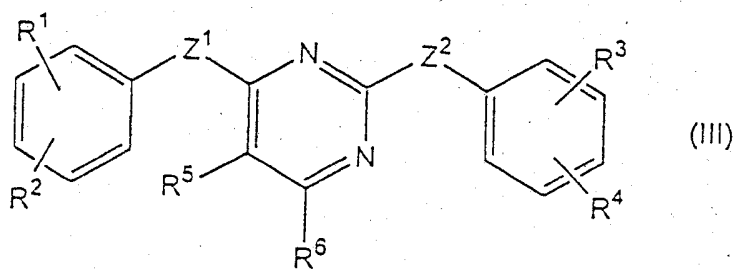
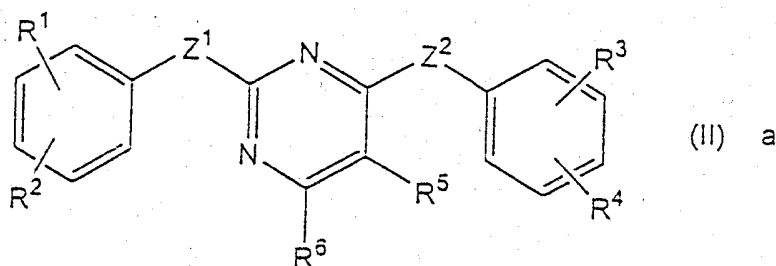
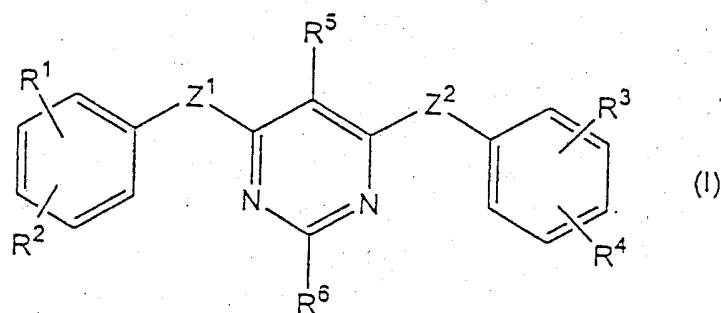
R^1 je hydroxyskupina;

R^3 je 1-methylimidazolin-2-ylová skupina; a

R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

13. Substituovaný pyrimidinový derivát podle nároku 12, kde kde R^6 je fenylová skupina, tj. jmenovitě sloučenina 4-hydroxy-3-[[2-(3-(1-methylimidazolin-2-yl)fenoxy)-6-(fényl)pyrimidin-4-yl]oxy]benzamidin.

14. Farmaceutický prostředek užitečný při léčení lidí s nemocným stavem charakterizovaným trombotickou aktivitou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství substituovaného pyrimidinového derivátu vybraného ze skupiny skládající se následujícího obecného vzorce:



kde:

Z^1 je -O-, $-N(R^7)-$, $-CH_2O-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2);

Z^2 je -O-, $-N(R^7)-$, $-OCH_2-$ nebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2);

R^1 a R^4 jsou každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, nitroskupina, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)C(O)R^7$ nebo $-N(H)S(O)_2R^9$;

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

R^3 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ nebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)-CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou,

aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

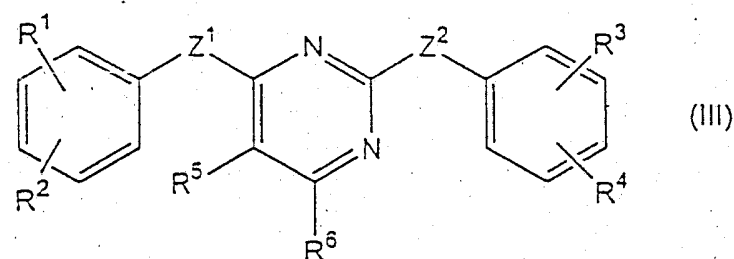
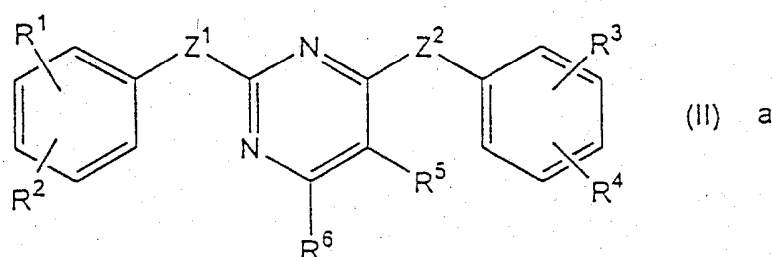
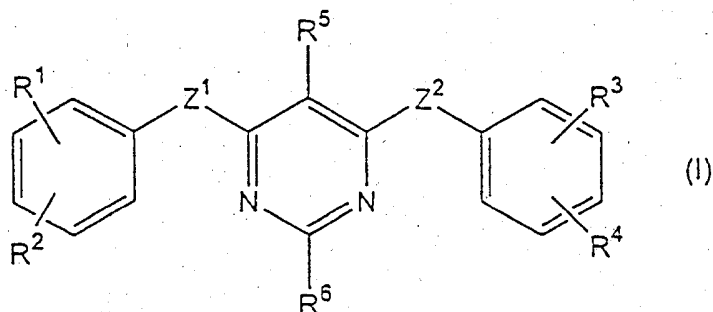
každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) a

každý R^{10} je nezávisle alkylenový nebo alkyldenový řetězec;

jako jednotlivý stereoizomer nebo jejich směs; nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, a farmaceuticky přijatelný excipient.

15. Způsob léčení lidí s nemocným stavem charakterizovaným trombotickou aktivitou,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá člověku v případě potřeby terapeuticky účinné množství substituovaného pyrimidinového derivátu vybraného ze skupiny skládající se z následujícího obecného vzorce:



kde:

Z^1 je -O-, -N(R⁷)-, -CH₂O- nebo -S(O)_n- (kde n je 0 až 2);

Z^2 je -O-, -N(R⁷)-, -OCH₂- nebo -S(O)_n- (kde n je 0 až 2);

R¹ a R⁴ jsou každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, nitroskupina, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)C(O)R⁷ nebo -N(H)S(O)₂R⁹;

R² je -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁹, -C(NH)N(H)C(O)R⁷, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ nebo -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷;

R³ je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, -OR⁷, -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(O)N(R⁷)R⁸, -R¹⁰-C(O)N(R⁷)R⁸, -CH(OH)C(O)N(R⁷)R⁸, -N(R⁷)R⁸, -R¹⁰-N(R⁷)R⁸, -C(O)OR⁷, -R¹⁰-C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (případně substituovaná

alkylovou skupinou) nebo (1,2)-imidazolinylová skupina (případně substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ nebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)-CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou,

aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (případně substituovaná atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) nebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je případně substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou, halogenalkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) a

každý R^{10} je nezávisle alkylenový nebo alkyldenový řetězec;

jako jednotlivý stereoizomer nebo jejich směs; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.