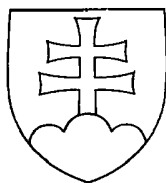


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

295-99

(22) Dátum podania: 11.09.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/713 066, 08/920 319

(32) Dátum priority: 12.09.96, 27.08.97

(33) Krajina priority: US, US

(40) Dátum zverejnenia: 06.08.99

(86) Číslo PCT: PCT/EP97/04961, 11.09.97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 401/12,
A 61K 31/44,
A 61K 31/415,
C 07D 401/14,
C 07D 417/14

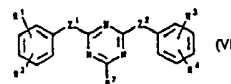
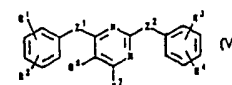
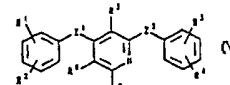
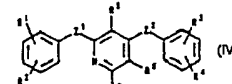
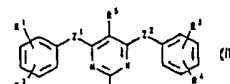
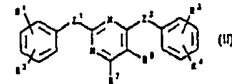
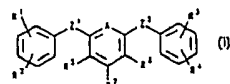
(71) Prihlasovateľ: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Kochanny Monica, San Rafael, CA, US;
Morrissey Michael, M., Danville, CA, US;
NG Howard, P., El Sobrante, CA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Benzamidínové deriváty substituované cyklickou aminokyselinou a cyklické hydroxykyselinové deriváty, farmaceutický prostriedok obsahujúci tieto látky a ich použitie ako protizrážacích činidiel**

(57) Anotácia:

Sú opísané benzamidínové deriváty substituované cyklickou aminokyselinou alebo cyklické hydroxykyselinové deriváty všeobecných vzorcov (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) a (VII), v ktorých A je $-C(R^8)=$ alebo $-N=$, Z^1 a Z^2 navzájom od seba nezávisle znamenajú $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ alebo $-OCH_2-$, R^2 je $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$, R^7 je $-N(R^9)-(C(R^9)-R^{10})_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4), $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4) alebo $-N(R^{14})R^{15}$, pričom R^1 a R^3 až R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} až R^{15} sú definované v opise. Uvedené látky sú vhodné ako protizrážacie činidlá. Ďalej je opísaný farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na liečenie chorôb charakterizovaných trombotickou aktivitou.



**BENZAMIDÍNOVÉ DERIVÁTY SUBSTITUOVANÉ CYKlickOU
AMINOKYSELINOU A CYKlickÉ HYDROXYKYSELINOVÉ DERIVÁTY,
FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK OBSAHUJÚCI TIETO LÁTKY A ICH
POUŽITIE AKO PROTIZRÁŽACÍCH ČINIDIEL**

Oblasť techniky

Vynález sa týka monocyklických N-heterocyklických zlúčenín, ktoré sú substituované cyklickou aminokyselinou alebo cyklických hydroxykyselinových derivátov a ich farmaceuticky prijateľných solí, ktoré inhibujú enzým, faktor Xa, a z tohto dôvodu sú tieto látky vhodne použiteľné ako protizrážacie činidlá. Vynález sa rovnako týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto deriváty alebo ich farmaceuticky prijateľných solí a ďalej použitia týchto derivátov.

Doterajší stav techniky

Faktor Xa je člen zo skupiny enzýmov serínových proteáz podobných trypsínu. Väzba faktorov Xa a Va systémom „jeden na jeden,, s vápnikovými iónmi a fosfolipidom tvorí protrombinázový komplex, ktorý premieňa protrombín na trombín. Tento trombín zasa premieňa fibrinogén na fibrín, ktorý spolymerizuje za vzniku nerozpustného fibrínu.

V tomto systéme koagulačnej kaskády je protrombinázový komplex konvergentným bodom vnútorného (povrchovo aktivovaného) a vonkajšieho (faktor tkanivového poškodenia cievy) systému, resp. cesty, pozri Biochemistry (1991), vol. 30, str. 10363; a Cell (1988), vol. 53, str. 505-518. Tento model koagulačnej kaskády bol ďalej spresnený objavom spôsobu pôsobenia inhibítora cesty tkanivového faktora (TFPI, tissue factor pathway inhibitor), pozri Seminars in Hematology (1992), vol. 29, str. 159-161. Tento TFPI predstavuje cirkulačný multi-doménový inhibítor serínovej proteázy s tromi doménami Kunitzovho typu, ktorý konkuruje faktoru Va v pôsobení na voľný faktor Xa. Po

svojom vzniku sa tento binárny faktor Xa a TFPI stáva potenciálnym inhibítorom faktora VIIa a komplexu tkanivového faktora.

Faktor Xa môže byť aktivovaný dvoma celkom odlišnými komplexmi, komplexom tkanivového faktora a faktora VIIa na dráhe prasknutia („Xa burst,“) a komplexom faktora IXa a faktora VIIIA (TENáza) na udržiavacej dráhe („sustained Xa,“) v uvedenej koagulačnej kaskáde. Po poškodení cievy sa dráha „Xa burst,“ aktivuje prostredníctvom tkanivového faktora (TF). Zintenzívňujúce sa pôsobenie koagulačnej kaskády nastáva v dôsledku zvýšenej produkcie faktora Xa prostredníctvom udržiavacej dráhy („sustained Xa,“). Zoslabujúce sa pôsobenie koagulačnej kaskády nastáva v dôsledku tvorby komplexu faktora Xa-TFPI, ktorý nielen odstraňuje faktor Xa, ale rovnako inhibuje ďalej tvorbu faktora prostredníctvom dráhy prasknutia („Xa burst,“). Z vyššie uvedeného vyplýva, že tu existuje prirodzená regulácia koagulačnej kaskády faktorom Xa.

Základnou výhodou inhibičného faktora Xa oproti trombínu pri bránení koagulácii je ohnisková (alebo centrálna) úloha tohto faktora Xa oproti trombínu, ktorý má viac funkcií. Trombín nielen katalyzuje konverziu fibrinogénu na fibrín, faktora VIII na faktor VIIIA, faktora V na faktor Va a faktora XI na faktor XIa, ale rovnako aktivuje doštičky, predstavuje monocytový chemotaktický faktor a mitogén pre lymfocyty a bunky hladkého svalstva. Trombín aktivuje proteín C, *in vivo* protizrážací inaktívator faktorov Va a VIIa, pri viazaní na trombomodulín. Pri cirkulovaní je trombín rýchlo inaktívovaný antitrombínom III (ATIII) a heparínovým kofaktorom II (HCII) pri reakcii, ktorá je katalyzovaná heparínom alebo inými glykózaminoglykánmi odvodenými od proteoglykánu, pričom trombín je v tkanivách inaktívovaný proteázovým nexínom. Trombín prejavuje svoje viacnásobné celulárne aktivačné funkcie prostredníctvom celkom unikátneho trombínového receptora „obmedzovacieho ligandu,“, pozri publikácia Cell (1991), vol. 64, str. 1057, ktorý vyžaduje rovnaké aniónové väzbové miesto a aktívne miesto používané pre fibrinogénovú väzbu a štiepenie a v dôsledku trombomodulínovej väzby a aktivácie proteínom C. Vzhľadom k vyššie uvedenému je zrejmé, že naviazaniu trombínu konkurujú rozmanité odlišné skupiny *in vivo* molekulových cieľových miest, takže následné

proteolytické následky majú veľmi rôzne fyziologické konsekvencie, čo závisí od toho, aký typ bunky a receptor, modulátor, substrát alebo inhibítor viaže trombín.

Publikované údaje týkajúce sa proteínov antistazínu a anti-koagulačného peptidu kliešťa (TAP) ukazujú, že inhibítory faktora Xa sú účinnými antikoagulantmi, pozri publikácia *Thrombosis and Haemostasis* (1992), vol. 67, str. 371-376 a *Science* (1990), vol. 248, str. 593-596.

Aktívne miesto faktora Xa možno blokovat' buď inhibítorom pôsobiacim mechanizmovým spôsobom alebo inhibítorom s pevnou väzbou (inhibítor s pevnou väzbou sa odlišuje od inhibítora pôsobiaceho mechanizmovým spôsobom tým, že sa u neho nevyskytuje kovalentná väzba medzi enzýmom a inhibítorom). Z doterajšieho stavu techniky sú známe dva typy inhibítorov pôsobiace mechanizmovým spôsobom, a síce reverzibilné a ireverzibilné, ktoré sa navzájom od seba odlišujú ľahkosťou hydrolýzy väzby enzým-inhibítor, pozri publikácia *Thrombosis Res.* (1992), vol. 67, str. 221-231; a *Trends Pharmacol. Sci.*, (1987), vol. 8, str. 303-307. Ako príklady inhibítorov s pevnou väzbou možno uviesť rad guanidínových zlúčenín, pozri publikácia *Thrombosis Res.* (1980), vol. 19, str. 339-349. Deriváty arylsulfonyl-arginín-piperidín-karboxylovej kyseliny sú rovnako známe ako inhibítory trombínu s pevnou väzbou, pozri publikácia *Biochem.* (1984), vol. 23, str. 85-90 a rovnako tak i rad zlúčenín obsahujúcich arylamidínovú časť, vrátane 3-amidínofenylarylových derivátov, pozri publikácia *Thrombosis Res.* (1983), vol. 29, str. 635-642, a bis(amidino)benzylcykloketónov, pozri publikácia *Thrombosis Res.* (1980), vol. 17, str. 545-548. Terapeutické využitie týchto zlúčenín je však obmedzené ich slabou selektivitou na faktor Xa.

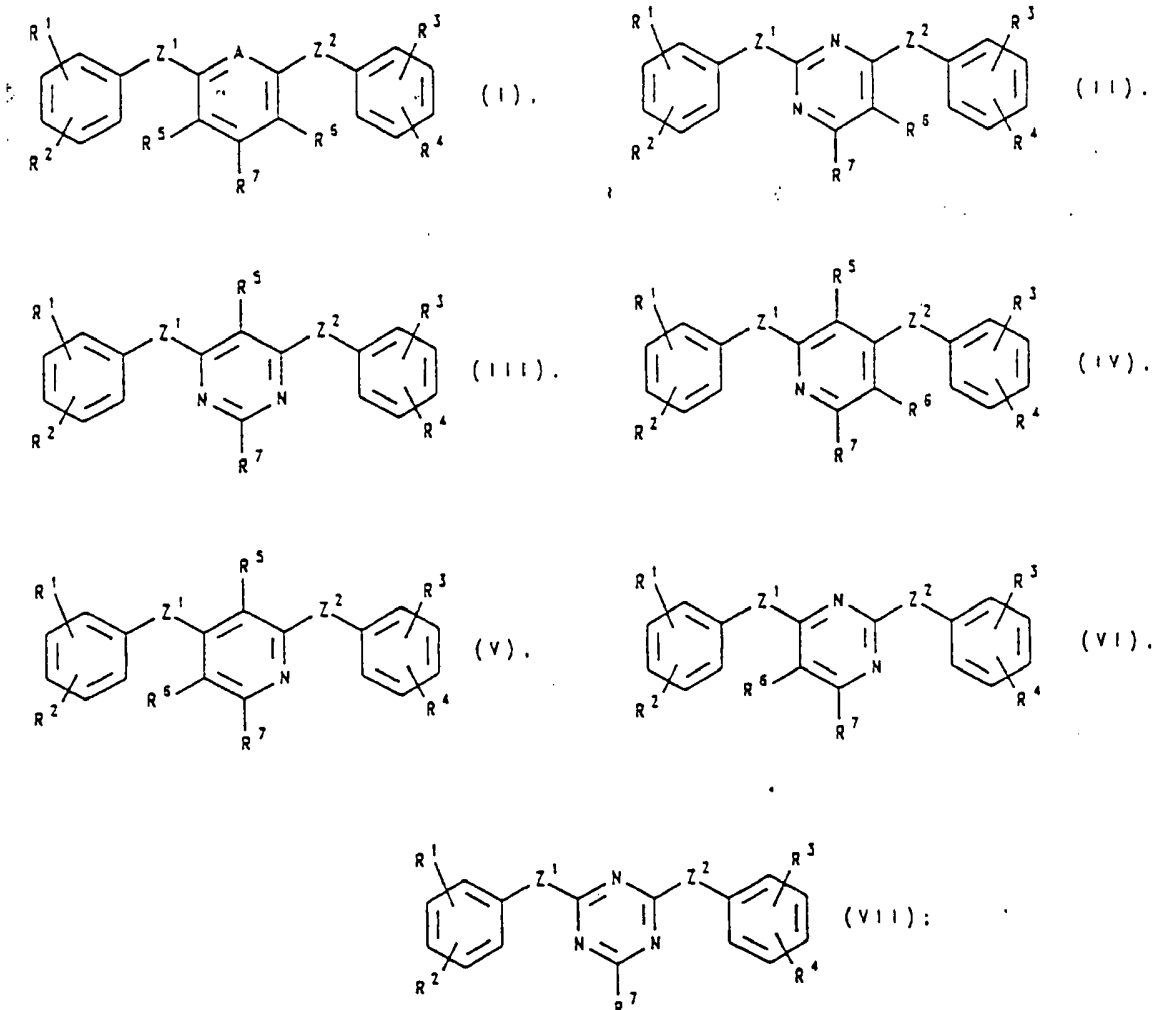
Čo sa týka publikácií podľa doterajšieho stavu techniky zaoberajúcich sa touto tematikou, potom vo zverejnenej európskej patentovej prihláške 0 540 051 (autor Nagahara a kol.) sa opisujú aromatické amidínové deriváty, o ktorých sa tu uvádza, že sú schopné vyvodzovat' silný antikoagulačný účinok prostredníctvom reverzibilnej inhibície faktora Xa.

Syntéza α, α' -bis(amidinobenzylidén)cykloalkanónov a α, α' -bis(amidinobenzyl)cykloalkanónov je opisovaná v publikácii Pharmazie (1977), vol. 32, č. 3, str. 141-145. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú inhibítory serínovej proteázy.

Podstata vynálezu

Predmetný vynález sa týka ďalej špecifikovaných zlúčenín, a ich farmaceuticky prijateľných solí, ktoré inhibujú ľudský faktor Xa, pričom z tohto dôvodu sú tieto zlúčeniny použiteľné ako farmakologické činidlá na liečenie stavov chorôb, ktoré sú charakterizované trombotickou aktivitou.

Podľa jedného z aspektov sa predmetný vynález týka zlúčenín vybraných zo súboru zahrňujúceho zlúčeniny všeobecných vzorcov I, II, III, IV, V, VI a VII:



v ktorých

A znamená skupinu $-C(R^8)=$ alebo $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom od seba nezávisle znamenajú $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ alebo $-OCH_2-$,

R^1 a R^4 navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^9$ alebo $-N(H)S(O)_2R^{12}$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$,

R^3 znamená atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-R^{11}-C(O)OR^9$, $-N(R^9)C(O)R^9$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle od seba každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-C(O)N(R^9)CH_2C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^{10}$ alebo $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4), skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4) alebo skupinu $-N(R^{14})R^{15}$,

R^8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,

R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou,

amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{11} znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou

skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom tieto atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 3 ďalších heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, v ktorom atómy uhlíka, dusíka alebo síry môžu byť prípadne oxidované, pričom tento heterocyklický kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorom m je 0 a 4), a prípadne je substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo skupinou $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

s tou podmienkou, že

ak R^7 predstavuje skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže byť fenylová skupina, naftylová skupina alebo piperidinylová skupina substituovaná $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže znamenať fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, piperidinylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená skupinu $-N(R^{14})R^{15}$, R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, nemôžu znamenať piperazínylovú skupinu alebo piperidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

vo forme jediného stereoizoméru alebo zmesi týchto stereoizomérov alebo farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín.

Podľa ďalšieho aspektu sa predmetný vynález týka kompozície vhodnej na liečenie ľudí trpiacich stavom chorôb charakterizovaným trombotickou aktivitou, pričom podstata tejto kompozície spočíva v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, definované vyššie alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny a farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku.

Podľa ďalšieho aspektu sa predmetný vynález týka spôsobu liečenia ľudí trpiacich stavom choroby charakterizovaným trombotickou aktivitou, pričom podstata tohto postupu spočíva v tom, že sa ľudskému jedincovi, potrebusúcemu toto liečenie, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu, definovanej vyššie.

Podľa ďalšieho aspektu sa predmetný vynález týka spôsobu liečenia ľudí trpiacich stavom choroby zmierniteľným inhibíciou faktora Xa, pričom podstata tohto postupu spočíva v tom, že sa ľudskému jedincovi, potrebusúcemu toto liečenie, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu, definovanej vyššie.

Podľa ďalšieho aspektu sa predmetný vynález týka spôsobu inhibície ľudského faktora Xa *in vitro* alebo *in vivo*, spočívajúcom v tom, že sa podáva zlúčenina podľa vynálezu.

V opise predmetného vynálezu a v nasledujúcich patentových nárokoch sú použité niektoré termíny, pričom pokiaľ nebude výslovne uvedené inak, potom majú tieto termíny nasledujúci význam.

Termínom „alkylová skupina,“ sa myslí jednoväzbový alebo dvojaväzbový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúci iba z atómov uhlíka a vodíka, neobsahujúci nenasýtený väzbu a obsahujúci jeden až šesť atómov uhlíka, ako je napríklad metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, 1-metyletylová skupina (izopropylová skupina), n-butylová skupina, n-pentylová skupina, 1,1-dimetyletylová skupina, (t-butylová skupina) a podobne.

Termínom „alkoxyskupina,“ sa myslí zvyšok všeobecného vzorca $-OR_a$, v ktorom R_a znamená alkylovú skupinu, rovnakého významu ako bolo definované vyššie, ako je napríklad metoxyskupina, etoxyskupina, n-propoxyskupina, 1-metyletoxyskupina (izo-propoxyskupina), n-butoxyskupina, n-pentoxyskupina, 1,1-dimetyletoxyskupina (t-butoxyskupina) a podobne.

Termínom „alkylénová skupina,“ sa myslí dvojaväzbový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúca iba atómy uhlíka a vodíka, neobsahujúci nenasýtenú väzbu a obsahujúci jeden až šesť atómov uhlíka, ako je napríklad metylénová skupina, etylénová skupina, propylénová skupina, n-butylenová skupina a podobne.

Termínom „arylová skupina,“ sa myslí fenylová skupina alebo naftylová skupina.

Termínom „aralkylová skupina,“ sa myslí zvyšok všeobecného vzorca $-R_aR_b$, v ktorom R_a znamená alkylovú skupinu, rovnakého významu ako bolo definované vyššie a R_b znamená arylovú skupinu, rovnakého významu ako bolo definované vyššie, ako je napríklad benzylová skupina.

Termínom „aryloxyskupina,“ sa myslí zvyšok všeobecného vzorca $-OR_b$, v ktorom R_b znamená arylovú skupinu rovnakého významu ako bolo definované vyššie, napríklad naftoxyskupina.

Termínom „aralkoxyskupina,, sa myslí zvyšok všeobecného vzorca $-OR_c$, v ktorom R_c znamená aralkylovú skupinu, rovnakého významu ako je definované vyššie, ako je napríklad benzyloxyskupina a podobne.

Termínom „amidínová skupina,, sa myslí zvyšok $-C(NH)NH_2$.

Termínom „karbocyklický kruhový systém,, sa myslí stabilný trojčlenný až pätnásťčlenný kruhový zvyšok pozostávajúci iba z atómov uhlíka a vodíka. Pre účely predmetného vynálezu môže byť tento karbocyklický kruhový systém monocyklický, bicyklický alebo tricyklický kruhový systém, ktorý môže rovnako zahrňovať kondenzované alebo mostíkové kruhové systémy a tento kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže byť aromatický a atómy uhlíka v tomto kruhovom systéme môžu byť prípadne oxidované. Ako príklad týchto karbocyklických kruhových systémov je možné uviesť bez toho, aby sa však rozsah predmetného vynálezu nejako obmedzoval iba na tieto systémy, cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cykloheptylovú skupinu, cyklooktylovú skupinu, cyklononylovú skupinu, cyklodecylovú skupinu, norbornánovú skupinu, norbornénovú skupinu, adamantylovú skupinu, bicyklo[2.2.2]oktánovú skupinu a podobne ďalšie skupiny.

Termínom „dialkylamínová skupina,, sa myslí skupina všeobecného vzorca $-NR_aR_b$, v ktorej každý zo substituentov R_a navzájom od seba nezávisle znamená alkylovú skupinu rovnakého významu ako bolo definované vyššie, ako je napríklad dimetylamínová skupina, metyletylamínová skupina, dietylamínová skupina, dipropylamínová skupina, etylpropylamínová skupina a podobne.

Termínom „dialkylaminokarbonylová skupina,, sa myslí skupina všeobecného vzorca $-C(O)NR_aR_a$, v ktorej každý zo substituentov R_a navzájom od seba nezávisle znamená alkylovú skupinu rovnakého významu ako bolo definované vyššie, ako je napríklad dimethylaminokarbonylová skupina, metyletylaminokarbonylová skupina, diethylaminokarbonylová skupina, dipropylaminokarbonylová skupina, etylpropylaminokarbonylová skupina a podobne.

Termínom „halogén,, sa myslí bróm, chlór alebo fluór.

Termínom „halogénalkylová skupina,, sa myslí alkylový zvyšok, ktorý má rovnaký význam ako bolo definované vyššie, substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénov, ako je napríklad trifluórmetylová skupina, difluórmetylová skupina, trichlórmetylová skupina, 2-trifluóretylová skupina, 3-bróm-2-fluórpropylová skupina, 1-brómmetyl-2-brómetylová skupina a podobne.

Termínom „halogénalkoxyskupina,, sa myslí skupina všeobecného vzorca $-OR_f$, v ktorej R_f znamená halogénalkylovú skupinu rovnakého významu ako je uvedené hore, ako je napríklad trifluórmetyoxyskupina, difluórmetyoxyskupina, trichlórmetyoxyskupina, 2-trifluóretoxyskupina, 1-trifluórmetyl-2-fluóretoxyskupina, 3-bróm-2-fluórpropoxyskupina, 1-brómmetyl-2-brómetoxyskupina a podobné ďalšie skupiny.

Termínom „heterocyklický kruhový systém,, sa myslí stabilný trojčlenný až pätnásťčlenný kruhový zvyšok, ktorý pozostáva z atómov uhlíka a jedného až štyroch heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atóm dusíka, kyslíka a síry. Pre účely predmetného vynálezu môže byť tento heterocyklický kruhový systém monocyklický, bicyklický alebo tricyklický kruhový systém, pričom ďalej môže obsahovať nakondenzovaný alebo mostikový kruhový systém, pričom ďalej atómy dusíka, uhlíka alebo síry v tomto heterocyklickom kruhovom systéme môžu byť prípadne oxidované a dusíkový atóm môže byť prípadne kvarternizovaný a ďalej môže byť tento kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém. Tento heterocyklický kruhový systém môže byť pripojený na hlavnú štruktúru na ktoromkoľvek svojom heteroatóme alebo atóme uhlíka, pričom vznikne stabilná štruktúra. Ako príklad týchto heterocyklických kruhových systémov je možné uviesť, bez toho, aby bol rozsah predmetného vynálezu nejako na tieto príklady obmedzený, aziridinylovú skupinu, azetidinylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu, 2-oxopiperazinylovú skupinu, 2-oxopiperidinylovú skupinu, 2-oxopyrolidinylovú skupinu, 2-oxoazepinylovú skupinu, azepinylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, 4-piperidonylovú skupinu, pyrolidylovú skupinu, pyrolidinylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu,

pyrazolidinylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, imidazolinylovú skupinu, imidazolidinylovú skupinu, pyridinylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, oxazolidinylovú skupinu, triazolylovú skupinu, indanylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu, izoxazolidinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiazolidinylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, chinuklidinylovú skupinu, izotiazolidinylovú skupinu, indolylovú skupinu, izoindolylovú skupinu, indolinylovú skupinu, izoindolinylovú skupinu, oktahydroindolinylovú skupinu, oktahydroizoindolinylovú skupinu, chinolinylovú skupinu, dihydrochinolinylovú skupinu, tetrahydrochinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, dekahydroizochinolinylovú skupinu, dihydroizochinolinylovú skupinu, tetrahydroizochinolinylovú skupinu, benzimidazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, benzpyranylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, furylovú skupinu, tetrahydrofurylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, tienylovú skupinu, benzotienylovú skupinu, tiamorfolinylovú skupinu, tiamorfolinylsulfoxidovú skupinu, tiamorfolinylsulfónovú skupinu, 2-azabicyklo[2.2.2]heptylovú skupinu a oxadiazolylovú skupinu.

Termínom „(1,2)-imidazolylová skupina,, sa myslí imidazolylový zvyšok, ktorý je pripojený buď na 1- alebo 2-polohu.

Termínom „(1,2)-imidazolinylová skupina,, sa myslí 4,5-dihydroimidazolylový zvyšok, ktorý je pripojený buď na 1- alebo 2-polohu.

Termínom „monoalkylamínová skupina,, sa myslí skupina všeobecného vzorca $-NHR_a$, v ktorom R_a znamená alkylovú skupinu rovnakého významu ako bolo uvedené hore, ako je napríklad metylamínová skupina, etylamínová skupina, propylamínová skupina a podobne.

Termínom „monoalkylaminokarbonylová skupina,, sa myslí skupina všeobecného vzorca $-C(O)NHR_a$, v ktorom R_a znamená alkylovú skupinu rovnakého významu ako bolo uvedené hore, ako je napríklad metylaminokarbonylová skupina, etylaminokarbonylová skupina, propylaminokarbonylová skupina a podobne.

Termín „(1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina„ sa myslí tetrahydro-pyrimidinylový zvyšok pripojený buď na 1- alebo 2-polohu.

Termínom „prípadný„ alebo „prípadne„ sa myslí to, že v nasledujúcej fáze opisovaná udalosť alebo jav (alebo faktická skutočnosť) môže nastať alebo nemusí nastať, takže do rozsahu predmetného vynálezu spadá ako riešenie, keď daná udalosť alebo faktický jav skutočne nastane, tak i riešenie, keď daná udalosť alebo faktický jav nenastane. Napríklad termín „prípadne substituovaná arylová skupina„ znamená, že táto arylová skupina môže byť alebo nemusí byť substituovaná, pričom týmto opisom sa myslí to, že do rozsahu predmetného vynálezu patria ako substituované arylové skupiny, tak arylové skupiny, ktoré nie sú substituované.

Termínom „farmaceuticky prijateľná soľ„ sa myslí ako adičná soľ s kyselinou, tak adičná soľ s bázickou látkou.

Termínom „farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou„ sa myslia soli, ktoré si zachovávajú svoju biologickú účinnosť a vlastnosti voľných báz, ktoré nie sú biologicky nežiaduce alebo inak vhodné, pričom tieto látky sa pripravujú postupom za použitia anorganických kyselín, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobné iné kyseliny, alebo za použitia organických kyselín, ako je napríklad kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina propiónová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina šťavelová, kyselina maleínová, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina fumárová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina škoricová, kyselina mandľová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina salicylová a podobné ďalšie kyseliny.

Termínom „farmaceuticky prijateľná adičná soľ s bázickou látkou„ sa myslia ako soli, ktoré si zachovávajú svoju biologickú účinnosť a vlastnosti voľných kyselín, ktoré nie sú biologicky nežiaduce alebo inak vhodné. Tieto soli sa pripravujú prídavkom anorganických bázických látok alebo organických bázických látok k týmto voľným kyselinám. Medzi soli odvodené od anorganických bázických látok je možné zahrnúť sodné soli, draselné soli, lítne

soli, amónne soli, vápenaté soli, horečnaté soli, soli železa, zinku, medi, horčíka, hliníka a podobné ďalšie soli, pričom však týmto výpočtom nie je rozsah predmetného vynálezu nijako obmedzený. Medzi výhodné anorganické soli patria amónne soli, sodné soli, draselné soli, vápenaté soli a horečnaté soli. Medzi soli odvodené od organických bázických látok je možné zahrnúť soli primárnych, sekundárnych a terciárnych amínov, substituované amíny, vrátane v prírode sa vyskytujúcich substituovaných amínov, soli s cyklickými amínmi a bázickými iónovými živcami, ako je napríklad izopropylamín, trimetylamín, dietylamín, trietylamín, tripropylamín, etanolamín, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminoetanol, trimetamín, dicyklohexylamín, lyzín, arginín, histidín, kofeín, prokaín, hydrabamín, cholín, betaín, etyléndiamín, glukozamín, metylglukamín, teobromín, puríny, piperazín, piperidín, N-etylpiperidín, polyamínové živice a podobné ďalšie látky. Hlavne výhodné organické bázické látky sú izopropylamín, dietylamín, etanolamín, trimetamín, dicyklohexylamín, cholín a kofeín.

Termínom „terapeuticky účinné množstvo,“ sa myslí množstvo zlúčeniny podľa predmetného vynálezu všeobecného vzorca (I), ktoré po podaní ľudskému jedincovi, potrebusúcemu liečenie, je dostatočné na dosiahnutie vyliečenia, pričom význam tohto termínu sa bude diskutovať ďalej, určitých stavov chorôb charakterizovaných trombotickou aktivitou. Toto množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré predstavuje „terapeuticky účinné množstvo,“ sa mení v závislosti od danej konkrétnej zlúčeniny, od stavu tejto choroby a od jej intenzity a ďalej od veku liečeného ľudského jedinca, pričom však toto terapeutické účinné množstvo sa môže stanoviť bežným rutinným spôsobom odborníkom pracujúcim v danom odbore na základe jeho vlastných skúseností a znalostí, ktorému sú známe všetky skutočnosti uvedené v tomto opise.

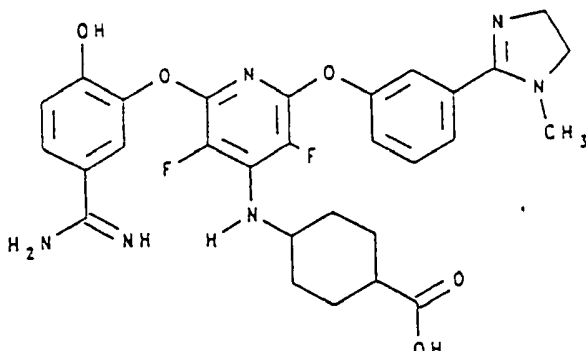
Do rozsahu termínu „liečiť,“ alebo „liečenie,“ ktorý je použitý v opise tohto vynálezu, patrí liečenie stavu choroby vyskytujúcej sa u ľudského jedinca, ktorý je charakterizovaný trombotickou aktivitou, pričom do rozsahu tohto termínu patrí:

- (i) prevencia stavu choroby tak, aby sa u tohto ľudského jedinca nevyskytol, hlavne v prípadoch, kedy je tento ľudský jedinec vopred disponovaný k výskytu tohto stavu choroby, pričom však zatiaľ u neho doteraz nebol tento stav choroby diagnostikovaný, ani týmto stavom choroby netrpel,
- (ii) inhibícia stavu choroby, to znamená zastavenie jeho vývoja, alebo
- (iii) zmiernenie tohto stavu choroby, to znamená dosiahnutie regresie tohto stavu choroby.

Výťažok každej z reakcií opisovanej v tomto opise je vyjadrený ako percentuálna hodnota teoretického výťažku.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli môžu vo svojej štruktúre obsahovať asymetrické uhlíkové atómy. Tieto zlúčeniny podľa predmetného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné soli môžu preto existovať ako jednotlivé stereoizoméry, racemáty a ako zmesi enantiomérov a diastereoizomérov. Všetky tieto jednotlivé stereoizoméry, racemáty a zmesi týchto látok patria do rozsahu predmetného vynálezu.

Nomenklatúra použitá v opise predmetného vynálezu v súvislosti so zlúčeninami podľa vynálezu, je v zásade modifikovaná forma IUPAC systému, pričom zlúčeniny podľa predmetného vynálezu sú označované ako deriváty benzamidínu. Napríklad je možné uviesť, že zlúčenina podľa predmetného vynálezu zo skupiny zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých A znamená $-N=$, Z^1 a Z^2 sú oba $-O-$, R^1 znamená hydroxyskupinu, R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, R_3 znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu, R^4 znamená atóm vodíka, R^5 a R^6 predstavujú oba atóm fluóru, R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$, v ktorej n je 0, R^9 predstavuje atóm vodíka a R^{13} znamená 1-karboxycyklohex-4-yllovú skupinu, to znamená zlúčenina



je označovaná ako 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Použitelnosť a podávanie

A. Použitelnosť

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu predstavujú inhibítory faktora Xa a vzhľadom k vyššie uvedenému sú vhodné na liečenie stavov chorôb charakterizovaných trombotickou aktivitou založenou na úlohe faktora Xa v koagulačnej kaskáde (pozri doterajší stav techniky uvádzaný vyššie). Primárnou indikáciou pre tieto zlúčeniny je profylaxia dlhodobého nebezpečenstva nasledujúca po infarkte myokardu. Ďalšími indikáciami sú profylaxie hlbokaj trombózy žíl (DVT) po ortopedickom chirurgickom zákroku alebo profylaxia vybraných pacientov po prechodnom ischemickom záchvate. Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu môžu byť rovnako vhodné na indikovanie takých stavov, pri ktorých sa v súčasnej dobe používa kumarín, ako je napríklad DVT alebo iné typy chirurgických zákrokov, ako je štep pri bypasse koronárnej artérie a perkutánna transluminálna koronárna angioplastika. Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu sú rovnako vhodné na liečenie trombotických komplikácií spojených s akútnou promyelocytickou leukémiou, diabetes, mnohonásobný myelóm, diseminovaná intravaskulárna koagulácia spojená so septickým šokom, infekcia spojená s purpura fulminans, respiračný syndróm u dospelých (ARDS), nestabilná angína a trombotické komplikácie spojené s aortálnymi chlopňami alebo vaskulárnou protézou. Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu sú rovnako vhodné na profylaxiu trombotických ochorení, hlavne u pacientov, u ktorých sa prejavuje vyššie riziko výskytu týchto chorôb.

Okrem toho sú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu vhodné ako diagnostické reakčné činidlá používané *in vitro* a *in vivo* na selektívnu inhibíciu

faktora Xa bez toho, aby došlo zároveň k inhibícii iných komponentov v koagulačnej kaskáde.

B. Testovanie

Primárnymi biotestami, ktoré sa používajú na demonštrovanie inhibičného účinku zlúčenín podľa predmetného vynálezu na faktor Xa, sú jednoduché chromogénne testy zahrňujúce použitie iba serínovej proteázy, testovanej zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, substrát a pufer (pozri napríklad publikácia *Thrombosis Res.* (1979), vol. 16, str. 245-254). Napríklad je možné uviesť, že na vykonanie primárneho biotestu je možné použiť štyri tkanivové serínové proteázy ľudského jedinca, a síce voľný faktor Xa, protrombinázu, trombín (IIa) a tkanivový plazminogénový aktivátor (TPA). Test na TPA bol s úspechom použitý pred demonštrovaním nežiaducich vedľajších účinkov inhibície fibrinolytického procesu (pozri napríklad publikácia *J. Med. Chem.* (1933), vol. 36, str. 314-319).

Podľa ďalšieho biotestu vhodného na demonštrovanie vhodnosti zlúčenín podľa predmetného vynálezu na inhibíciu faktora Xa sa testuje účinnosť týchto zlúčenín voči faktoru Xa v citrátovej plazme. Napríklad je možné uviesť, že antikoagulačnú účinnosť zlúčenín podľa predmetného vynálezu je možné testovať za použitia buď protrombínového časového intervalu (PT) alebo aktivovaného čiastočného tromboplastínového časového intervalu (aPTT), zatiaľ čo selektivita týchto zlúčenín sa skúša testom na trombínovú zrážanlivosť (TCT test). Korelácia hodnôt K_i získaných pri vykonávaní primárneho enzýmového testu s hodnotami K_i pre voľný faktor Xa v citrátovej plazme, sa vyhodnotí v porovnaní so zlúčeninami, ktoré navzájom reagujú s inými zložkami plazmy alebo sú inaktivované inými zložkami plazmy. Korelácia hodnôt K_i s predĺženými hodnotami PT predstavuje nevyhnutnú *in vitro* demonštráciu v tom zmysle, že účinnosť dosahovaná pri vykonávaní testu na inhibíciu voľného faktora Xa sa prevedie na účinnosť dosahovanú pri vykonávaní klinických testov na koaguláciu. Okrem toho je potrebné uviesť, že

predĺženie PT v citrátovej plazme sa môže použiť ako meria trvania účinku v následne vykonávaných farmakodynamických štúdiách.

Ďalšie informácie týkajúce sa testov na demonštrovanie aktivity zlúčenín podľa predmetného vynálezu je možné nájsť v publikáciách 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 metódy podávania

Podávanie zlúčenín podľa predmetného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľných solí v čistej forme alebo v inej vhodnej forme zodpovedajúcej farmaceutickému prostriedku je možné vykonať akýmkoľvek ľubovoľným vhodným spôsobom, ktorý sa bežne používa podľa doterajšieho stavu techniky na podávanie látok alebo činidiel slúžiacich podobnému účelu. Vzhľadom k vyššie uvedenému je možné uviesť, že toto podávanie je možné napríklad vykonať perorálnym spôsobom, nazálnym spôsobom, parenterálnym spôsobom, miestnou aplikáciou, transdermálne alebo rektálne, pričom tieto látky môžu byť vo forme pevnej, polopevnej, vo forme lyofilizovaného prášku alebo v kvapalnej dávkovej forme, ako sú napríklad tabletky, čapíky, pilulky, mäkké elastické alebo tvrdé želatínové kapsule, prášky, roztoky, suspenzie alebo aerosóly alebo podobné iné formy, vo výhodnom vyhotovení sa tieto látky podávajú v jednotkovej dávkovej forme vhodnej na podávanie alebo presné dávkovanie. Tieto farmaceutické prostriedky obsahujú bežnú farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku alebo excipient a zlúčeninu podľa predmetného vynálezu ako účinnú zložku týchto prostriedkov a okrem toho môžu tieto prostriedky obsahovať ďalšie iné medicínske prostriedky, farmaceutické činidlá, nosičové látky, adjuvans a podobné ďalšie látky.

Všeobecne je možné uviesť, že v závislosti od uvažovaného spôsobu podávania môžu tieto farmaceuticky prijateľné prostriedky obsahovať asi 1 % hmotnostné až 99 % hmotnostných zlúčeniny (alebo zlúčenín) podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto

zlúčeniny a 99 % hmotnostných až 1 % hmotnostné vhodného farmaceutického excipientu. Vo výhodnom vyhotovení podľa predmetného vynálezu tento prostriedok obsahuje asi 5 % hmotnostných až 75 % hmotnostných zlúčeniny (alebo zlúčenín) podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, pričom zvyšok tvoria vhodné farmaceutické excipienty.

Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa používa perorálny spôsob podávania, pričom sa použije bežný denný dávkový režim, ktorý sa upraví podľa stupňa intenzity stavu choroby, ktorý má byť liečený. V prípade tohto perorálneho podávania sa farmaceuticky prijateľné prostriedky, obsahujúce zlúčeninu (alebo zlúčeniny) podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od týchto zlúčenín, pripravujú tak, že sa vpravujú do ľubovoľného bežne podávaného excipientu, ako je napríklad manitol, laktóza, škrob, vopred želatínovaný škrob, stearát horečnatý, sodná soľ sacharínu, mastenec, étercelulózové deriváty, glukóza, želatína, sacharóza, citronan, propylgalát a podobné iné látky, ktoré majú farmaceutickú kvalitu. Tieto prostriedky môžu mať formu roztokov, suspenzií, tabletiiek, piluliek, kapsúl, práškov, formulácií s oneskoreným uvoľňovaním a podobne.

Vo výhodnom vyhotovení podľa predmetného vynálezu majú tieto prostriedky formu kapsúl, kapliet alebo tabletiiek a z tohto dôvodu rovnako obsahujú rozpúšťadlo, ako je napríklad laktóza, sacharóza, hydrogenufosforečnan vápenatý a podobné iné látky, ďalej dezintegračné činidlo, ako je napríklad sodná soľ croscarmelózy alebo jej deriváty, ďalej mazivo, ako je napríklad stearát sodný a podobné iné látky a spojivo, ako je napríklad škrob, akáciová živica, polyvinylpyrolidón, želatína, étercelulózové deriváty a podobne.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť rovnako formulované do formy čapíkov, pričom v týchto prípadoch sa používa asi 0,5 % hmotnostného až asi 50 % hmotnostných účinnej zložky vpravenej do nosičového materiálu, ktorý sa pomaly v tele

rozpúšťa, ako sú napríklad polyoxyetylénglykoly a polyetylénglykoly (PEG), ako je PEG 1000 (96 %) a PEG 4000 (4 %).

Kvapalné farmaceuticky podáateľné prostriedky môžu byť napríklad pripravené rozpúšťaním dispergovaním, atď. zlúčeniny (alebo zlúčenín) podľa predmetného vynálezu (v množstve asi 0,5 % hmotnostného až asi 20 % hmotnostných) alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od týchto zlúčenín alebo prípadných ďalších farmaceutických adjuvans v nosičovej látke, ako je napríklad voda, slaný roztok, vodný roztok dextrózy, glycerol, etanol a podobné ďalšie látky, čím sa získa roztok alebo suspenzia.

V prípade potreby môžu farmaceutické prostriedky podľa predmetného vynálezu rovnako obsahovať malé množstvá pomocných látok, ako sú napríklad zmáčacie alebo emulgačné prostriedky, činidlá na tmenie pH, antioxidanty a podobné ďalšie látky, pričom týmito látkami môžu byť napríklad kyselina citrónová, sorbitanmonolaurát, trietanolamínoleát, butylovaný hydroxytoluén a podobne.

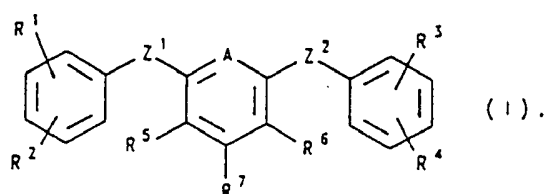
Konkrétne metódy prípravy týchto dávkových foriem sú z doterajšieho stavu techniky bežne známe alebo sú tieto metódy odborníkom pracujúcim v danom odbore zjavné, pričom v tomto smere je možné uviesť publikáciu Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1980). Tieto prostriedky určené na podávanie, obsahujú v každom prípade terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny na liečenie stavu choroby, ktorého zmiernenie sa dosahuje inhibíciou faktora Xa v zhode s poznatkami uvedenými v opise predmetného vynálezu.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli sa podávajú v terapeuticky účinnom množstve, ktoré závisí od radu faktorov, vrátane účinnosti použitých špecifických zlúčenín, metabolickej stability a dĺžky trvania účinku tejto zlúčeniny, od veku pacienta, od jeho telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, od jeho spôsobu stravovania, od spôsobu a časového intervalu podávania účinnej látky, od intervalov vylučovania, od kombinácie aplikovaných liekov, od intenzity

konkrétneho stavu choroby a od hostiteľa, ktorý prekonáva túto terapiu. Všeobecne je možné uviesť, že terapeuticky prijateľná denná dávka sa pohybuje v rozmedzí od asi 0,14 mg do asi 14,3 mg zlúčeniny podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny na kilogram telesnej hmotnosti za deň, vo výhodnom vyhotovení podľa predmetného vynálezu je toto množstvo v rozmedzí od asi 0,7 mg do asi 10 mg na kilogram telesnej hmotnosti za deň a podľa najvýhodnejšieho vyhotovenia je toto množstvo v rozmedzí od asi 1,4 mg do asi 7,2 mg na kilogram telesnej hmotnosti za deň. Napríklad je možné uviesť, že v prípade podávania zlúčenín u osoby s hmotnosťou 70 kg sa dávkové rozmedzie pohybuje v rozmedzí od asi 10 mg do asi 1,0 g zlúčeniny podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny za deň, vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa toto aplikované dávkované množstvo pohybuje v rozmedzí od asi 50 mg do asi 700 mg za deň, a podľa najvýhodnejšieho vyhotovenia je toto množstvo v rozmedzí od asi 100 mg do asi 500 mg za deň.

Z rozsahu zlúčenín podľa predmetného vynálezu, ktoré sú definované v hore uvedenom texte, sú určité skupiny týchto zlúčenín výhodné.

Výhodnú skupinu zlúčenín predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca I:



vo forme jedného stereoizoméru alebo zmesi stereoizomérov alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od týchto zlúčenín.

Výhodnú podskupinu zlúčenín z tejto skupiny zlúčenín podľa vynálezu predstavujú zlúčeniny, v ktorých

A znamená -N=,

Z¹ a Z² navzájom od seba nezávisle znamenajú -O-, -S-, alebo -OCH₂-,

R^1 a R^4 navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle od seba každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo halogénalkylovú skupinu,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou,

monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom tieto atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnú skupinu tejto podskupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená -N=,

Z¹ a Z² každý znamená -O-,

R¹ znamená atóm vodíka alebo skupinu -OR⁹,

R² znamená skupinu -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² alebo -C(NH)N(H)C(O)R⁹,

R³ znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R⁴ znamená atóm vodíka,

R⁵ a R⁶ každý predstavuje atóm halogénu,

R⁷ znamená skupinu -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (v ktorej n je 0 až 4),

R⁹ a R¹⁰ navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R¹² znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou,

alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnú podskupinu tejto skupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0),

R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu,

R^{13} znamená karbocyklický kruhový systém vybraný zo skupiny zahrňujúcej cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, norbornénovú skupinu, norbornánovú skupinu a adamantylovú skupinu, pričom tento kruhový systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0) a ďalej je prípadne substituovaný hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnými zlúčeninami z tejto podskupiny zlúčenín sú zlúčeniny, v ktorých:

R^1 znamená atóm vodíka, benzyloxyskupinu alebo hydroxyskupinu,

R^3 znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu a

R^5 a R^6 každý znamená atóm fluóru.

Najmä výhodné zlúčeniny z tejto podskupiny zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny:

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,3-dikarboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,1-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(2-karboxynorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxybicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,3-dikarboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,1-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-karboxynorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín, a
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxybicyklo[2,2,2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Z tejto skupiny zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny najvýhodnejšie:

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Ďalšiu výhodnú podskupinu zlúčenín z tejto skupiny zlúčenín tvoria zlúčeniny, v ktorých:

A znamená -N=,

Z¹ a Z² každý znamená -O-,

R¹ znamená atóm vodíka alebo skupinu -OR⁹,

R² znamená skupinu -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² alebo -C(NH)N(H)C(O)R⁹,

R³ znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R⁴ znamená atóm vodíka,

R⁵ a R⁶ každý predstavuje atóm halogénu,

R⁷ znamená skupinu -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³ (v ktorej n je 0 až 4),

R⁹ a R¹⁰ navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R¹² znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov v kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 4 heteroatómov, vybraných zo skupiny zahrňujúcej atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém a ďalej je tento systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej môže byť tento systém prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Ďalšiu výhodnú podskupinu tejto skupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom od seba nezávisle znamenajú $-O-$, $-S-$ alebo $-OCH_2-$

R^1 a R^4 navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle od seba každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo halogénalkylovú skupinu,

R^7 znamená skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je

prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom tieto atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnú skupinu tejto podskupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém

substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnú podskupinu tejto skupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, ktorých:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0).

R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu,

R^{13} znamená karbocyklický kruhový systém vybraný zo skupiny zahrňujúcej cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, norbornénovú skupinu, norbornánovú skupinu a adamantylovú skupinu, pričom tento kruhový systém je substituovaný $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0) a ďalej je prípadne substituovaný hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodné zlúčeniny z tejto podskupiny zlúčenín sú zlúčeniny, v ktorých:

R¹ znamená atóm vodíka, benzyloxyskupinu alebo hydroxyskupinu,

R³ znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu, a

R⁵ a R⁶ každý znamená atóm fluóru.

Najmä výhodné zlúčeniny z tejto podskupiny zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny:

- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklopent-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-4-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1,2-dikarboxycyklopent-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklobut-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-1-hydroxycyklobut-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxynorbornán-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonyl-2-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(9-metoxycarbonylfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-metoxycarbonyl-2-chlórfuorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-3,4,5-trihydroxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonylbicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-metoxycarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-2-hydroxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-metoxycarbonylbicyklo[2,2,1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonyladamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-2-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-karboxyfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-karboxy-2-chlórfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-3,4,5-trihydroxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxybicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-2-hydroxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxybicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxyadamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Ďalšiu výhodnú podskupinu zlúčenín z tejto skupiny zlúčenín podľa vynálezu predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená -N=,

Z¹ a Z² navzájom od seba nezávisle znamenajú -O-, -S- alebo -OCH₂-,

R¹ a R⁴ navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo skupinu -OR⁹,

R² znamená skupinu -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² alebo -C(NH)N(H)C(O)R⁹,

R³ znamená ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R⁵ a R⁶ nezávisle od seba každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú alebo halogénalkylovú skupinu,

R⁷ znamená skupinu -N(R¹⁴)R¹⁵,

R⁹ a R¹⁰ navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou,

dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 3 ďalších heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, v ktorom atómy uhlíka, dusíka alebo síry môžu byť prípadne oxidované, pričom tento heterocyklický kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorom m je 0 a 4), a prípadne je substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo skupinou $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnú skupinu tejto podskupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená -N=,

Z¹ a Z² každý znamená -O-,

R¹ znamená atóm vodíka alebo skupinu -OR⁹,

R² znamená skupinu -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² alebo -C(NH)N(H)C(O)R⁹,

R³ znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R⁴ znamená atóm vodíka,

R⁵ a R⁶ každý predstavuje atóm halogénu,

R⁹ a R¹⁰ navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R¹² znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou,

monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria heterocyklický kruhový systém vybraný zo skupiny zahrňujúcej dihydroizochinolinylovú skupinu, tetrahydroizochinolinylovú skupinu, 2-azabicyklo[2.2.1]heptylovú skupinu, azetidenylovú skupinu, tiazolidinylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, pyrrolidinylovú skupinu a 2-oxopiperazinylovú skupinu a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

Výhodnú podskupinu tejto skupiny zlúčenín predstavujú zlúčeniny, v ktorých:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinyllovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R⁹ a R¹⁰ navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu,

R¹⁶ znamená skupinu -C(O)OR⁹ alebo -C(O)N(R⁹)R¹⁰.

Výhodné zlúčeniny z tejto podskupiny zlúčenín sú zlúčeniny, v ktorých:

R¹ znamená atóm vodíka, benzyloxyskupinu alebo hydroxyskupinu,

R³ znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu a

R⁵ a R⁶ každý znamená atóm fluóru.

Najmä výhodné zlúčeniny z tejto podskupiny zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny:

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxymetyl-3-oxopiperazín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxy-dihydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(7-karboxy-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxy-tetrahydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxyazetidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxy-tiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonyl-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyl-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-4-hydroxypyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxy-5,5-dimetyltiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Najvýhodnejšie zlúčeniny z tejto skupiny zlúčenín sú nasledujúce látky:

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxypyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

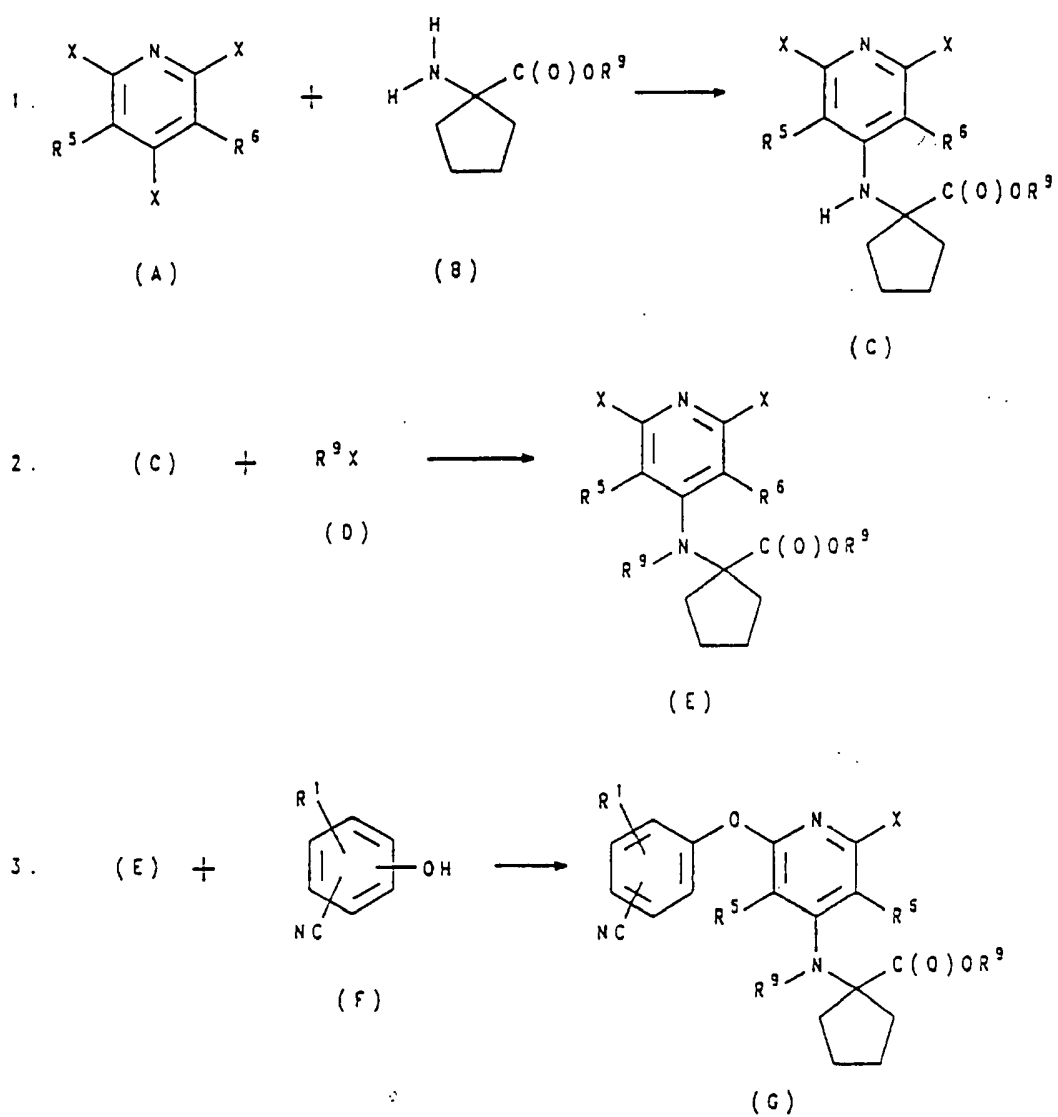
Z dôvodu stručnosti bude v nasledujúcom opise uvedený postup prípravy zlúčenín podľa predmetného vynálezu všeobecného vzorca (I), v ktorých A znamená -N=, Z^1 a Z^2 znamenajú oba -O-, R^2 znamená skupinu -C(NH)NH₂ a R^7 znamená skupinu -N(R⁹)-(C(R⁹)(R¹⁰))_n-R¹³, v ktorej R⁹ znamená alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu, n je 0 a R¹³ je cyklopentylová skupina substituovaná skupinou -C(O)OR⁹. Samozrejme je však možné použiť podobné syntetické postupy na prípravu ďalších zlúčenín všeobecných vzorcov I, II, III, IV, V, VI a VII. V tejto súvislosti je rovnako potrebné zdôrazniť, že v nasledujúcom opise sú možné iba také kombinácie jednotlivých substituentov a/alebo premenných (ako napríklad R³ a R⁴) v znázornených všeobecných vzorcoch, kedy tieto kombinácie poskytujú chemicky stabilné zlúčeniny.

A. Postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (Ia) a (Ib)

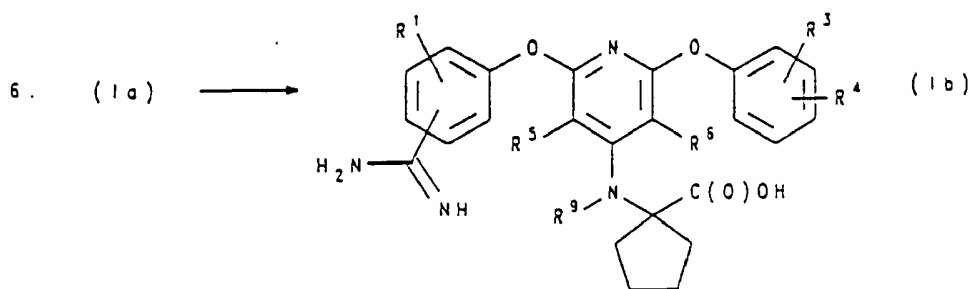
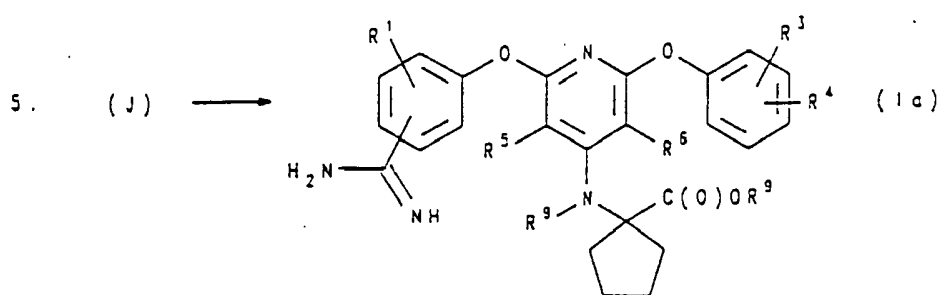
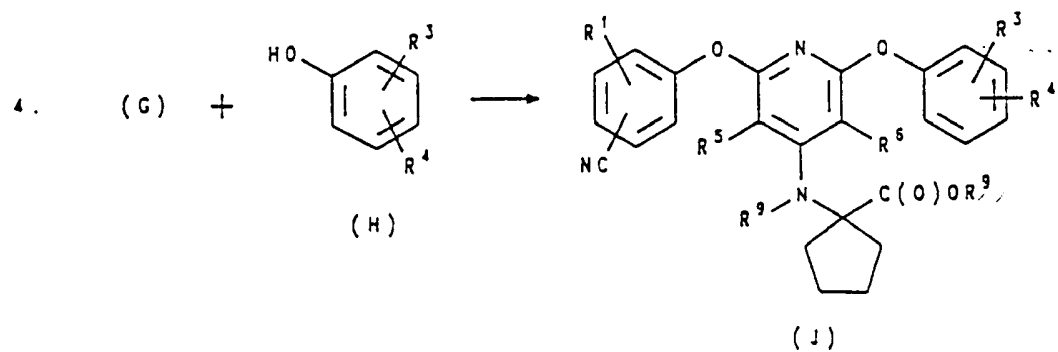
Zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ia) a (Ib), ktoré predstavujú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu opísané a definované v časti podstaty vynálezu, pozri vyššie, je možné pripraviť postupom, ktorý je ilustrovaný ďalej ako reakčná schéma I, pričom v týchto zlúčeninách vo všetkých prípadoch a

navzájom od seba nezávisle X znamená atóm halogénu, R^9 znamená alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^6 majú rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie v časti podstaty vynálezu.

Reakčná schéma I



Reakčná schéma 1 (pokračovanie)



Aminokyseliny všeobecného vzorca (B) predstavujú zlúčeniny, ktoré sú bežne na trhu k dispozícii, napríklad od firmy Aldrich Chemical Co., Sigma Chemical Co. alebo ICN Biomedicals, Inc. alebo predstavujú zlúčeniny, ktoré možno pripraviť metódami, ktoré sú odborníkom pracujúcim v danom odbore bežne známe. Okrem toho je potrebné uviesť, že ostatné aminokyseliny a hydroxykyseliny všeobecného vzorca $N(H)(R^9)-(C(R^9)R^{10})_n-R^{13}$, $HO-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ a $HN(R^{14})R^{15}$, v ktorých R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} a R^{15} majú rovnaký význam ako bolo uvedené v časti podstaty vynálezu, predstavujú rovnako bežne komerčne dostupné látky, napríklad od firmy Aldrich Chemical Co., Maybridge Co. a Janssen Co. alebo je možné tieto látky pripraviť metódami, ktoré sú odborníkom v danom odbore bežne známe a tieto zlúčeniny je možné podobným spôsobom použiť vo vyššie uvedenej reakčnej schéme namiesto zlúčeniny všeobecného vzorca (B) na prípravu zodpovedajúcich zlúčenín podľa vynálezu, v ktorých R^7 predstavuje skupiny $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$, $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ alebo skupinu $-N(R^{14})R^{15}$. Zlúčeniny všeobecných vzorcov (A), (D), (F) a (H) predstavujú látky, ktoré sú bežne na trhu k dispozícii, napríklad od firmy Aldrich Chemical Co. alebo je možné tieto zlúčeniny pripraviť metódami, ktoré sú odborníkom pracujúcim v danom odbore bežne známe. Všeobecne je možné uviesť, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) a (Ib) pripravujú tak, že sa najprv spracuje zlúčenina všeobecného vzorca (A) zlúčeninou všeobecného vzorca (B) v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad DMSO, v prítomnosti báze látky, ako je napríklad trietylamin, pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od $-20\text{ }^\circ\text{C}$ do $50\text{ }^\circ\text{C}$, vo výhodnom vyhotovení pri teplote okolia, počas asi 20 až 40 hodín. Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (C) sa potom oddelí z reakčnej zmesi štandardnými metódami, ako je napríklad extrakcia, filtrácia a odstraňovanie rozpúšťadla vo vákuu.

Výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (C) sa potom spracuje zlúčeninou všeobecného vzorca (D), pričom sa použijú štandardné alkylačné podmienky, napríklad postup v aprotickom rozpúšťadle, vo výhodnom vyhotovení v acetonitrile, v prítomnosti báze látky, ako je napríklad hydrid sodný, pri teplote okolia počas až 24 hodín, vo výhodnom vyhotovení prebieha toto spracovávanie počas asi 2 hodiny. Takto pripravená zlúčenina

všeobecného vzorca (E) sa potom oddelí z reakčnej zmesi štandardnými metódami, ako je napríklad extrakcia, odstraňovanie rozpúšťadla vo vákuu alebo okamžitá chromatografia.

Takto pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (E) v aprotickom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile, sa potom spracuje ekvimolárnym množstvom zlúčeniny všeobecného vzorca (F) v prítomnosti bázeickej látky, ako je napríklad uhličitan cézny, pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 20 °C do 120 °C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote okolia, čas dostatočne dlhý na dokončenie požadovanej reakcie, čo je monitorované chromatografickou metódou v tenkej vrstve (TLC-chromatografická metóda). Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (G) sa potom oddelí z reakčnej zmesi štandardnými oddeľovacími metódami, ako je napríklad extrakcia, odstraňovanie rozpúšťadla vo vákuu a okamžitá chromatografia.

Zlúčenina všeobecného vzorca (G) v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad DMSO, sa potom spracuje ekvimolárnym množstvom zlúčeniny všeobecného vzorca (H) v prítomnosti bázeickej látky, ako je napríklad uhličitan cézny, pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 20 °C do 120 °C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote asi 35 °C, čas postačujúci na dokončenie požadovanej reakcie, napríklad asi 13 hodín. Táto reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu okolia a získaná zlúčenina všeobecného vzorca (J) sa potom oddelí z reakčnej zmesi štandardnými oddeľovacími metódami, ako je napríklad extrakcia, odstraňovanie rozpúšťadla vo vákuu alebo okamžitá chromatografia.

Zlúčenina všeobecného vzorca (J) sa potom rozpustí v bezvodom alkanole, ako je napríklad etanol, načo sa k tomuto roztoku pridá bezvodá minerálna kyselina, vo výhodnom vyhotovení kyselina chlorovodíková, čo sa vykonáva v čase dostatočnom na inkorporovanie kyseliny do roztoku, pričom sa súčasne udržiava teplota reakčnej zmesi na asi -78 °C. Po skončení vpravovania tejto kyseliny do roztoku sa reakčná nádoba utesní a reakčná zmes sa potom nechá ohriať na teplotu okolia a súčasne sa premiešava počas 12 až 24 hodín, vo výhodnom vyhotovení počas asi 16 hodín, pri teplote okolia. Použitie rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a výsledný zvyšok sa rozpustí

v čerstvom bezvodom alkanole, vo výhodnom vyhotovení v etanole, načo sa potom tento podiel spracuje bezvodým plynným amoniakom pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od teploty okolia do 100 °C počas asi 1 až asi 5 hodín, vo výhodnom vyhotovení počas asi 2 hodiny. Zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) sa potom oddelí z tejto reakčnej zmesi štandardnými oddeľovacími metódami, ako je napríklad odstraňovanie rozpúšťadla vo vákuu a čistenie metódou vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC-metóda).

V alternatívnom vyhotovení, namiesto spracovania výsledného zvyšku uvedeného vyššie bezvodým amoniakom (v plynnom stave), je možné tento výsledný zvyšok spracovať zlúčeninou všeobecného vzorca NH_2OR^9 , pričom sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca (Ia), v ktorej R^2 znamená skupinu $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^9$.

Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) sa potom hydrolyzuje za acidických podmienok, napríklad sa použije spracovávanie silnou minerálnou kyselinou, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ib). Okrem toho je potrebné uviesť, že počas vykonávania tohto stupňa sa všetky zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), takto získané, ktoré obsahujú esterovú časť, ako sú substituenti R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} alebo R^{14} a R^{15} (spoločne s atómom dusíka), sa hydrolyzujú na zlúčeniny, ktoré obsahujú zodpovedajúci kyselinový substituent.

Ďalej je potrebné uviesť, že zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) je možné spracovať za štandardných transesterifikačných podmienok alkoholom všeobecného vzorca R^9OH , v ktorom R^9 znamená arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), pričom sa pripraví zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých R^9 je prípadne substituovaná arylová skupina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorých R^3 predstavuje skupinu $-C(NH)NH_2$ alebo $-N(NH)N(H)OR^9$ sa pripravujú zo zodpovedajúcich kyanozlúčenín, pričom sa použije podobný postup ako je uvedené hore v súvislosti so zlúčeninami všeobecného vzorca (J).

Okrem toho je potrebné poznamenať, že zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorých R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} alebo R^{14} (spoločne s atómom dusíka) obsahujú skupinu $-C(O)N(R^9)R^{10}$ alebo skupinu $-C(O)OR^9$ (v ktorých každý zo substituentov R^9 alebo R^{10} navzájom od seba nezávisle predstavujú každý alkylovú skupinu, prípadne substituovanú aryllovú skupinu alebo prípadne substituovanú aralkylovú skupinu), môžu byť hydrolyzované za acidických podmienok, pričom sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} alebo R^{14} a R^{15} (spoločne s atómom dusíka) obsahujú skupinu $-C(O)OH$.

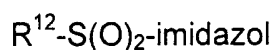
Okrem toho je potrebné uviesť, že zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorom R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} alebo R^{14} a R^{15} obsahujú skupinu $-C(O)R^9$, v ktorej R^9 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, prípadne substituovanú aryllovú skupinu alebo prípadne substituovanú aralkylovú skupinu, sa môžu amidovať za štandardných amidačných podmienok, pričom sa pripravujú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorom R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} alebo R^{14} a R^{15} (spoločne s atómom dusíka) obsahujú skupinu $-C(O)N(R^9)R^{10}$, v ktorej R^9 a R^{10} navzájom od seba nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, prípadne substituovanú aryllovú skupinu alebo prípadne substituovanú aralkylovú skupinu.

Okrem toho je potrebné uviesť, že zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorých R^1 , R^3 , R^4 , R^5 alebo R^6 obsahujú nitroskupinu, sa môžu redukovať za štandardných podmienok, pričom sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorých R^1 , R^3 , R^4 , R^5 alebo R^6 obsahujú aminoskupinu, pričom tieto zlúčeniny možno spracovať vhodným alkylačným činidlom alebo acylačným činidlom, pričom sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), v ktorých R^1 , R^3 , R^4 , R^5 alebo R^6 obsahujú skupinu $-N(R^9)R^{10}$ alebo skupinu $-N(R^9)C(O)R^{10}$, v ktorých každý zo substituentov R^9 a

R^{10} navzájom od seba nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkylovú skupinu, prípadne substituovanú arylovú skupinu alebo prípadne substituovanú aralkylovú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) môžu byť ďalej spracované vhodným halogenidom kyseliny, vo výhodnom vyhotovení chloridom kyseliny alebo vhodným anhydridom kyseliny alebo inou ekvivalentnou zlúčeninou, pričom sa získajú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých R^2 znamená skupinu $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, v ktorej R^9 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, prípadne substituovanú arylovú skupinu alebo prípadne substituovanú aralkylovú skupinu. V alternatívnom vyhotovení môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) ďalej spracovaná karbamoylchloridovými zlúčeninami alebo ich ekvivalentmi, pričom sa získajú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých R^2 znamená skupinu $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, v ktorej R^{12} má rovnaký význam ako bolo uvedené hore v časti podstaty vynálezu.

V alternatívnom vyhotovení podľa vynálezu môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) ďalej spracované zlúčeninami všeobecného vzorca:



(v ktorých R^{12} má rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie v časti podstaty vynálezu) v polárnom rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid, pri teplote okolia, pričom sa získajú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých R^2 znamená skupinu $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$.

V alternatívnom vyhotovení môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) podľa vynálezu ďalej spracované vhodným N- R^9 -substituovaným fenyلكarbamátom v polárnom rozpúšťadle, vo výhodnom vyhotovení metylénchloridom, pri teplote okolia počas asi 6 až 24 hodín, vo výhodnom vyhotovení počas asi 12 hodín, pričom sa získajú zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, v ktorých R^{12} znamená skupinu $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$.

Okrem toho je potrebné uviesť, že v prípadoch, kedy sú zlúčeniny všeobecného vzorca (B) už substituované na aminoskupine substituentmi R^9 , definovanými vyššie v časti podstaty vynálezu, potom nie je potrebné vykonať

alkylačný proces podľa stupňa 2, ako bolo uvedené vyššie v reakčnej schéme 1.

Okrem toho je potrebné uviesť, že zlúčeniny všeobecného vzorca (B), ktoré obsahujú ďalšie reaktívne hydroxyskupiny alebo aminoskupiny, sa môžu spracovať vhodnou chrániacou skupinou kyslíka alebo dusíka pred vykonaním stupňa 1 a potom podľa potreby vykonať odstránenie tejto chrániacej skupiny, čím sa získa voľná hydroxyskupina alebo aminoskupina.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V nasledujúcich príkladoch budú deriváty podľa predmetného vynálezu, postup ich prípravy, farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny, použitie týchto látok ako protizrážacích činidiel a ich účinky podrobnejšie opísané s pomocou konkrétnych príkladov vyhotovenia a farmakologických testov, ktoré sú však iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah predmetného vynálezu.

Príprava I

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca (B)

A.

Podľa tohto vyhotovenia bol roztok obsahujúci 1-amino-1-cyklopentánkarboxylovú kyselinu (v množstve 2,0 g, 16 mmolov) v absolútnom etanole (30 ml) ochladený na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, načo bol podrobený prebublávaníu plynným chlorovodíkom počas 10 minút. Reakčná nádoba bola potom utesnená zátkou a premiešavaná pri teplote okolia. Po 22 hodinách bola takto získaná reakčná zmes skoncentrovaná vo vákuu, pričom týmto spôsobom sa získala hydrochloridová soľ 1-etoxykarbonyl-1-aminocyklopentánu vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 3,0 g (100 %).

NMR (CDCl_3): 9,0 (br s, 3), 2,4 - 1,8 (m, 8), 1,4 (t, 3) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore, boli pripravené nasledujúce estery:

- 1-etoxykarbonyl-2-aminocyklopentán,
- 1-etoxykarbonyl-2-aminocyklohexán,
- 1-etoxykarbonyl-3-aminocyklohexán,
- 1-etoxykarbonyl-4-aminocyklohexán,
- 3-etoxykarbonylmetyl-2-oxopiperazín,
- 1,1-dietoxykarbonyl-4-aminocyklohexán,
- 1,3-dietoxykarbonyl-4-aminocyklohexán,
- 1-etoxykarbonyl-1,2-dihydroxycyklobután,
- 1-etoxykarbonyl-3-hydroxycyklobután,
- 1-etoxykarbonyl-2-hydroxycyklopentán,
- 1,2-dietoxykarbonyl-4-hydroxycyklopentán,
- 1-etoxykarbonyl-2-hydroxycyklohexán,
- 1-etoxykarbonyl-4-hydroxycyklohexán,
- 3-etoxykarbonyldihydroizochinolín,
- 3-etoxykarbonyltetrahydroizochinolín,
- 6-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptán,
- 7-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptán,
- 2-etoxykarbonyl-3-aminonorbornán,
- 3-etoxykarbonylazetidín,
- 4-etoxykarbonyltiazolidín,
- 2-etoxykarbonylpyrolín,
- 2-etoxykarbonylpyrolidín,
- 2-etoxykarbonyl-4-hydroxypyrolidín,
- 4-etoxykarbonyl-5,5-dimetyltiazolidín,
- 1-etoxykarbonyl-1-aminocyklopropán,
- 2-etoxykarbonyl-2-aminonorbornán,

- 1,3-dietoxykarbonyl-1-aminocyklobután,
- 4-etoxykarbonyl-4-aminochinuklidín,
- 1-benzyloxykarbonyl-1,2-dihydroxycyklohexa-3,5-dién,
- 1-benzyloxykarbonyl-1-hydroxycyklohexán
- 9-metoxykarbonyl-9-hydroxyfluorén,
- 9-metoxykarbonyl-2-chlórfuorén,
- 1-metoxykarbonyl-1,3,4,5-tetrahydroxycyklohexán,
- 1-metoxykarbonyl-1-hydroxycyklopropán,
- 1-metoxykarbonyl-1-hydroxycykloheptán,
- 1-metoxykarbonyl-1-hydroxycyklopentán,
- 1-metoxykarbonyl-1-hydroxycyklobután,
- 1-metoxykarbonyl-3-hydroxybicyklo[3.2.1]oktán,
- 1-metoxykarbonyl-3-hydroxybicyklo[2.2.1]heptán,
- 1-metoxykarbonyl-4-hydroxybicyklo[2.2.1]heptán,
- 1-metoxykarbonyl-3-hydroxyadamantán,
- 1,3-dimetoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-hydroxy-6-oxocyklohex-5-én,
- 1-metoxykarbonyl-3-hydroxymetylbicyklo[2.2.2]oktán,
- 1-metoxykarbonyl-4-hydroxybicyklo[2.2.2]oktán, a
- 1-metoxykarbonyl-1-metyl-2-hydroxy-2-etenylcyklohexyl.

Príprava 2

Prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (C)

A.

Podľa tohto vyhotovenia bol pripravený roztok obsahujúci hydrochloridovú soľ etylesteru kyseliny 1-amino-1-cyklopentánkarboxylovej (použitý 1,0 gram, čo je 5,2 mmolov), čo je látka pripravená hore uvedeným spôsobom, v acetonitrile (50 ml), pričom tento roztok bol ochladený na teplotu $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, načo bol pridaný pentafluórpyridín (v množstve 0,57 ml, čo je 0,87 g alebo 5,2 mmolov) a

trietylamín (v množstve 3,6 ml, alebo 2,6 g, čo je 26 mmolov). Takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom nechána pomaly ohrievať sa na okolitú teplotu, pričom sa súčasne ohrievala. Po 3 dňoch bola táto reakčná zmes naliata do zmesi obsahujúcej 100 ml 50 %-nej soľanky vo vode a 100 ml etylacetátu. Vodná vrstva bola potom oddelená a extrahovaná ďalším podielom 100 ml etylesteru kyseliny octovej. Organické extrakty boli potom spojené a usušené síranom horečnatým $MgSO_4$, načo bol tento podiel prefiltrovaný a skoncentrovaný vo vákuu, pričom týmto spôsobom bol pripravený 4-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín, čo je zlúčenina všeobecného vzorca (C), vo forme kryštalickej pevnej látky.

Výtťažok: 1,3 g (82 %).

NMR ($CDCl_3$): 4,8 (br s, 1), 4,2 (q, 2), 2,5 - 1,7 (m, 8), 1,3 (t, 3) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore, bola pripravená nasledujúca zlúčenina všeobecného vzorca (C):

4-*N*-(2-metoxykarbonylpyrolidín-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín.

C.

Podobným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (C):

- 4-*N*-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(3-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(4,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(2,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(1-etoxykarbonylcykloprop-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-*N*-(3-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,

- 4-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklobut-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonyl-2-benzyloxycyklobut-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(3-etoxykarbonylcyklobut-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(3,4-dietoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonyltetrahydroizochinolin-3-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(6-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(7-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(3-etoxykarbonylazetidín-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(4-etoxykarbonyltiazolidín-3-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonylpyrolín-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-etoxykarbonyl-4-benzyloxypyrolidín-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(4-etoxykarbonyl-5,5-dimetyltiazolidín-3-yl)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-metoxykarbonyl-2-benzyloxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(1-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(1-metoxykarbonyl-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(2-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(9-metoxykarbonylfluorén-9-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(9-metoxykarbonyl-2-chlórfuorén-9-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(1-metoxykarbonyl-3,4,5-benzyloxycyklohex-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(1-metoxykarbonylcykloprop-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(1-metoxykarbonylcyklohept-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,

- 4-(1-metoxycarbonylcyklopent-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(3-metoxycarbonylbicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(4-metoxycarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(3-metoxycarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(1-metoxycarbonyl-2-benzyloxycyklobut-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(3-metoxycarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(4-metoxycarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín, a
- 4-(3-metoxycarbonyladamant-1-yl)oxy-2,3,5,6-tetrafluórpyridín.

Príprava 3

Prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (E)

A.

Podľa tohto vyhotovenia bol použitý roztok obsahujúci 4-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridín (v množstve 1,3 g, čo je 4,2 mmolov) v acetonitrile (40 ml), pričom k tomuto roztoku bol pridaný hydrid sodný (v množstve 0,8 g, čo je 20 mmolov, vo forme 60 %-nej disperzie v minerálnom oleji). Po tom, čo prestal vývoj plynu, bol k tejto reakčnej zmesi pridaný jódmetán (použitých 0,322 ml, čo je 0,72 g alebo 5,0 mmolov) a takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote okolia počas 1 hodiny. Táto zmes bola potom naliata do zmesi obsahujúcej 100 ml 50 %-je soľanky vo vode a 100 ml etylacetátu. Vodná vrstva bola potom oddelená a extrahovaná ďalším podielom 100 ml etylacetátu. Organické extrakty boli spojené, pričom takto získaný spojený podiel bol potom usušený síranom horečnatým MgSO₄, prefiltrovaný a skoncentrovaný vo vákuu kvôli získaniu svetlo oranžového oleja. Produkt bol prečistený okamžikovou chromatografickou metódou na silikagéli, pričom týmto spôsobom sa získal 4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín, čo je zlúčenina všeobecného vzorca (E), vo forme čirej bezfarebnej kvapaliny.

Výťažok: 0,89 g (65 %).

NMR (CDCl₃): 4,2 (q, 2), 3,2 (s, 3), 2,3 - 1,7 (m, 8), 1,3 (t, 3) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore, boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (E):

- 4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-metyl-*N*-(3-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-metyl-*N*-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-metyl-*N*-(4,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-etyl-*N*-(2,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-etyl-*N*-(1-etoxykarbonylcykloprop-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-etyl-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-etyl-*N*-(3-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín,
- 4-(*N*-etyl-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklobut-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín.

Príprava 4

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca (G)

A.

Podľa tohto vyhotovenia bol použitý roztok, ktorý obsahoval 4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-2,3,5,6-tetrafluórpyridín (v množstve 0,89 g, čo je 2,8 mmolov) v acetonitrile (30 ml), pričom do tohto roztoku bol potom pridaný 2-benzyloxy-5-kyanofenol (v množstve 0,63 g, čo je 2,8 mmolov) a uhličitan cézny (použitý 1,2 g, čo je 3,6 mmolov). Takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote 60 °C počas 1 dňa. Táto zmes bola potom ochladená na teplotu okolia, načo bola naliata do zmesi 100 ml vody a 100 ml etylacetátu. Vzniknutá vodná vrstva bola oddelená a

extrahovaná ďalším podielom 100 ml etylacetátu. Organické extrakty boli spojené, pričom tento spojený podiel bol potom premytý 1 M vodným roztokom hydroxidu draselného (100 ml) a soľankou (100 ml), načo bol tento podiel usušený síranom horečnatým $MgSO_4$, prefiltrovaný a skoncentrovaný vo vákuu, čím sa získal žltý olej. Tento produkt bol potom prečistený okamžitou chromatografickou metódou na silikagéli, pričom týmto postupom sa získal 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril, čo je zlúčenina všeobecného vzorca (G), vo forme číreho bezfarebného oleja.

Výťažok: 0,87 g (60 %).

NMR ($CDCl_3$): 7,6 - 7,1 (m, 8), 5,2 (s, 2), 4,2 (q, 2), 3,1 (s, 3), 2,3 - 1,6 (m, 8), 1,3 (t, 3) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore, bola pripravená nasledujúca zlúčenina všeobecného vzorca (G):

- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-metoxykarbonylpyrolidín-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril.

C.

Podobným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (G):

- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(3-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(4,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(1-etoxykarbonylcykloprop-1-yl)amino-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(3-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklobut-1-yl)amino-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyl-2-benzyloxy-cyklobut-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-etoxykarbonylcyklobut-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3,4-dietoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyltetrahydroizochinolin-3-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzoni-tril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-(6-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(7-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-etoxykarbonylazetidín-1-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonyltiazolidín-3-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolín-1-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyl-4-benzyloxy-pyrolidín-1-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonyl-5,5-dimetyltiazolidín-3-yl)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(3-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(4,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(2,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(1-etoxykarbonylcykloprop-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(3-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklobut-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-2-metoxykarbonyl-2-benzyloxy-cyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(9-metoxykarbonylfluorén-9-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(9-metoxykarbonyl-2-chlórfluorén-9-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-3,4,5-tribenzyloxycyklohex-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcykloprop-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohept-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[3.2.1]-okt-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-metoxykarbonylbicyklo[2.2.2]-okt-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[2.2.2]-okt-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-2-benzyloxycyklobut-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[2.2.1]-hept-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-metoxykarbonylbicyklo[2.2.1]-hept-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril, a
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonyladamant-1-yl)oxy-6,3,5-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril.

Príprava 5

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca (J)

A.

Podľa tohto vyhotovenia bol použitý roztok, ktorý obsahoval 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-3,5,6-trifluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril (použitá 0,87 g, čo je 1,7 mmolu) v DMSO (17 ml), pričom k tomuto roztoku bol pridaný 3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenol (v množstve 0,32 g, čo je 1,8 mmolu) a uhličitan cézny (v množstve 0,7 g, čo je 2,1 mmolov). Výsledná reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote 35 °C. Po 4 dňoch bola táto reakčná zmes ochladená na teplotu okolia a potom bola naliata do zmesi obsahujúcej 100 ml vody a 100 ml etylacetátu. Vodná vrstva bola oddelená a extrahovaná ďalším podielom 100 ml etylacetátu. Organické extrakty boli spojené a tento spojený podiel bol premytý 0,5 M vodným roztokom hydroxidu

draselného (100 ml) a soľankou (100 ml), načo bol potom tento podiel usušený síranom horečnatým MgSO₄, prefiltrovaný a skoncentrovaný vo vákuu, pričom týmto spôsobom bol pripravený 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril vo forme pevnej peny.

NMR (CDCl₃): 7,4 - 6,8 (m, 12), 5,0 (s, 2), 4,2 (q, 2), 3,9 (t, 2), 3,5 (t, 2), 3,2 (s, 3), 2,8 (s, 3), 2,4 - 1,7 (m, 8), 1,3 (t, 3) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore, bola pripravená nasledujúca zlúčenina všeobecného vzorca (J):

- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazol-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril.

C.

Podobným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (J):

- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(3-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(4,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(1-etoxykarbonylcykloprop-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(3-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklobut-1-yl)amino-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyl-2-benzyloxy-cyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-etoxykarbonylcyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3,4-dietoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyltetrahydroizochinolín-3-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(6-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(7-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-etoxykarbonylazetidín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonyltiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyl-4-benzyloxy-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-etoxykarbonyl-5,5-dimetyltiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(3-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(4-etoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(4,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(2,4-dietoxykarbonylcyklohex-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(1-etoxykarbonylcykloprop-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(3-etoxykarbonylnorbornán-2-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-etyl-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklobut-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy)-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-metoxykarbonyl-2-benzyloxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]-benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(2-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(9-metoxykarbonylfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(9-metoxykarbonyl-2-chlórfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-3,4,5-tribenzyloxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,

- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-metoxykarbonylbicyklo[2.2.2]-okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[2.2.2]-okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-2-benzyloxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[2.2.1]-hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril,
- 4-benzyloxy-3-[(4-(4-metoxykarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril, a
- 4-benzyloxy-3-[(4-(3-metoxykarbonyladamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzonitril.

Príklad 1

Postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (Ia)

A.

Podľa tohto postupu bol použitý roztok obsahujúci 4-benzyloxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluór-pyridín-2-yl)oxy]benzonitril (v množstve 1,1 g, čo je 1,6 mmolu) v absolútnom etanole (30 ml), pričom tento roztok bol ochladený na -78 °C a touto zmesou bol potom prebublávaný plynný chlorovodík počas 15 minút. Takto získaná výsledná zmes bola potom premiešavaná v utesnenej nádobe pri teplote okolia počas 22 hodín, načo bola skoncentrovaná za súčasného odstránenia prchavých podielov vo vákuu a bez zahrievania, pričom týmto spôsobom sa získala biela pevná pena. Táto pena bola potom rozpustená v absolútnom etanole (40 ml) a tento produkt bol potom zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom, pričom touto zmesou bol opatrne prebublávaný plynný amoniak. Po 3 hodinách bola táto reakčná zmes ochladená na teplotu okolia a skoncentrovaná vo vákuu. Tento produkt bol prečistený metódou

HPLC na kolóne C18 Dynamax, pričom sa použilo gradientové eluovanie s použitím 20 až 80 %-ného acetonitrilu vo vode s prídavkom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej, pričom týmto spôsobom bol pripravený požadovaný produkt, 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín vo forme soli s kyselinou trifluóroctovou, pričom táto zlúčenina sa získala ako biela pevná látka.

NMR (DMSO- d_6 /TFA): 10,2 (br s, 1), 9,0 (br s, 2), 8,8 (br s, 2), 7,3 - 7,6 (m, 6), 7,0 (d, 2), 3,9 - 4,2 (m, 6), 3,2 (s, 3), 3,0 (s, 3), 2,9 (s, 3), 2,1 (m, 4), 1,6 - 1,8 (m, 4), 1,2 (t, 3) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I):

4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín vo forme soli s trifluóroctovou kyselinou.

NMR (DMSO- d_6): 10,2 (br s, 1), 9,0 (br s, 2), 8,8 (br s, 2), 7,3 - 7,6 (m, 6), 7,0 (d, 2), 4,8 (m, 1), 3,8 - 4,2 (m, 8), 3,0 (s, 3), 2,9 (s, 3), 2,3 (m, 1), 1,9 (m, 3), 1,2 (t, 3) ppm.

4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín vo forme soli s trifluóroctovou kyselinou.

NMR (DMSO- d_6): 10,2 (br s, 1), 9,0 (br s, 2), 8,8 (br s, 2), 7,3 - 7,6 (m, 6), 7,0 (d, 2), 4,8 (m, 1), 3,8 - 4,2 (m, 6), 3,6 (s, 3), 3,0 (s, 3), 2,9 (s, 3), 2,3 (m, 1), 1,9 (m, 3) ppm.

C.

Podobným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I):

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-metoxykarbonylcyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,3-dimetoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-metoxykarbonylcyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-metoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-metoxykarbonylcyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-metoxykarbonylcyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-metoxykarbonylcyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,1-dietoxykarbonylcyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-etoxykarbonylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,3-dietoxykarbonylcyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,1-dietoxykarbonylcyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-etoxykarbonylnorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklopent-2-yl)oxy)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohex-2-yl)oxy)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohex-4-yl)oxy)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1,2-dimetoxykarbonylcyklopent-3-yl)oxy)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklobut-3-yl)oxy)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-1-hydroxycyklobut-3-yl)oxy)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylnorbornán-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylmetyl-3-oxopiperazín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-etoxykarbonyldihydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(7-etoxykarbonyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-etoxykarbonyltetrahydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-etoxykarbonylazetidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-etoxykarbonyltiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonyl-4-hydroxypyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-etoxykarbonyl-5,5-dimetyltiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonyl-2-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-1-metyl-2-etenyl-cyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-metoxycarbonylfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-metoxycarbonyl-2-chlórfuorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-3,4,5-trihydroxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonylbicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-metoxycarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-2-hydroxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxycarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-metoxycarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín, a

- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxykarbonyladamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Príklad 2

Postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (Ib)

A.

Podľa tohto postupu bol použitý roztok, ktorý obsahoval 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín vo forme soli s kyselinou trifluóroctovou (použitie 0,80 g, čo je 1,2 mmolu) v 25 ml 6 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, pričom tento roztok bol potom premiešavaný 1 hodinu pri teplote 60 °C. Tento roztok bol potom ochladený na teplotu okolia, načo bol zriedený acetonitrilom a kyselinou trifluóroctovou a potom bol tento produkt vyčistený HPLC metódou v kolóne C18 Dynamax, pričom sa použila gradientová elúcia s použitím 20 až 80 %-ného acetonitrilu vo vode s prídavkom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej a týmto spôsobom bol pripravený požadovaný 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín vo forme soli s kyselinou trifluóroctovou, pričom tento produkt bola biela pevná látka.

NMR (DMSO- d_6 /TFA): 10,2 (br s, 1), 9,0 (br s, 2), 8,8 (br s, 2), 7,3 - 7,6 (m, 6), 7,0 (d, 2), 4,1 (m, 2), 3,9 (m, 2), 3,2 (s, 3), 3,0 (s, 3), 2,9 (s, 3), 2,1 (m, 4), 1,6 - 1,8 (m, 4) ppm.

B.

Podobným spôsobom ako je uvedené hore bola pripravená nasledujúca zlúčenina všeobecného vzorca (I):

4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(2-karboxypyrolidín-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín vo forme soli s kyselinou trifluóroctovou.

NMR (DMSO-d₆): 10,2 (br s, 1), 9,0 (br s, 2), 8,8 (br s, 2), 7,3 - 7,6 (m, 6), 7,0 (d, 2), 4,7 (m, 1), 3,8 - 4,1 (m, 6), 3,0 (s, 3), 2,3 (m, 1), 1,9 (m, 3) ppm.

C.

Podobným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I):

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,3-dikarboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1,1-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(2-karboxynorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(1-karboxybicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,3-dikarboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1,1-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(2-karboxynorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-karboxybicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklopent-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-4-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1,2-dikarboxycyklopent-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklobut-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-1-hydroxycyklobut-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxynorbornán-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxymetyl-3-oxopiperazín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxy-dihydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(6-karboxy-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxy-tetrahydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxy-azetidín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxy-tiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxi-karbonyl-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxy-karbonyl-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-4-hydroxy-pyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxy-5,5-dimetyl-tiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-2-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-karboxyfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-karboxy-2-chlórfuorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-3,4,5-trihydroxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)-imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxybicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-2-hydroxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxybicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín, a
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxyadamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Príklad 3

V tomto príklade bude ilustrovaná príprava reprezentatívnych farmaceutických prostriedkov na perorálne podávanie, ktoré obsahujú zlúčeninu podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako napríklad 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

A.

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	20,0 %
laktóza	79,5 %
stearát horečnatý	0,5 %

Vyššie uvedené zložky boli zmiešané a vložené do želatínových kapsúl s pevným obalom, pričom každá táto kapsula obsahovala 100 mg uvedenej zmesi.

B.

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	20,0 %
stearát horečnatý	0,9 %
škrob	8,6 %
laktóza	69,6 %
PVP (polyvinylpyrolidín)	0,9 %

Vyššie uvedené zložky boli s výnimkou stearátu horečnatého spojené a granulované s použitím vody ako granulačnej kvapaliny. Takto získaný prípravok bol potom usušený, zmiešaný so stearátom horečnatým a sformovaný do formy tabletiiek vo vhodnom tabletovacom zariadení.

C.

Zložky	
zlúčenina podľa vynálezu	0,1 g
propylénglykol	20,0 g
polyetylénglykol 400	20,0 g
polysorbát 80	1,0 g
voda	doplnok do 100 ml

Zlúčenina podľa predmetného vynálezu bola rozpustená v propylénglykole, polyetylénglykole 400 a polysorbáte 80. Potom bolo pridané dostatočné množstvo vody za súčasného miešania, čím sa získalo 100 ml roztoku, ktorý bol prefiltrovaný a dávkovaný do fľaštičiek.

D.

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	20,0 %
podzemnicový olej	78,0 %
Span 60	2,0 %

Tieto vyššie uvedené zložky boli roztavené, zmiešané a plnené do mäkkých elastických kapsúl.

E.

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	1,0 %
metyl alebo karboxymetylcelulóza	2,0 %
0,9 %-ný slaný roztok	doplnok do 100 ml

Zlúčenina podľa predmetného vynálezu bola rozpustená v roztoku celulózy a v slanom roztoku, tento roztok bol prefiltrovaný a plnený do fľaštičiek na použitie.

Príklad 4

V tomto príklade bude ilustrovaná príprava reprezentatívneho farmaceutického prostriedku na parenterálne podávanie, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako napríklad 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-metyl-*N*-(1-etoxykarbonyl)pyrolidín-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Zložky	
zlúčenina podľa vynálezu	0,02 g
propylénglykol	20,0 g
polyetylénglykol 400	20,0 g
polysorbát 80	1,0 g
0,9 %-ný slaný roztok	doplnok do 100 ml

Zlúčenina podľa predmetného vynálezu bola rozpustená v propylénglykole, polyetylénglykole 400 a polysorbáte 80. Potom bolo za miešania pridané dostatočné množstvo 0,9 %-ného slaného roztoku tak, aby sa získalo 100 ml I.V. roztoku, ktorý bol prefiltrovaný s použitím 0,2 μ membránového filtra a potom bol tento roztok plnený za sterilných podmienok.

Príklad 5

V tomto príklade bude ilustrovaná príprava reprezentatívneho farmaceutického prostriedku vo forme čapíka, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako

napríklad 4-hydroxy-3-[(4-(*N*-(2-etoxykarbonyl-pyrolidín-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	1,0 %
polyetylén glykol 1000	74,5 %
polyetylén glykol 4000	24,5 %

Jednotlivé zložky boli spoločne roztavené a zmiešané na parnom kúpeli, načo boli naliate do foriem, pričom v každej forme bolo obsiahnuté celkovo 2,5 g tohto prostriedku.

Príklad 6

V tomto príklade bude ilustrovaná príprava reprezentatívneho farmaceutického prostriedku vhodného na insufláciu, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako napríklad 4-hydroxy-3-[4-(*N*-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)-oxy]benzamidín.

Zložky	% hmot./hmot.
mikronizovaná zlúčenina podľa vynálezu	1,0 %
mikronizovaná laktóza	99,0 %

Uvedené zložky boli rozomleté, zmiešané a naplnené do insuflátora, ktorý bol vybavený dávkovacou pumpičkou.

Príklad 7

V tomto príklade bude ilustrovaná príprava reprezentatívneho farmaceutického prostriedku vo forme pre rozprašovač, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako napríklad 4-hydroxy-3-[4-(*N*-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)amino)-6-(3-(1-metylimidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)-oxy]benzamidín.

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	0,005 %
voda	89,995 %
etanol	10,000 %

Zlúčenina podľa predmetného vynálezu bola rozpustená v etanole a zmiešaná s vodou. Táto formulácia bola potom naplnená do nebulizéra vybaveného dávkovacou pumpičkou.

Príklad 8

V tomto príklade bude ilustrovaná príprava reprezentatívneho farmaceutického prostriedku v aerosólovej forme, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa predmetného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako napríklad

Zložky	% hmot./hmot.
zlúčenina podľa vynálezu	0,10 %
Propelant 11/12	98,90 %
kyselina olejová	1,00 %

Zlúčenina podľa predmetného vynálezu bola dispergovaná v kyseline olejovej a propelantoch. Takto získaná výsledná zmes bola potom naliata do zásobníka pre aerosól, ktorý bol vybavený odmeriavacím ventilom.

Príklad 9

Test *in vitro* na faktor Xa, trombín a aktivátor tkanivového plazminogénu

V tomto teste bude demonštrovaná účinnosť zlúčenín podľa predmetného vynálezu voči faktoru Xa trombínu a aktivátoru tkanivového plazminogénu. Tieto aktivity je možné stanoviť ako počiatočný rozsah rozštiepenia peptidu p-nitroanilidu týmto enzýmom. Produkt tohto štiepenia, p-nitroanilín, absorbuje pri 405 nm a molárnom extinkčnom koeficiente $9\,920\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Reakčné látky a roztoky:

Dimetylsulfoxid (DMSO) (s kvalitou analyzovanou metódou podľa Bakera)

Testovací pufor:

50 mM TrisHCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂ a 0,1 % polyetylén glykol 6000, pH 7,5.

Enzýmy (Enzyme Research Lab.):

1. Zásobný roztok ľudského faktora Xa: 0,281 mg/ml v testovacom pufri, skladované pri teplote -80 °C (pracovný roztok (2X): 106 ng/ml alebo 2 nM v testovacom pufri, pripravený pred použitím).
2. Zásobný roztok ľudského trombínu: skladované pri teplote -80 °C (pracovný roztok (2X): 1200 ng/ml alebo 40 nM v testovacom pufri, pripravený pred použitím).
3. Ľudský tkanivový plazminogénový aktivátor (tPA) (dva reťazce, Sigma) zásobný roztok: 1 mg/ml, skladované pri teplote -80 °C (pracovný roztok (2X): 1361 ng/ml v testovacom pufri, pripravený pred použitím).

Chromogénne substráty (Pharmacia Hepar Inc.):

1. S2222 (FXa test) zásobný roztok: 6 mM v dH₂O, skladované pri teplote 4 °C (zásobný roztok (4X): 656 μM v testovacom pufri).

2. S2302 (trombínový test) zásobný roztok: 10 mM v dH₂O, skladované pri teplote 4 °C (zásobný roztok (4X): 1200 μ v testovacom pufri).

3. S2288 (tPA test) zásobný roztok: 10 mM v dH₂O, skladované pri teplote 4 °C (pracovný roztok (4X): 1484 μM v testovacom pufri).

(Všetky substrátové pracovné roztoky boli pripravené v testovacom dni 5)

Štandardný zásobný roztok inhibičnej zlúčeniny:

5 mM v DMSO, skladované pri teplote -20 °C.

Zásobné roztoky testovaných zlúčenín (zlúčeniny podľa predmetného vynálezu):

10 mM v DMSO, skladované pri teplote -20 °C.

Testovací postup:

Testy boli vykonávané s použitím 96-jamkových mikrotitračných platní pri celkovom objeme 200 μl. Test bol vykonaný pri finálnej koncentrácii 50 mM TrisHCl, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, 0,1 % polyetylén glykol 6000, pH 7,5, v neprítomnosti alebo v prítomnosti štandardného inhibítora alebo testovanej zlúčeniny a enzýmu a substrátu pri nasledujúcich koncentráciách:

1. 1 nM faktoru Xa a 164 μM S2222,
2. 20 nM trombínu a 300 μM S2302 a
3. 10 nM tPA a 371 μM S2288.

Koncentrácie štandardných inhibičných zlúčenín pri tomto teste boli v rozsahu od 5 μM do 0,021 μM v 1 až 3 zriedeniach. Koncentrácia testovaných zlúčenín sa pri vykonávaní týchto testov zvyčajne pohybovala v rozsahu od 10 μM do 0,041 μM v 1 až 3 zriedeniach. V prípade účinných testovaných zlúčenín boli koncentrácie, použité v prípade testu na faktor Xa, ďalej zriedené 100-násobne (100 nM až 0,41 nM) alebo 1000-násobne (10 nM až 0,041 nM). Všetky použité koncentrácie substrátu zodpovedali ich hodnote K_m za podmienok vykonávaného testu. Tieto testy sa vykonali pri teplote okolia.

V prvom stupni tohto testu boli pripravené zásobné roztoky testovanej zlúčeniny s koncentráciou 10 mM v DMSO (v prípade účinných testovaných zlúčenín, 10 mM zásobné roztoky boli ďalej zriedené na 0,1 alebo 0,01 mM roztoky v prípade testu na faktor Xa), pričom potom nasledovala príprava pracovných roztokov testovaných zlúčenín (4X) postupným zriedením 10 mM zásobných roztokov s použitím prístroja Biomek 1000 (alebo Multiprobe 204) v hlbokých 96-jamkových platniach nasledujúcim spôsobom:

a) pripravil sa 40 μ M pracovný roztok zriedením 10 mM zásobným roztokom 1 až 250 v testovacom pufri v dvoch stupňoch: 1 až 100 a 1 až 2,5,

b) pripravilo sa postupne päť ďalších zriedení (1 : 3) tohto 40 μ M roztoku (600 μ l pre každú koncentráciu). V tomto teste teda bolo použitých celkom šesť zriedených roztokov testovanej zlúčeniny, so štandardnou inhibičnou zlúčeninou (5 mM zásobný roztok) alebo DMSO (kontrolný) boli vykonané rovnaké stupne zriedenia ako je uvedené vyššie pre testované zlúčeniny.

V nasledujúcom stupni tohto testu sa preniesli 50 μ l pracovné roztoky testovanej zlúčeniny (4X) (s koncentráciou v rozsahu 40 μ M až 0,164 μ M), v dvojitém vyhotovení, na mikrotitračné platne s použitím Biomek alebo MP204). K týmto roztokom sa potom pridalo 100 μ l enzýmového pracovného roztoku (2X) s pomocou Biomek alebo MP204). Výsledné roztoky boli inkubované pri teplote okolia počas 10 minút.

K týmto roztokom sa potom pridalo 50 μ l substrátového pracovného roztoku (4X) s použitím Biomek alebo MP204.

Kinetické charakteristiky enzýmu sa merali pri 405 nm v 10 sekundových intervaloch počas piatich minút s použitím prístroja Thermomax plate reader pri okolitej teplote.

Vyhodnotenie K_i testovaných zlúčenín:

Enzýmová rýchlosť bola vyhodnotená ako hodnota mOD/minúta, ktorá bola stanovená pri prvých dvoch minútach merania. Hodnoty IC_{50} boli stanovené aplikáciou týchto hodnôt na log-logitovú rovnicu (lineárnu) alebo na

Morrisonovu rovnicu (nelineárnu) s pomocou Excel spread-sheet. Hodnoty K_i sa potom získali delením hodnoty IC_{50} dvoma. Potom boli bežným rutinným spôsobom vypočítané hodnoty K_i (faktor Xa) nižšie ako 3 nM z Morrisonovej rovnice.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu vykazovali pri vykonávaní týchto testov schopnosť inhibovať ľudský faktor Xa a ľudský trombín.

Príklad 10

In vivo test na ľudskú protrombinázu

Pomocou tohto testu bola demonštrovaná schopnosť zlúčenín podľa predmetného vynálezu inhibovať protrombinázu. Protrombináza (PTáza) katalyzuje aktiváciu protrombínu za vzniku fragmentu 1,2 plus trombínu a meizotrombínu ako medziprodukty tohto procesu. Tento test predstavuje test na konečné štádium. Aktivita protrombinázy sa meria ako aktivita trombínu (jeden z reakčných produktov) alebo pomocou množstva vytvoreného trombínu za čas s pomocou štandardnej krivky trombínu (nM verzus mOD/minúta). Kvôli vyhodnoteniu IC_{50} (PTáza) zlúčenín podľa predmetného vynálezu sa aktivita PTázy vyjadrí trombínovou aktivitou (mOD/minúta).

Použité látky:

Enzýmy:

1. Ľudský faktor Va (Haematologic Technologies Inc., Cat# HCVA-0110), pracovný roztok: 1,0 mg/ml v 50 % glycerolu, 2 mM $CaCl_2$, skladované pri teplote $-20\text{ }^\circ\text{C}$.
2. Ľudský faktor Xa (Enzyme Res. Lab. Cat# HFXa1011), pracovný roztok: 0,281 mg/ml v testovacom pufri (bez BSA), skladované pri teplote $-80\text{ }^\circ\text{C}$.
3. Ľudský protrombín (FII) (Enzyme Res. Lab., Cat# HP1002), pracovný roztok: zriedený FII na 4,85 mg/ml v testovacom pufri (bez BSA), skladované pri teplote $-80\text{ }^\circ\text{C}$.

Fosfolipidové vačky (PCPS):

PCPS vačky (80 % PC, 20 % PS) boli pripravené za pomoci modifikácie metódy uvedenej v publikácii: Barenholz a kol., Biochemistry (1977), Vol. 16, str. 2806 - 2810.

Fosfatidylserín (Avanti Polar Lipids, Inc., Cat# 840032): 10 mg/ml v chloroforme, čistený z mozgu, skladovaný pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíka alebo argónu.

Fosfatidilcholín (Avanti Polar Lipids, Inc., Cat# 850457): 50 mg/ml v chloroforme, syntetický 16 : 0 - 18 : 1 palmitoyl - oleoyl, skladované pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíka alebo argónu.

Spectrozyme-TH (American Diagnostica Inc., Cat# 238 L, 50 μmol ov, skladované pri teplote miestnosti), pracovný roztok: rozpustené 50 μmol ov v 10 ml dH_2O .

BSA (Sigma Chem. Col. Cat# A-7888, Fraction V, RIA akosť).

Testovací pufo: 50 mM TrisHCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 2,5 mM CaCl_2 , 0,1 % PEG 6000 (BDH), 0,05 % BSA (Sigma, Fr. V., RIA akosť).

Pre jednu platňu boli pripravené nasledujúce pracovné roztoky:

1. Protrombinázový komplex:

a) 100 μM PCPS (27,5 μl PCPS zásobného roztoku (4,36 mM) zriedené na konečnú koncentráciu 1200 μl testovacím pufrom.

b) 25 nM ľudský faktor Va: 5,08 μl Va zásobného roztoku (1 mg/ml) bol zriedený na konečnú koncentráciu 1200 μl testovacím pufrom.

c) 5 pM ľudský faktor Xa: bol zriedený Xa zásobný roztok (0,281 mg/ml) v pomere 1 : 1 220 000 testovacím pufrom. Pripravené prinajmenšom 1200 μl .

Jednotlivé ekvivalentné objemy (1100 μl) každého komponentu boli spojené v poradí PCPS, faktor Va a faktor Xa. Tento podiel bol nechán stáť pri teplote

okolía počas 5 až 10 minút a potom bol okamžite použitý alebo bol tento podiel uchovávaný na ľade (pred použitím bola teplota upravená na teplotu okolía).

2. 6 μM ľudský protrombín (FII): zriedené 124 μl FII zásobného roztoku (4,85 mg/ml) na konečnú koncentráciu 1400 μl testovacím pufrom.

3. 20 mM EDTA/testovací pufor: 0,8 ml 0,5 M EDTA (pH 8,5) plus 19,2 ml testovacieho pufru.

4. 0,2 mM Spectrozyme-TH/EDTA pufor: 0,44 ml SPTH zásobného roztoku (5 mM) plus 10,56 ml 20 mM EDTA/zásobný pufor.

5. Testované zlúčeniny (zlúčeniny podľa predmetného vynálezu).

Pripravené boli zásobné roztoky (5X) z 10 mM zásobného roztoku (DMSO) a rad zriedených roztokov 1 : 3. Zlúčeniny boli testované pri 6 koncentráciách dvakrát.

Podmienky testu a postup:

Protrombinázová reakcia bola vykonaná vo finálnej 50 μl zmesi obsahujúcej PTázu (20 μM PCPS, 5 nM hFVa a 1 pM hFXa), 1,2 μM ľudského faktora II a s premenlivou koncentráciou testovaných zlúčenín (5 μM až 0,021 μM alebo nižší koncentračný rozsah). Táto reakcia bola naštartovaná prídavkom PTázy a reakčná zmes bola inkubovaná počas 6 minút pri teplote okolía. Reakcia bola potom zastavená prídavkom EDTA/pufru na konečnú koncentráciu 10 mM. Aktivita trombínu (produkt) bola meraná v prítomnosti 0,1 mM Spectrozyme-TH ako substrát pri 405 nm počas 5 minút (10 sekundové intervaly) pri teplote okolía s pomocou THEROmax microplate reader. Reakcie boli vykonané na 96-jamkových mikrotitračných platniach.

V prvom stupni tohto testu bolo 10 μl zriedenej testovanej zlúčeniny (5X) alebo pufru pridaných na platne, čo bolo vykonané dvojito. Potom bolo 10 μl protrombínu (hFII) (5X) pridaných do každej jamky. Ďalších 30 μl PTázy bolo pridaných do každej jamky, načo bolo vykonané meranie počas asi 30 sekúnd. Tieto platne boli potom inkubované pri teplote okolía počas 6 minút.

V nasledujúcom stupni bolo 50 μ l 20 mM EDTA (v testovacom pufri) pridaných do každej jamky kvôli zastaveniu reakcie. Výsledné roztoky boli potom miešané počas asi 10 sekúnd. Potom bolo 100 μ l 0,2 mM Spectrozyme pridaných do každej jamky. Rýchlosť trombínovej reakcie bola potom meraná pri 405 nm počas 5 minút (v 10 sekundových intervaloch) s pomocou Molecular Devices microplate reader.

Vyhodnotenie:

Rýchlosť trombínovej reakcie bola vyjadrená ako mOD/minúta, pričom bolo použité OD odpočtov počas päťminútovej reakcie. Hodnoty IC₅₀ boli vypočítané s pomocou vhodného programu z log-logitovej krivky.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu prejavovali schopnosť inhibovať trombinázu pri testovaní týmto hore opísaným testom.

Príklad 11

In vivo test

V nasledujúcom teste bola demonštrovaná schopnosť zlúčenín podľa predmetného vynálezu pôsobiť ako antikoagulačné látky.

Podľa tohto testu boli použiti samčekovia krýs (s hmotnosťou 250 až 330 g), ktorí boli anestetizovaní pentobarbitalom sodným (90 mg/kg i.p.) a pripravení na vykonanie chirurgického zákroku. Ľavá krčná tepna bola kanylovaná na meranie krvného tlaku a rovnako na odoberanie krvných vzoriek na monitorovanie meniacej sa zrážanlivosti (protrombínová doba (PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový interval (aPTT)). Chvostová žila bola kanylovaná pre účely aplikovania testovaných zlúčenín (to znamená zlúčenín podľa predmetného vynálezu a štandardných zlúčenín) a tromboplastínovej infúzie. Potom bolo otvorené brucho strednou incíziou, načo bola oddelená abdominálna vena cava vo vzdialenosti 2 až 3 cm od renálnej žily. Všetky žilné rozvetvenia v tomto 2 až 3 centimetrovom segmente abdominálnej vény cava boli podviazané. Po vykonaní všetkých týchto chirurgických zákrokov boli

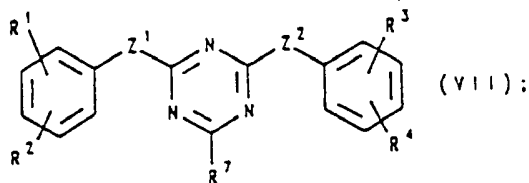
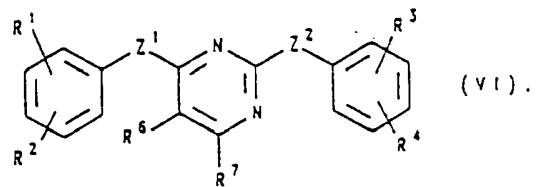
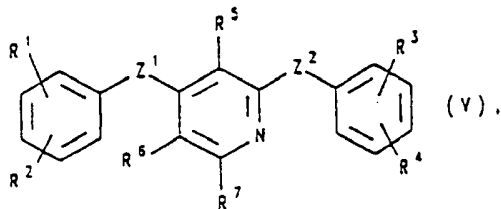
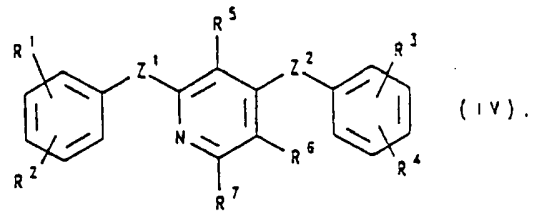
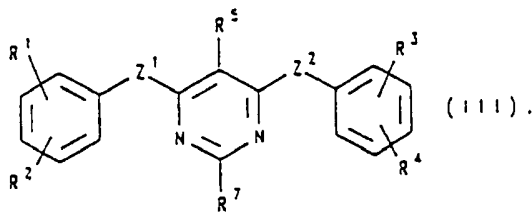
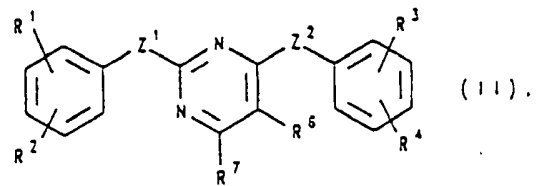
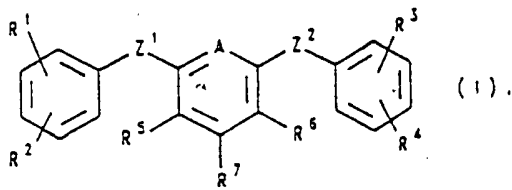
zvieratá nechané stabilizovať pred vykonaním experimentov. Testované zlúčeniny boli podávané vo forme intravenózneho bolusu ($t = 0$). Po troch minútach ($t = 3$) sa začala päťminútová infúzia tromboplastínu. Po dvoch minútach infúzie ($t = 5$) bola abdominálna vena cava podviazaná na oboch koncoch, proximálnom a distálnom. Cieva bola ponechaná na mieste 60 minút, načo bola odrezaná, ďalej v nej bola vyrezaná štrbina a zrazenina (ak sa tu vyskytovala) bola opatrne odstránená a odvážená. Štatistická analýza výsledkov bola vykonaná s použitím testu „Wilcoxin-matched-pairs signed rank test,, (Wilcoxinov sériový test so značenými vzájomne zodpovedajúcimi párami).

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu na vykonávanie tohto testu demonštrovali schopnosť zrážať krv.

Predmetný vynález bol opísaný v hore uvedenom texte s použitím špecifických vyhotovení, avšak je potrebné zdôrazniť, že odborníkom pracujúcim v danom odbore nebude problém vykonať v rámci tohto vynálezu ďalšie zmeny a ekvivalentné riešenia bez toho, aby sa týmto vybočilo z rámca rozsahu tohto vynálezu alebo aby sa šlo za rámec chápania tohto vynálezu. Okrem toho je potrebné uviesť, že ďalšie mnohé modifikácie a ekvivalentné riešenia, ktorým je možné nahradiť uvedené špecifické vyhotovenia, je možné vykonať v rámci rozsahu predmetného vynálezu bez toho, aby sa tým zmenil rozsah vynálezu a jeho chápanie. Ďalej je potrebné uviesť, že je možné v rámci vynálezu vykonať mnohé modifikácie tak, aby sa dané riešenie prispôbilo danej konkrétnej situácii, použitým materiálom, zloženiu jednotlivých materiálov, postupu, jednotlivým stupňom alebo stupňu postupu, aspektom a rozsahu a chápaniu daného vynálezu. Všetky tieto modifikácie spadajú do rámca a rozsahu predmetného vynálezu a nasledujúcich patentových nárokov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vybraná zo skupiny zlúčenín všeobecných vzorcov I, II, III, IV, V, VI a VII:



v ktorých

A znamená skupinu $-C(R^8)=$ alebo $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom na sebe nezávisle znamenajú $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ alebo $-OCH_2-$,

R^1 a R^4 navzájom na sebe nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^9$ alebo $-N(H)S(O)_2R^{12}$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$,

R^3 znamená atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-R^{11}-C(O)OR^9$, $-N(R^9)C(O)R^9$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle na sebe každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-C(O)N(R^9)CH_2C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^{10}$ alebo $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4), skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4) alebo skupinu $-N(R^{14})R^{15}$,

R^8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo

dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{11} znamená alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 3 ďalších heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, v ktorom atómy uhlíka, dusíka alebo síry môžu byť prípadne oxidované, pričom tento heterocyklický kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorom m je 0 a 4), a prípadne je substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo skupinou $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

s tou podmienkou, že

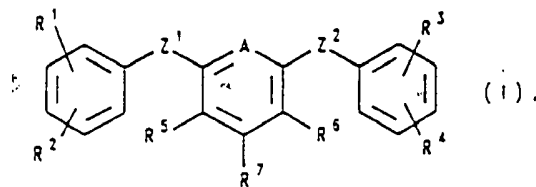
ak R^7 predstavuje skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže byť fenylová skupina, naftylová skupina alebo piperidinylová skupina substituovaná $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže znamenať fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, piperidinylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená skupinu $-N(R^{14})R^{15}$, R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, nemôžu znamenať piperazinylovú skupinu alebo piperidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

vo forme jediného stereoizoméru alebo zmesi týchto stereoizomérov alebo farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, zvolená zo skupiny zlúčenín všeobecného vzorca I:



vo forme jediného stereoizoméru alebo zmesi týchto stereoizomérov alebo farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom na sebe nezávisle znamenajú $-O-$, $-S-$, alebo $-OCH_2-$,

R^1 a R^4 navzájom na sebe nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu

(prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle na sebe každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo halogénalkylovú skupinu,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou,

monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-(C(O)N(R^9)R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

4. Zlúčenina podľa nároku 3, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou,

aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický, karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0),

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu,

R^{13} znamená karbocyklický kruhový systém vybraný zo skupiny zahrňujúcej cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, norbornénovú skupinu, norbornánovú skupinu a adamantylovú skupinu, pričom tento kruhový systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-$ R^{16} (v ktorej m je 0) a ďalej je prípadne substituovaný hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

6. Zlúčenina podľa nároku 5, v ktorej:

R^1 znamená atóm vodíka, benzyloxyskupinu alebo hydroxyskupinu,

R^3 znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu a

R^5 a R^6 každý znamená atóm fluóru.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, ktorá je vybraná zo skupiny zlúčenín zahrňujúcej:

- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1,3-dikarboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1,1-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(2-karboxynorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-(1-karboxybicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-etoxykarbonylcyklopent-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1,3-dikarboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklopropyl-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklohex-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklohex-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1,3-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1,1-dikarboxycyklohex-4-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(2-karboxynorbornán-3-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín, a
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxybicyklo[2.2.2]okt-2-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

8. Zlúčenina podľa nároku 7, vybraná zo skupiny zlúčenín zahrňujúcej:

- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-karboxycyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(N-metyl-N-(1-etoxykarbonylcyklopent-1-yl)amino)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

9. Zlúčenina podľa nároku 3, v ktorej:

A znamená -N=,

Z¹ a Z² každý znamená -O-,

R¹ znamená atóm vodíka alebo skupinu -OR⁹,

R² znamená skupinu -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² alebo -C(NH)N(H)C(O)R⁹,

R³ znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov v kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 4 heteroatómov, vybraných zo skupiny zahrňujúcej atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém a ďalej je tento systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej môže byť tento systém prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

10. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom na sebe nezávisle znamenajú $-O-$, $-S-$ alebo $-OCH_2-$

R^1 a R^4 navzájom na sebe nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogén, alkylovú skupinu alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinyllovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle na sebe každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu alebo halogénalkylovú skupinu,

R^7 znamená skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je

prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxy skupinou, aryloxy skupinou, aralkoxy skupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxy skupinou, hydroxy skupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

11. Zlúčenina podľa nároku 10, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4),

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém

substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxykupinou, aryloxykupinou, aralkoxykupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxykupinou, hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

12. Zlúčenina podľa nároku 11, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^7 znamená skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0)

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu,

R^{13} znamená karbocyklický kruhový systém vybraný zo skupiny zahrňujúcej cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, norbornénovú skupinu, norbornánovú skupinu a adamantylovú skupinu, pričom tento kruhový systém je substituovaný $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0) a ďalej je prípadne substituovaný hydroxykupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, v ktorej:

R¹ znamená atóm vodíka, benzyloxyskupinu alebo hydroxyskupinu,

R³ znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu, a

R⁵ a R⁶ každý znamená atóm fluóru.

14. Zlúčenina podľa nároku 13, vybraná zo skupiny zlúčenín zahrňujúcej:

- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklopent-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-4-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1,2-dikarboxycyklopent-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklobut-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-1-hydroxycyklobut-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxynorbornán-3-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonyl-2-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxycarbonyl-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxykarbonylcyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-metoxykarbonylfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-metoxykarbonyl-2-chlórfuorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-3,4,5-trihydroxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonylcyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-metoxykarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-metoxykarbonyl-2-hydroxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxykarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-metoxykarbonylbicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-metoxykarbonyladamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxi-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-2-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-1-metyl-2-etenylcyklohex-2-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-karboxyfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(9-karboxy-2-chlórfluorén-9-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-3,4,5-trihydroxycyklohex-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycykloprop-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklohept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxycyklopent-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[3.2.1]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxybicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[2.2.2]okt-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(1-karboxy-2-hydroxycyklobut-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxybicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxybicyklo[2.2.1]hept-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxyadamant-1-yl)oxy-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

15. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej:

A znamená -N=,

Z¹ a Z² navzájom na sebe nezávisle znamenajú -O-, -S- alebo -OCH₂-,

R¹ a R⁴ navzájom na sebe nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogén, alkylovú skupinu alebo skupinu -OR⁹,

R² znamená skupinu -C(NH)NH₂, -C(NH)N(H)S(O)₂R¹² alebo -C(NH)N(H)C(O)R⁹,

R³ znamená ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu -OR⁹, -C(NH)NH₂, -C(O)N(R⁹)R¹⁰, -N(R⁹)R¹⁰, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R⁵ a R⁶ nezávisle na sebe každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú alebo halogénalkylovú skupinu,

R⁷ znamená skupinu -N(R¹⁴)R¹⁵,

R⁹ a R¹⁰ navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne

substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 3 ďalších heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, v ktorom atómy uhlíka, dusíka alebo síry môžu byť prípadne oxidované, pričom tento heterocyklický kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorom m je 0 a 4), a prípadne je substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo skupinou $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

16. Zlúčenina podľa nároku 15, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)R^9$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou,

aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria heterocyklický kruhový systém vybraný zo skupiny zahrňujúcej dihydroizochinolinylovú skupinu, tetrahydroizochinolinylovú skupinu, 2-azabicyklo[2.2.1]heptylovú skupinu, azetidinylovú skupinu, tiazolidinylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, pyrolidinylovú skupinu a 2-oxopiperazinylovú skupinu a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

17. Zlúčenina podľa nároku 16, v ktorej:

A znamená $-N=$,

Z^1 a Z^2 každý znamená $-O-$,

R^1 znamená atóm vodíka alebo skupinu $-OR^9$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$,

R^3 znamená (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú metylovou skupinou),

R^4 znamená atóm vodíka,

R^5 a R^6 každý predstavuje atóm halogénu,

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu,

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$.

18. Zlúčenina podľa nároku 17, v ktorej:

R^1 znamená atóm vodíka, benzyloxyskupinu alebo hydroxyskupinu,

R^3 znamená 1-metylimidazolín-2-yl skupinu a

R^5 a R^6 každý znamená atóm fluóru.

19. Zlúčenina podľa nároku 18, ktorá je vybraná zo skupiny zahrňujúcej:

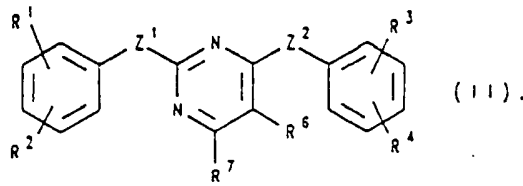
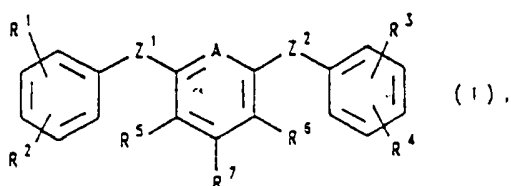
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxymetyl-3-oxopiperazín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxydihydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(6-karboxy-2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxytetrahydroizochinolín-2-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(3-karboxyazetidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxytiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxypyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,

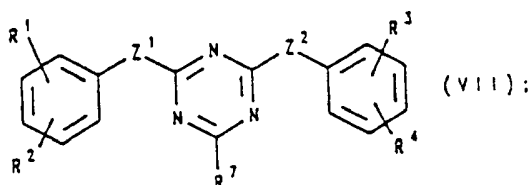
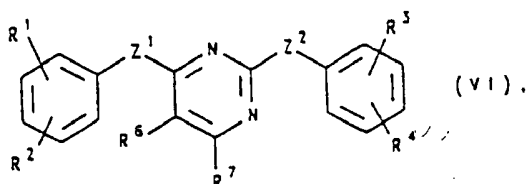
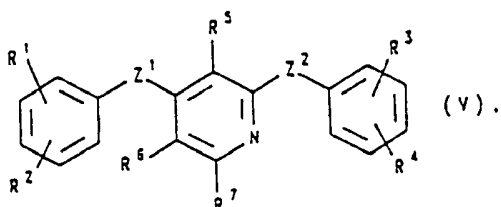
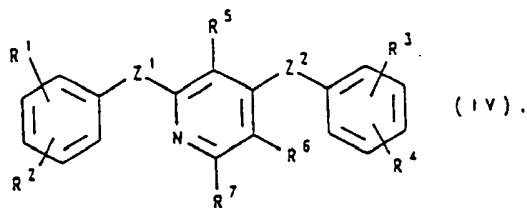
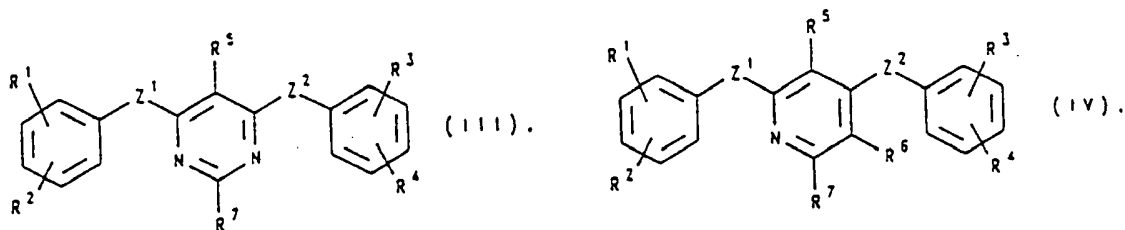
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxy-4-hydroxypyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(4-karboxy-5,5-dimetyltiazolidín-3-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

20. Zlúčenina podľa nároku 19, ktorá je vybraná zo skupiny látok zahrňujúcej:

- 4-hydroxy-3-[(4-(2-karboxypyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín,
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-metoxycarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín a
- 4-hydroxy-3-[(4-(2-etoxykarbonylpyrolidín-1-yl)-6-(3-(1-metyl)imidazolín-2-yl)fenoxy-3,5-difluórpyridín-2-yl)oxy]benzamidín.

21. Farmaceutický prostriedok vhodný na liečenie ľudí trpiacich stavom choroby charakterizovaným trombotickou aktivitou, **vyznačujúci sa tým**, že tento prostriedok obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vybranej zo skupiny zahrňujúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) a (VII):





v ktorých

A znamená skupinu $-C(R^8)=$ alebo $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom na sebe nezávisle znamenajú $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ alebo $-OCH_2-$,

R^1 a R^4 navzájom na sebe nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^9$ alebo $-N(H)S(O)_2R^{12}$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$,

R^3 znamená atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-R^{11}-C(O)OR^9$, $-N(R^9)C(O)R^9$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú

alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle na sebe každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-C(O)N(R^9)CH_2C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^{10}$ alebo $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4), skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4) alebo skupinu $-N(R^{14})R^{15}$,

R^8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{11} znamená alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou

skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický karbocýklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocýklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocýklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocýklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocýklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 3 ďalších heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, v ktorom atómy uhlíka, dusíka alebo

síry môžu byť prípadne oxidované, pričom tento heterocyklický kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorom m je 0 až 4), a prípadne je substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo skupinou $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

s tou podmienkou, že

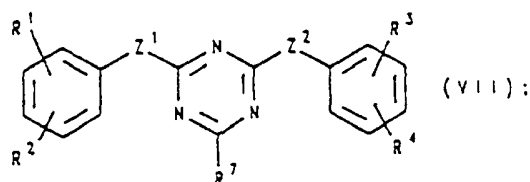
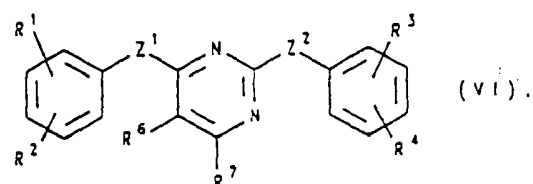
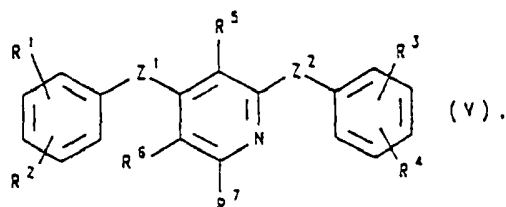
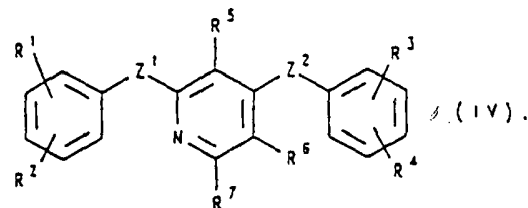
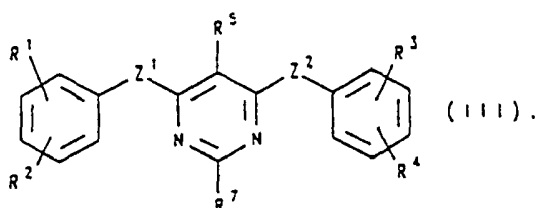
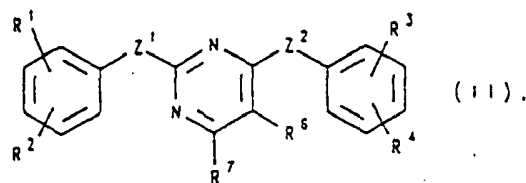
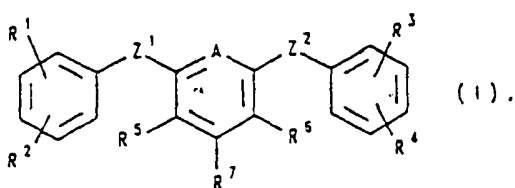
ak R^7 predstavuje skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže byť fenylová skupina, naftylová skupina alebo piperidinylová skupina substituovaná $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže znamenať fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, piperidinylovú skupinu alebo pyrolidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená skupinu $-N(R^{14})R^{15}$, R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, nemôžu znamenať piperazinylovú skupinu alebo piperidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

vo forme jediného stereoizoméru alebo zmesi týchto stereoizomérov alebo farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín.

22. Spôsob liečenia ľudí, ktorí trpia stavom choroby charakterizovaným trombotickou aktivitou, **vyznačujúci sa tým**, že tento postup zahrňuje podanie ľudskému organizmu, ktorý potrebuje toto liečenie, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vybranej zo skupiny zahrňujúcej nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) a (VII):



v ktorých

A znamená skupinu $-C(R^8)=$ alebo $-N=$,

Z^1 a Z^2 navzájom na sebe nezávisle znamenajú $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ alebo $-OCH_2-$,

R^1 a R^4 navzájom na sebe nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^9$ alebo $-N(H)S(O)_2R^{12}$,

R^2 znamená skupinu $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^{12}$, $-C(NH)N(H)C(O)R^9$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^{12}$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^9$,

R^3 znamená atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, ureidovú skupinu, guanidínovú skupinu, skupinu $-OR^9$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-CH(OH)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-R^{11}-C(O)OR^9$, $-N(R^9)C(O)R^9$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylovú skupinu (prípadne substituovanú alkylovou skupinou),

R^5 a R^6 nezávisle na sebe každý predstavuje atóm vodíka, halogénu, alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)R^{10}$, $-C(O)N(R^9)CH_2C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^{10}$ alebo $-N(R^9)S(O)_2R^{12}$,

R^7 znamená skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4), skupinu $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0 až 4) alebo skupinu $-N(R^{14})R^{15}$,

R^8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,

R^9 a R^{10} navzájom na sebe nezávisle každý znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{11} znamená alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R^{12} znamená alkylovú skupinu, arylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylovú skupinu (prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkylovou skupinou, amínovou skupinou, dialkylamínovou skupinou, monoalkylamínovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou),

R^{13} znamená monocyklický, bicyklický alebo tricyklický karbocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 atómov uhlíka, ktorý môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo aromatický systém, v ktorom môžu byť uhlíkové atómy prípadne oxidované a ďalej je tento karbocyklický kruhový systém substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

alebo R^{13} predstavuje monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, pričom atómy uhlíka, dusíka a síry môžu byť prípadne oxidované a ďalej môže byť tento heterocyklický kruhový systém čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom tento systém je substituovaný skupinou $-C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorej m je 0 až 4) a ďalej je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou,

halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka tvoria monocyklický, bicyklický alebo tricyklický heterocyklický kruhový systém obsahujúci 3 až 15 členov kruhu vrátane atómov uhlíka a 1 až 3 ďalších heteroatómov vybraných zo súboru zahrňujúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, v ktorom atómy uhlíka, dusíka alebo síry môžu byť prípadne oxidované, pričom tento heterocyklický kruhový systém môže byť čiastočne alebo celkom nasýtený alebo môže ísť o aromatický systém, pričom je substituovaný skupinou $-(C(R^9)(R^{10}))_m-R^{16}$ (v ktorom m je 0 a 4), a prípadne je substituovaný alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, alkoxyskupinou, aryloxyskupinou, aralkoxyskupinou, halogénom, halogénalkylovou skupinou, halogénalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-N(R^9)R^{10}$, $-C(O)OR^9$ alebo skupinou $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, a

R^{16} znamená skupinu $-C(O)OR^9$ alebo $-C(O)N(R^9)R^{10}$,

s tou podmienkou, že

ak R^7 predstavuje skupinu $-N(R^9)-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže byť fenylová skupina, naftylová skupina alebo piperidinylová skupina substituovaná $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená $-O-(C(R^9)(R^{10}))_n-R^{13}$ (v ktorej n je 0), R^{13} nemôže znamenať fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, piperidinylovú skupinu alebo pyrolidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

v prípade, že R^7 znamená skupinu $-N(R^{14})R^{15}$, R^{14} a R^{15} spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, nemôžu znamenať piperazinylovú skupinu alebo piperidinylovú skupinu substituovanú $-C(O)OR^9$,

vo forme jediného stereoizoméru alebo zmesi týchto stereoizomérov alebo farmaceuticky prijateľných solí týchto zlúčenín.