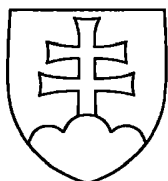


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 3. 12. 1999
(31) Číslo priority: 09/205 498
(32) Dátum podania priority: 4. 12. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/28537
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/33844

(11), (21) Číslo dokumentu:

763-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

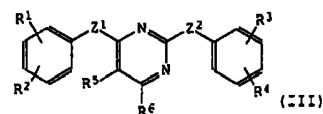
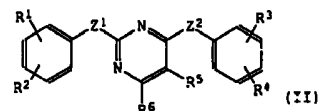
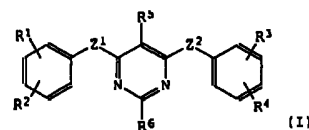
**A61K 31/495,
C07D239/24**

- (71) Prihlasovateľ: **BERLEX LABORATORIES, INC., Richmond, CA, US;**
(72) Pôvodca: **Davey David D., El Sobrante, CA, US;**
Phillips Gary B., Pleasant Hill, CA, US;
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) **Názov Aryl-a heterocyklylsubstituované pyrimidínové deriváty a farmaceutická kompozícia s ich obsahom**

(57) **Anotácia:**

Opisujú sa aryl- a heterocyklylsubstituované pyrimidínové deriváty všeobecného vzorca (I), (II) a (III), kde Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ majú význam uvedený v predkladanej prihláške. Tieto zlúčeniny sú použiteľné ako antikoagulanty.



Aryl- a heterocyklylsubstituované pyrimidínové deriváty a farmaceutická kompozícia s ich obsahom

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka aryl- a heterocyklylsubstituovaných pyrimidínových derivátov a ich farmaceuticky prijateľných solí, ktoré inhibujú enzým, faktor Xa, a ktoré sú z tohto dôvodu vhodné ako antikoagulanty. Vynález sa týka aj farmaceutických kompozícií obsahujúcich tieto deriváty alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, a ďalej spôsobu ich použitia.

Doterajší stav techniky

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

V tomto systéme koagulačnej kaskády je protitrombinázový 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 sa ďalej spresnil 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 multidoménový inhibítor serínovej proteázy s tromi doménami Kunitzovho typu, ktorý konkuruje faktoru Va v pôsobení na voľný faktor Xa. Po svojom vzniku sa tento binárny komplex faktora Xa a TFPI stáva potenciálnym inhibítorom faktora VIIa a komplexu tkanivového faktora.

Faktor Xa môže byť aktivovaný dvoma úplne odlišnými komplexmi, komplexom tkanivového faktora a faktora VIIa na dráhe

prasknutia („Xa burst“) a komplexom faktora IXa a faktora VIIa (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 nielenže odstraňuje faktor Xa, ale takisto inhibuje ďalej tvorbu faktora prostredníctvom dráhy prasknutia („Xa burst“).

Z uvedeného vyplýva, že tu existuje prirodzená regulácia koagulačnej kaskády faktorom Xa.

Základnou výhodou inhibičného faktora Xa oproti trombínu pri zabráňovaní koagulácii je ohnisková (alebo centrálna) úloha tohto faktora Xa oproti trombínu, ktorý má viacero funkcií. Trombín nielenže katalyzuje konverziu fibrinogénu na fibrín, faktora VIII na faktor VIIa, faktora V na faktor Va a faktora IX na faktor IXa, ale takisto aktivuje doštičky, predstavuje monocytový chemotaktický faktor a mitogén pre lymfocyty a bunky hladkého svalstva. Trombín aktivuje proteín C, *in vivo* antikoagulačný inaktívator faktorov Va a VIIa, pri vazbe na trombodulín. Pri cirkulácii sa trombín rýchlo inaktívuje antitrombínom III (ATIII) a heparínovým kofaktorom II (HCII) pri reakcii, ktorá je katalyzovaná heparínom alebo inými glykózaminoglykánmi odvodenými od proteoglykánu, pričom trombín sa v tkanivách inaktívuje proteínázovým nexínom. Trombín prejavuje svoje viacnásobné celulárne aktivačné funkcie prostredníctvom úplne unikátneho trombinového receptora „obmedzovacieho ligandu“, pozri publikáciu Cell (1991), Vol. 64, str. 1057, ktorý vyžaduje rovnaké aniónové väzbové miesto a aktívne miesto používané pre fibrinogénovú väzbu a štiepenie, a v dôsledku trombodulínovej vazby a aktivácie proteínom C. Vzhľadom na uvedené 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 antistatínu a anti-koagulačného peptidu kliešťa (TAP) ukazujú, že inhibítory faktora Xa sú účinnými antikoagulantmi, pozri publikácie *Thrombosis and Hemostasis* (1992), Vol. 67, str. 371-376 a *Science* (1990), Vol. 248, str. 593-596.

Aktívne miesto faktora Xa sa môže blokovať buď inhibítorom pôsobiacim mechanizovaným spôsobom alebo inhibítorom s pevnou väzbou (inhibítor s pevnou väzbou sa odlišuje od inhibítora pôsobiaceho mechanizovaným spôsobom tým, že sa u neho nevyskytuje kovalentná väzba medzi enzýmom a inhibítorom). Z doterajšieho stavu techniky sú známe dva typy inhibítorov pôsobiacich mechanizovaným spôsobom, a sice reverzibilný a ireverzibilný, ktoré sa od seba navzájom líšia ľahkosťou hydrolýzy väzby enzým - inhibítor, pozri publikácie *Thrombosis Res.* (1992), Vol. 67, str. 221-231 a *Trends Pharmacol. Sci.* (1987), Vol. 8, str. 303-307. Ako príklady inhibítorov s pevnou väzbou sa môže uviesť rad guanidínových zlúčenín, pozri publikáciu *Thrombosis Res.* (1980), Vol. 19, str. 339-349. Deriváty kyseliny arylsulfonarylarginín-piperidínkarboxylovej sú takisto známe ako inhibítory trombínu s pevnou väzbou, pozri publikáciu *Biochem.* (1984), Vol. 23, str. 85-90 a takisto aj rad zlúčenín obsahujúcich arylamidínovú časť, vrátane 3-amidinofenylarylových derivátov, pozri publikáciu *Thrombosis Res.* (1983), Vol. 29, str. 635-642, a bis(amidino)benzylcykloketónov, pozri publikáciu *Thrombosis Res.* (1980, Vol. 17, str. 545-548. Terapeutické využitie týchto zlúčenín je však obmedzené ich slabou selektivitou na faktor Xa.

Pokiaľ ide o publikácie podľa doterajšieho stavu techniky zaoberajúce sa touto tematikou, potom v zverejnenej európskej patentovej prihláške 0 540 051 (autor Nagahara a kol.) sa opisujú aromatické amidínové deriváty, o ktorých sa tu uvádza, že sú schopné vyvodzovať silný antikoagulačný účinok prostredníctvom reverzibilnej inhibície faktora Xa.

Syntéza α, α' -bis(amidinobenzylidén)cykloalkanónov a α, α' -

-bis(amidinobenzyl)cykloalkanónov sa opisuje v publikácii Pharmazie (1977), Vol. 32, č. 3, str. 141-145. O týchto zlúčeninách sa uvádza, že predstavujú inhibítory serínovej proteázy.

V patente Spojených štátov amerických č. 5 451 700 (autor Morrisey a kol.) sa opisujú amidínové zlúčeniny. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že sú selektívnymi antagonistami receptora LTB_4 .

V patente Spojených štátov amerických č. 5 612 363 (autor Mohan a kol.) sa opisujú N,N-di(aryl)cyklické močovínové deriváty. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú inhibítory faktora X_a , a z tohto dôvodu sú vhodné ako antikoagulanty (protizrážacie činidlá).

V patente Spojených štátov amerických č. 5 633 381 (autor Dallas a kol.) sa opisujú (Z,Z), (Z,E) a (E, Z) izoméry substituovaných bis(fenylmetylén)cykloketónov. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú inhibítory faktora X_a , a z tohto dôvodu sú vhodné ako antikoagulanty (protizrážacie činidlá).

V PCT medzinárodnej publikovanej patentovej prihláške WO 96/28427 (autor Buckman a kol.) sa opisujú benzamidínové deriváty. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú inhibítory faktora X_a , a z tohto dôvodu sú vhodné ako antikoagulanty (protizrážacie činidlá).

V PCT medzinárodnej publikovanej patentovej prihláške WO 97/21437 (autor Arnaiz a kol.) sa opisujú naftylsubstituované benzimidazolové deriváty. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú inhibítory faktora X_a , a z tohto dôvodu sú vhodné ako antikoagulanty (protizrážacie činidlá).

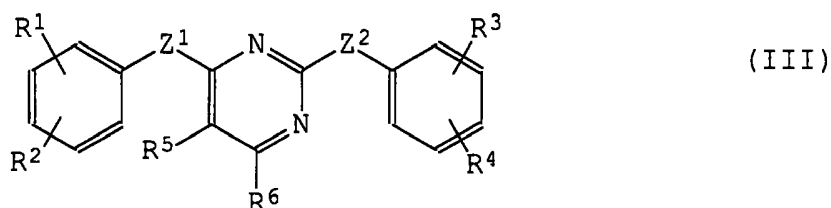
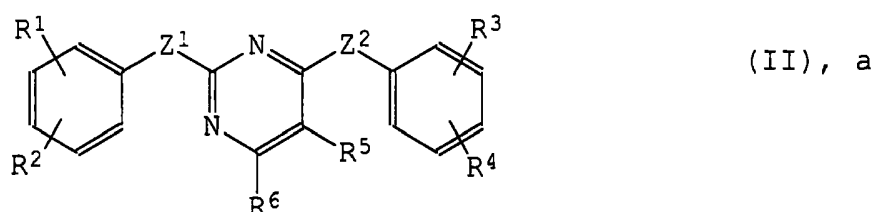
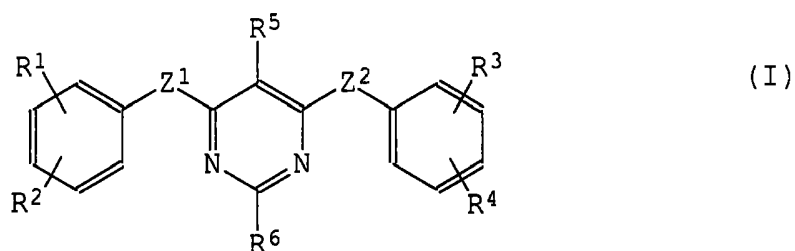
V PCT medzinárodnej publikovanej patentovej prihláške WO 97/29067 (autor Kochanny a kol.) sa opisujú benzamidínové deriváty, ktoré sú substituované aminokyselinovými a hydroxykyselinovými derivátmi. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú inhibítory faktora X_a , a z toho dôvodu sú vhodné ako antikoagulanty (protizrážacie činidlá).

Uvedené odkazy, publikované patentové prihlášky a patenty Spojených štátov amerických tu slúžia svojim celým obsahom ako odkazové materiály.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka 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 choroby, ktoré sú charakterizované trombotickou aktivitou.

Podľa jedného z aspektov sa predkladaný vynález týka zlúčenín vybraných zo skupiny obsahujúcej nasledovné všeobecné vzorce:



kde

Z¹ je -O-, -N(R⁷)-, -CH₂O- alebo -S(O)_n- (kde n je 0 až 2);

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

R^1 a R^4 sú každý nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, nitroskupina, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ alebo $-N(H)S(O)_2R^9$;

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

R^3 je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ alebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom

halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

každý R^{10} je nezávisle alkylénový alebo alkylidénový reťazec;

ako jednotlivé stereoizoméry alebo ich zmesi; alebo ich farmaceuticky prijateľných solí.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje kompozície užitočné na liečbu ľudí, so stavom choroby charakterizovaným trombotickou aktivitou, kde kompozícia obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, a farmaceuticky prijateľný excipient.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje spôsob liečenia ľudí s chorobným stavom charakterizovaným trombotickou aktivitou, kde spôsob zahŕňa v prípade potreby podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa vynálezu človeku.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje spôsob liečenia ľudí s chorobným stavom zmierneným inhibíciou faktora Xa, kde spôsob zahŕňa v prípade potreby podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa vynálezu.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje inhibíciu ľudského faktora Xa *in vitro* podaním zlúčeniny podľa vynálezu.

V opise a nasledovných nárokoch, ak sa neuvádza inak, majú nasledovné výrazy tento význam:

„Alkylová skupina“ znamená uhľovodíkovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúcu iba atómy uhlíka a vodíka a neobsahujúcu žiadnu nenasýtenú väzbu, ktorá má 1 až 6 atómov uhlíka a ktorá je pripojená k zvyšku molekuly jednoduchou väz-

bou. Ako príklady sa uvádzajú metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, 1-metyletylová skupina (izopropylová skupina), *n*-butylová skupina, *n*-pentylová skupina, 1,1-dimetyletylová skupina (*terc*-butylová skupina) a podobne.

„Alkoxylová skupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-OR^6$, kde R^6 je alkylová skupina, ako sa už definovala. Ako príklady sa uvádzajú metoxyskupina, etoxyskupina, *n*-propoxyskupina, 1-metyletoxyskupina (izopropoxyskupina), *n*-butoxyskupina, *n*-pentoxyskupina, 1,1-dimetyletoxyskupina (*terc*-butoxyskupina) a podobne.

„Alkoxykarbonylová skupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-C(O)OR^a$, kde R^a je alkylová skupina, ako sa už definovala. Ako príklady sa uvádzajú metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, *n*-propoxykarbonylová skupina, 1-metyletoxykarbonylová skupina (izopropoxykarbonylová skupina), *n*-butoxykarbonylová skupina, *n*-pentoxykarbonylová skupina, 1,1-dimetyletoxykarbonylová skupina (*terc*-butoxykarbonylová skupina) a podobne.

„Alkanol“ znamená zlúčeninu všeobecného vzorca R^a-OH , kde R^a je alkylová skupina, ako sa už definovala, napríklad metanol, etanol, *n*-propanol, a podobne.

„Alkylénový reťazec“ znamená priamy alebo rozvetvený dvojmocný reťazec obsahujúci iba atómy uhlíka a vodíka a neobsahujúci žiadnu nenasýtenú väzbu, ktorý má 1 až 6 atómov uhlíka. Ako príklady sa uvádzajú metylénová skupina, etylénová skupina, propylénová skupina, *n*-butylénová skupina a podobne.

„Alkylidénový reťazec“ znamená priamy alebo rozvetvený nenasýtený dvojmocný reťazec obsahujúci iba atómy uhlíka a vodíka, ktorý má 1 až 6 atómov uhlíka, kde nenasýtenie je prítomné iba ako dvojité väzby a kde dvojité väzby sa môže nachádzať iba medzi prvým atómom uhlíka reťazca a zvyškom molekuly. Ako príklady sa uvádzajú etylidénová skupina, propylidénová skupina, *n*-butylidénová skupina a podobne.

„Arylová skupina“ znamená fenylovú skupinu alebo naftylovú skupinu.

„Aralkylová skupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-R^aR^b$, kde R^a je alkylová skupina, ako sa už definovala, substituovaná skupinou R^b , ktorá je arylovou skupinou, ako sa už definovala, napríklad benzylová skupina.

„Aralkoxyskupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-OR^c$, kde R^c je aralkylová skupina, ako sa už definovala, napríklad benzyloxyskupina a podobne.

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

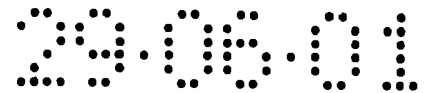
„Aminokarbonylová skupina“ znamená skupinu $-C(O)NH_2$.

„Dialkylaminoskupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-N(R^a)R^c$, kde každý R^a je nezávisle alkylová skupina, ako sa už definovala. Ako príklady sa uvádzajú dimetylaminoskupina, metyletylaminoskupina, dietylamínoskupina, dipropylaminoskupina, etylpropylaminoskupina a podobne.

„Dialkylaminokarbonylová skupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-C(O)N(R^a)R^b$, kde každý R^a je nezávisle alkylová skupina, ako sa už definovala. Ako príklady sa uvádzajú dimetylaminokarbonylová skupina, metyletylaminokarbonylová skupina, dietylamínokarbonylová skupina, dipropylaminokarbonylová skupina, etylpropylaminokarbonylová skupina a podobne.

„Atóm halogénu“ znamená atóm brómu, chlóru, jódu alebo fluóru.

„Halogénalkylová skupina“ znamená alkylovú skupinu, ako sa už definovala, ktorá je substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, ako sa už definovali. Ako príklady sa uvádzajú trifluórmetylová skupina, difluórmetylová skupina, trichlórmetýlová skupina, 2,2,2-trifluóretýlová skupina, 1-fluórmetyl-2-fluóretýlová skupina, 3-bróm-2-fluórpropylová skupina, 1-brómmetyl-2-brómetýlová skupina a podobne.



„Heterocyklylová skupina“ znamená stabilný 3- až 15-členný cyklický zvyšok, ktorý obsahuje atómy uhlíka a 1 až 5 heteroatómov vybraných zo súboru, ktorý zahŕňa atóm dusíka, fosforu, kyslíka a síry. Na účely vynálezu sa heterocyklylová skupina neviaže k pyrimidinovej časti zlúčenín všeobecného vzorca I, II a III cez heteroatóm. Ďalej na účely predkladaného vynálezu môže byť heterocyklická skupina monocyklická, bicyklická alebo tricyklická a môže zahŕňať kondenzované alebo mostíkové kruhové systémy, a atóm dusíka, fosforu, uhlíka alebo síry v heterocyklylovej skupine môže byť prípadne oxidovaný do rôznych stupňov. Ďalej môže byť atóm dusíka v heterocyklylovej skupine prípadne kvarternizovaný, a heterocyklylová skupina môže byť čiastočne alebo úplne nenasýtená alebo aromatická. Ako príklady takýchto heterocyklylových skupín sa uvádzajú, nie však s obmedzením, azetidinylová skupina, akridinylová skupina, benzodioxolylová skupina, benzodioxanylová skupina, benzofuranylová skupina, karbazolylová skupina, cinolinylová skupina, dioxolanylová skupina, indolizinylová skupina, naftyridinylová skupina, perhydroazepinylová skupina, fenazinylová skupina, fenotiazinylová skupina, fenoxazinylová skupina, ftalazinylová skupina, pteridinylová skupina, purinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinolylová skupina, izochinolinylová skupina, tetrazolylová skupina, tetrahydroizochinolinylová skupina, piperidylová skupina, piperazinylová skupina, 2-oxopiperazinylová skupina, 2-oxopiperidylová skupina, 2-oxopyrolidinylová skupina, 2-oxoazepinylová skupina, azepinylová skupina, pyrolylová skupina, 4-piperidonylová skupina, pyrrolidinylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrazolidinylová skupina, imidazolylová skupina, imidazolinylová skupina, imidazolidinylová skupina, dihydropyridylová skupina, tetrahydropyridylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, oxazolylová skupina, oxazolinylová skupina, oxazolidinylová skupina, triazolylová skupina, indanylová skupina, izoxazolylová skupina, izoxazolidinylová skupina, morfolinylová skupina, tiazolylová skupina, tiazolinylová skupina, izotiazolinylová skupina, chinuklidinylová skupina, izotiazolidinylová skupina, indolylová skupina, izoindolylová skupina, indolinylová

skupina, izoindolinylová skupina, oktahydroindolylová skupina, oktahydroizoindolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, dekahydroizochinolylová skupina, benzimidazolylová skupina, tiadiazolylová skupina, benzopyranylová skupina, benzotiazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, furylová skupina, tetrahydrofurylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, tienylová skupina, benzotienylová skupina, tiamorfolinylová skupina, tiamorfolinylsulfoxidová skupina, tiamorfolinylsulfónová skupina, dioxafosfolanylová skupina a oxadiazolylová skupina.

„Heterocyklylalkylová skupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-R^aR^d$, kde R^a je alkylová skupina, ako sa už definovala, a R^d je heterocyklylová skupina, ako sa už definovala, napríklad (4-metylpiperazin-1-yl)metylová skupina, (morfolin-4-yl)metylová skupina, 2-(oxazolin-2-yl)etylová skupina a podobne.

„(1,2)-Imidazolylová skupina“ znamená imidazolylovú skupinu viazanú buď v polohe 1 alebo 2.

„(1,2)-Imidazolinylová skupina“ znamená 4,5-dihydroimidazolylovú skupinu viazanú buď v polohe 1 alebo 2.

„Monoalkylaminoskupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-NHR^a$, kde R^a je alkylová skupina, ako sa už definovala, napríklad metylaminoskupina, etylaminoskupina, propylaminoskupina a podobne.

„Monoalkylaminokarbonylová skupina“ znamená skupinu všeobecného vzorca $-C(O)NHR^a$, kde R^a je alkylová skupina, ako sa už definovala, napríklad metylaminokarbonylová skupina, etylaminokarbonylová skupina, propylaminokarbonylová skupina a podobne.

„(1,2)-Tetrahydropyrimidinylová skupina“ znamená tetrahydropyrimidinylovú skupinu viazanú buď v polohe 1 alebo 2.

„Prípadný“ alebo „prípadne“ znamená, že následne opísaná udalosť alebo okolnosti sa môžu alebo nemusia vyskytovať, a že opis zahŕňa postupy, kde k uvedenej udalosti alebo okolnosti došlo, a postupy, kde k nim nedošlo. Napríklad „prípadne substi-

tuovaná arylová skupina" znamená arylovú skupinu, ktorá môže ale nemusí byť substituovaná, a že opis zahŕňa tak substituované arylové skupiny, ako aj nesubstituované arylové skupiny.

„Farmaceuticky prijateľná soľ" zahŕňa adičné soli tak s kyselinou, ako aj s bázou.

„Farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou" znamená soli, ktoré si zachovávajú svoju účinnosť a vlastnosti voľných báz, ktoré nie sú biologicky nežiaduce alebo inak nevhodné, pričom tieto látky sa pripravujú použitím anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobné iné kyseliny, alebo použitím organických kyselín, ako je napríklad kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina propiónová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina štaveľová, kyselina maleínová, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina škoricová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina mandľová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina salicylová a podobné iné kyseliny.

„Farmaceuticky prijateľná adičná soľ s bázou" znamená soli, ktoré si zachovávajú svoju biologickú účinnosť a vlastnosti voľných kyselín, ktoré nie sú biologicky nežiaduce alebo inak nevhodné. Tieto soli sa pripravujú prídavkom anorganických báz alebo organických báz k voľnej kyseline. Medzi soli odvodené od anorganických báz sa zahŕňajú, nie však s obmedzením, sodné soli, draselné soli, lítne soli, amónne soli, vápenaté soli, horečnaté soli, soli železa, zinku, medi, hliníka a podobné ďalšie soli. Medzi výhodné anorganické soli patria amónne soli, sodné soli, draselné soli, vápenaté soli a horečnaté soli. Medzi soli odvodené od organických báz sa zahŕňajú, nie však s obmedzením, soli primárnych, sekundárnych a terciárnych amínov, soli substituovaných amínov, vrátane v prírode sa vyskytujúcich substituovaných amínov, soli s cyklickými amínmi a bázickými iónomeničovými živcami, ako je napríklad izopropylamín, trimetylamín, dietylamín, trietylamín, tripropylamín, etanolamín, 2-dimetylamino-

etanol, 2-dietylaminoetanol, dicyklohexylamín, lyzín, arginín, histidín, kofeín, prokain, hydrabamín, cholín, betaín, etyléndiamín, glukózamín, metylglukamín, teobromín, puríny, piperazín, piperidín, N-etylpiperidín, polyamínové živice a podobne. Obzvlášť výhodné organické bázy sú izopropylamín, dietylamín, etanolamín, trimetylamín, dicyklohexylamín, cholín a kofeín.

„Terapeuticky účinné množstvo“ znamená množstvo zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré po podaní ľudskému jedincovi, ktorý potrebuje liečenie, je dostatočné na to, aby spôsobilo vyliečenie, pričom význam tohto termínu sa bude diskutovať v ďalšej časti predloženého vynálezu, určitých stavov choroby charakterizovaných trombotickou aktivitou. Toto množstvo, 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 terapeuticky účinné množstvo môže stanoviť odborník pracujúci v danom odbore, ktorému sú známe všetky skutočnosti uvedené v tomto opise, bežným rutinným spôsobom na základe jeho vlastných skúseností a poznatkov.

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

(i) prevencia stavu tak, aby sa u tohto ľudského jedinca nevykytol, najmä v prípadoch, kedy je tento ľudský jedinec vopred disponovaný k výskytu tohto stavu choroby, pričom však u neho doteraz nebol tento stav choroby diagnostikovaný, ani týmto stavom choroby netrpel;

(ii) inhibícia stavu choroby, to znamená zastavenie jeho vývoja; alebo

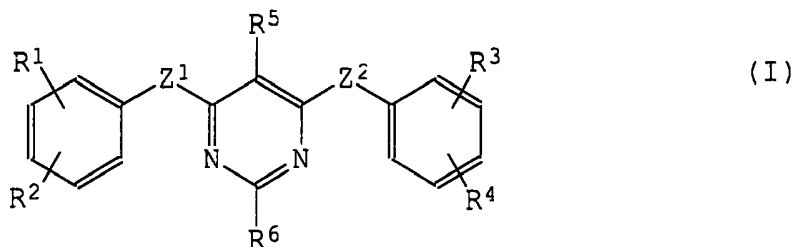
(iii) zmiernenie tohto stavu choroby, to znamená dosiahnutie regresie tohto stavu choroby.

Výťažok každej z reakcií opisovanej v tomto opise je vyjad-

rený ako percentuálna hodnota teoretického výťažku.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli môžu vo svojej štruktúre obsahovať asymetrické atómy uhlíka, oxidované atómy síry alebo kvarternizované atómy dusíka. Tieto zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné soli môžu z tohto dôvodu existovať ako jednotlivé stereoizoméry, racemáty a ako zmesi enantiomérov a diastereomérov. Tieto zlúčeniny sa môžu vyskytovať aj vo forme geometrických izomérov. Všetky tieto jednotlivé stereoizoméry, racemáty a ich zmesi a geometrické izoméry patria do rozsahu predkladaného vynálezu.

Nomenklatúra použitá v opise predkladaného vynálezu je v zásade modifikovaná forma IUPAC systému, pričom podľa tejto nomenklatúry sa zlúčeniny podľa vynálezu označujú ako deriváty pyrimidínu alebo benzamidíny. Napríklad zlúčenina podľa vynálezu všeobecného vzorca I

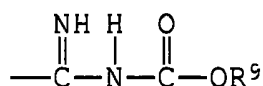


kde Z^1 a Z^2 sú oba $-O-$, R^1 je hydroxyskupina, R^2 je amidinoskupina, R^3 je dimethylaminokarbonylová skupina, R^4 je atóm vodíka, R^5 je atóm vodíka a R^6 je 4-metylfenylová skupina,

sa nazýva 4-hydroxy-3-((6-[3-(dimethylaminokarbonyl)fenoxy]-2-(4-metylfenyl)pyrimidin-4-yl}oxy)benzamidín.

Na účely predkladaného vynálezu sa zátvorky používajú na označenie substituentov hlavného atómu.

Napríklad $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$ označuje zvyšok vzorca



Použitelnosť a podávanie

A. Použitelnosť

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu predstavujú inhibítory serínproteázy, faktora Xa, a vzhľadom na uvedené skutočnosti sú vhodné na liečenie stavov chorôb charakterizovaných trombotickou aktivitou založenou na úlohe faktora Xa v koagulačnej kaskáde (pozri uvedený doterajší stav techniky). Primárnou indikáciou pre tieto zlúčeniny je profylaxia dlhodobého nebezpečenstva nasledujúca po infarkte myokardu. Ďalšími indikáciami sú profylaxia hlbokoj trombózy žíl (DVT) po ortopedickom chirurgickom zákroku alebo profylaxia vybraných pacientov po prechodnom ischemickom záchvate. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť vhodné aj na indikáciu takých stavov, pri ktorých sa v súčasnosti používa kumarín, ako napríklad DVT alebo iné typy chirurgických zákrokov, ako je štep pri bypasse koronárnej artérie a perkutánna transluminálna koronárna angioplastika. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vhodné aj na liečenie trombotických komplikácií spojených s akútnou promyelocytickou leukémiou, cukrovky, mnohonásobného myelómu, diseminovanej intravaskulárnej koagulácie spojenej so septickým šokom, infekcie spojenej s *purpura fulminans*, respiračného syndrómu u dospelých (ARDS), nestabilnej angíny a trombotických komplikácií spojených s aortálnymi chlopňami alebo vaskulárnou protézou. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vhodné aj na profylaxiu trombotických ochorení, najmä u pacientov, u ktorých sa prejavuje vyššie riziko výskytu týchto chorôb.

Okrem toho sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vhodné ako diagnostické reakčné činidlá používané *in vitro* a *in vivo* na selektívnu inhibíciu faktora Xa bez toho, aby zároveň došlo k inhibícii iných komponentov v koagulačnej kaskáde.

B. Testovanie

Primárnymi biotestami, ktoré sa používajú na demonštráciu inhibičného účinku zlúčenín podľa predkladaného vynálezu na faktor Xa, sú jednoduché chromogénne testy, zahŕňajúce použitie iba serínovej proteázy, testovanej zlúčeniny, substrátu a pufru (pozri napríklad publikáciu *Thrombosis Res.* (1979), Vol. 16, str. 245-254). Napríklad sa môže uviesť, že na uskutočnenie primárneho biotestu sa môžu použiť štyri tkanivové serínové proteázy ľudského jedinca, a sice voľný faktor Xa, protrombinázu, trombín (IIa) a tkanivový plazminogénový aktivátor (tPA). Test na tPA sa s úspechom použil pred demonštráciou nežiaducich vedľajších účinkov inhibíciou fibrinolytického procesu (pozri napríklad publikáciu *J. Med. Chem.* (1993), Vol. 36, 314-319).

Podľa ďalšieho testu vhodného na demonštráciu vhodnosti zlúčenín podľa predkladaného vynálezu na inhibíciu faktora Xa sa testuje účinnosť týchto zlúčenín vzhľadom na faktor Xa v citrátovej plazme. Napríklad sa môže uviesť, že antikoagulačná účinnosť zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa môže testovať použitím buď protrombinového časového intervalu (PT) alebo aktívovaného čiastočného tromboplastínového časového intervalu (aPTT), zatiaľ čo selektivita týchto zlúčenín sa skúša testom na trombinovú zrážanlivosť (TCT test). Korelácia hodnôt K_1 získaných pri uskutočňovaní primárneho enzýmového testu s hodnotami K_1 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_1 s predĺženými hodnotami PT predstavuje nevyhnutnú *in vitro* demonštráciu v tom zmysle, že účinnosť dosahovaná pri uskutočňovaní testu na inhibíciu voľného faktora Xa sa prevedie na účinnosť dosahovanú pri uskutočňovaní klinických testov na koaguláciu. Okrem toho je potrebné uviesť, že predĺženie PT v citrátovej plazme sa môže použiť ako meradlo trvania účinku v následne uskutočňovaných farmakodynamických štúdiách.

Ďalšie informácie týkajúce sa testov na demonštráciu aktivity zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa dajú nájsť v pub-

likáciách R. Lottenberg a kol., *Methods in Enzymology* (1981), Vol. 80, str. 341-361 a H. Ohno a kol., *Thrombosis Res.* (1980), Vol. 19., str. 579-588.

C. Všeobecné metódy podávania

Podávanie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľných solí v čistej forme alebo v inej vhodnej forme zodpovedajúcej farmaceutickej kompozícii sa môže uskutočniť akýmkoľvek ľubovoľným spôsobom, ktorý sa bežne používa podľa doterajšieho stavu techniky na podávanie látok alebo činidiel slúžiacich na podobný účel. Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa dá uviesť, že toto podávanie sa môže uskutočniť napríklad perorálnym spôsobom, nazálnym spôsobom, parenterálnym spôsobom, miestnou (lokálnou) aplikáciou, transdermálne alebo rektálne, pričom tieto látky môžu byť vo forme tuhej, polotuhej, vo forme lyofilizovaného prášku alebo v kvapalnej dávkovej forme, ako sú napríklad tablety, čapíky, pilulky, mäkké elastické alebo tvrdé želatínové kapsule, prášky, roztoky, suspenzie alebo aerosóly, alebo podobné iné formy. Vo výhodnom uskutočnení sa tieto látky podávajú v jednotkovej dávkovej forme na podávanie alebo presné dávkovanie. Tieto farmaceutické kompozície obsahujú bežný farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient a zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu ako účinnú zložku týchto kompozícií, a okrem toho môžu tieto kompozície obsahovať ďalšie iné medicínske prostriedky, farmaceutické činidlá, nosiče, adjuvanty a podobné ďalšie látky.

Vo všeobecnosti sa môže uviesť, že v závislosti od uvažovaného spôsobu podávania môžu tieto farmaceuticky prijateľné kompozície obsahovať asi 1 % hmotnostné až 99 % hmotnostných zlúčeniny (alebo zlúčenín) podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, a 99 % hmotnostných až 1 % hmotnostné vhodného farmaceutického excipientu. Vo výhodnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu táto kompozícia obsahuje asi 5 % hmotnostných až 75 % hmotnostných zlúčeniny (alebo zlúčenín) podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny,

pričom zvyšok tvoria vhodné farmaceutické excipienty.

Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu sa používa orálne podávanie, pričom sa použije bežný dávkovací režim, ktorý sa upraví podľa stupňa intenzity stavu, ktorý sa má liečiť. V prípade tohto orálneho podávania sa farmaceuticky prijateľné kompozície obsahujúce zlúčeninu (alebo zlúčeniny) podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín pripraví tak, že sa vpraví do ľubovoľného, bežne používaného excipientu, ako je napríklad manitol, laktóza, škrob, vopred želatínovaný škrob, stearát horečnatý, sodná soľ sacharínu, mastenec, étercelulózové deriváty, glukóza, želatína, sacharóza, citrónan, propylgalát a podobné iné látky. Tieto kompozície môžu mať formu roztokov, suspenzií, tabliet, piluliek, kapslí, práškov, formulácií s oneskoreným uvoľňovaním a podobne.

Vo výhodnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu majú tieto kompozície formu kapslí, kapliet alebo tabliet a z toho dôvodu obsahujú aj riedidlo, ako je napríklad laktóza, sacharóza, hydrogenfosforečnan vápenatý a podobné iné látky, ďalej dezintegračné činidlá, ako je napríklad sodná soľ kroskarmelózy alebo jej deriváty, ďalej mazadlo, ako je napríklad stearát sodný a podobné iné látky, a spájadlo, ako je napríklad škrob, arabská guma, polyvinylpyrolidón, želatína, étercelulózové deriváty a podobne.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné soli sa môžu formulovať aj do formy čapíkov, pričom v týchto prípadoch sa používa asi 0,5 % hmotnostných až asi 50 % hmotnostných účinnej zložky vpravenej do nosičového materiálu, ktorý sa pomaly v tele roztápa, ako sú napríklad polyoxyetylén-glykoly a polyetylén-glykoly (PEG), ako je PEG 1000 (96 %) a PEG 400 (4 %).

Kvapalnú farmaceuticky podávateľnú kompozíciu sa môžu pripraviť napríklad rozpustením, dispergovaním, atď, zlúčeniny (alebo zlúčenín) podľa predkladaného vynálezu (v množstve asi 0,5 % hmotnostných 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 kompozície podľa predkladaného vynálezu obsahovať aj malé množstvá pomocných látok, ako sú napríklad zmáčacie alebo emulgačné prostriedky, činidlá na tlmenie 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 pre odborníkov pracujúcich v danom odbore zrejmé, pričom v tomto smere sa môže uviesť publikácia Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vyd. (Mack Publishing Company, Easton, Pensylvánia, 1980). Tieto kompozície určené na podávanie obsahujú v každom prípade terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa predkladaného 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 predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny podľa predkladaného 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 liečiv, od intenzity konkrétneho stavu choroby a od hostiteľa, ktorý absolvuje túto terapiu. Vo všeobecnosti sa môže uviesť, že terapeuticky prijateľná denná dávka sa pohybuje v rozsahu od asi 0,14 mg do asi 14,3 mg zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto

zlúčeniny na kilogram telesnej hmotnosti za deň, vo výhodnom uskutočnení podľa predloženého vynálezu je toto množstvo od asi 0,7 mg do asi 10 mg na kilogram telesnej hmotnosti za deň a podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia je toto množstvo od asi 1,4 mg do asi 7,2 mg na kilogram telesnej hmotnosti za deň. Napríklad sa môže uviesť, že v prípade podávania zlúčenín u osoby s hmotnosťou 70 kg sa dávkové množstvo pohybuje v rozsahu od asi 10 mg do asi 1,0 g zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenéj od tejto zlúčeniny za deň, vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu sa toto aplikované dávkové množstvo pohybuje v rozsahu od asi 50 mg do asi 700 mg za deň, podľa najvýhodnejšieho uskutočnenia je toto množstvo od asi 100 mg do asi 500 mg za deň.

Zo zlúčenín podľa vynálezu, ako sa uvádzajú v podstate vynálezu, sú výhodné zlúčeniny vybrané zo skupiny, kde Z^1 je $-O-$, $-CH_2O-$ alebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2); Z^2 je $-O-$, $-OCH_2-$ alebo $-S(O)_n-$ (kde n je 0 až 2); R^1 a R^4 sú každý nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina alebo $-OR^7$; R^2 je $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$ alebo $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$; R^3 je ureidoskupina, guanidinoskupina, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou); každý R^5 je nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina; každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupi-

nou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou,

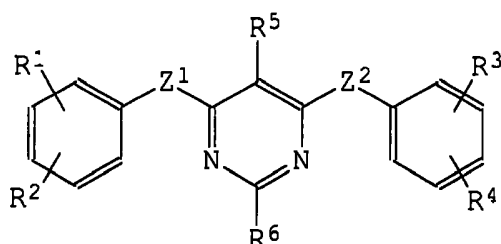
alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z tejto skupiny zlúčenín je výhodná podskupina zlúčenín, kde Z^1 je -O-; Z^2 je -O-; R^1 je atóm vodíka alebo -OR⁷; R^2 je -C(NH)NH₂; R^3 (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou); R^4 je atóm vodíka; každý R^5 je atóm vodíka alebo atóm halogénu; každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyku-

pinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a každý R^7 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina.

Z tejto podskupiny zlúčenín je výhodná trieda zlúčenín, kde Z^1 je -O-; Z^2 je -O-; R^1 je -OR⁷; R^2 je -C(NH)NH₂; R^3 je (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou); R^4 je atóm vodíka; každý R^5 je atóm vodíka; každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina.

Z tejto triedy zlúčenín je výhodná podtrieda zlúčenín, kde zlúčenina je vybraná zo všeobecného vzorca I:

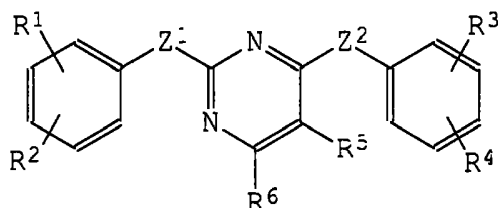


(I).

Z tejto podtriedy zlúčenín sú výhodné tie zlúčeniny, kde R^1 je hydroxyskupina; R^3 je 1-metylimidazolin-2-yllová skupina; a R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z týchto výhodných zlúčenín je výhodnejšia zlúčenina 4-hydroxy-3-((6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy)benzamidín.

Z opísanej triedy zlúčenín je výhodná ďalšia podtrieda zlúčenín vybraná zo zlúčenín všeobecného vzorca II:



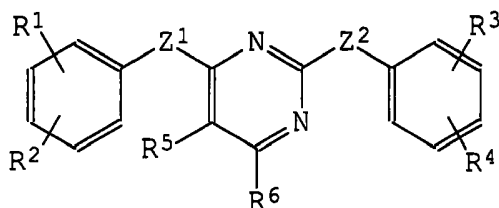
(II).

Z tejto podtriedy zlúčenín sú výhodné tie zlúčeniny, kde R^1 je hydroxyskupina; R^3 je 1-metylimidazolin-2-yllová skupina; a R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z týchto výhodných zlúčenín je výhodnejšia zlúčenina 4-hydroxy-3-((4-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-2-yl)oxy)benzamidín.

Z opísanej triedy zlúčenín je ďalej výhodná podtrieda zlú-

čenín vybraná zo zlúčenín všeobecného vzorca III:



(III).

Z tejto podtriedy zlúčenín sú výhodné tie zlúčeniny, kde R¹ je hydroxyskupina; R³ je 1-metylimidazolin-2-yllová skupina; a R⁶ je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Z týchto výhodných zlúčenín je výhodnejšia zlúčenina 4-hydroxy-3-({2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)benzamidín.

Príprava zlúčenín podľa vynálezu

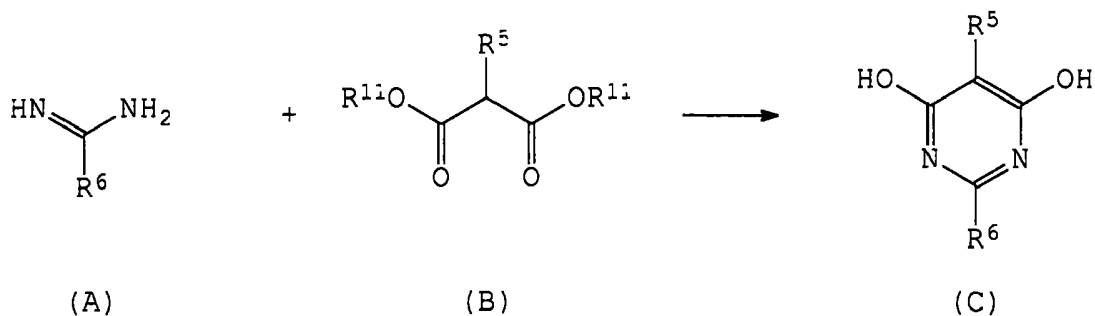
Nasledovný opis prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa týka prípravy zlúčenín podľa vynálezu, kde Z¹ a Z² sú v oboch prípadoch -O- a R² je -C(NH)NH₂. Je však potrebné vziať do úvahy, že podobné syntetické spôsoby sa môžu použiť na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, II a III. Je potrebné vziať do úvahy aj to, že nasledovný opis kombinácie substituentov a/alebo premenných (R⁷ a R⁸) na zobrazených vzorcoch sú prípustné iba vtedy, ak takéto kombinácie vedú k stabilným zlúčeninám.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca C

Zlúčeniny všeobecného vzorca C sú medziprodukty pri príprave zlúčenín podľa vynálezu a pripravujú sa tak, ako sa opisuje v reakčnej schéme 1, kde R⁵ a R⁶ sa už opísali v podstate vynálezu

a R^{11} znamená alkylovú alebo aralkylovú skupinu:

Reakčná schéma 1



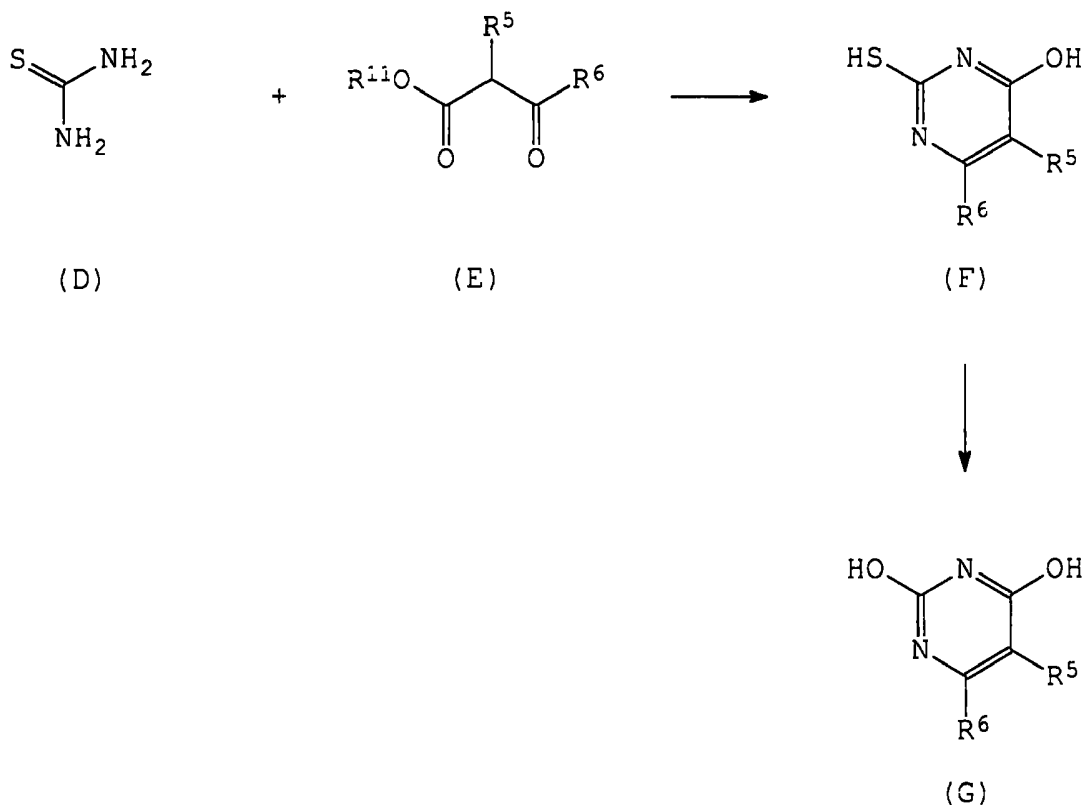
Zlúčeniny všeobecného vzorca A a B sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť podľa metód známych odborníkovi.

Vo všeobecnosti sa zlúčeniny všeobecného vzorca C pripravujú najskôr pôsobením alkanolu, výhodne etanolu, na molárne nadbytočné množstvo alkalického kovu, výhodne sodíka. Len čo sa kov rozpustí, k roztoku sa pri teplote okolia pridá zlúčenina všeobecného vzorca A a zlúčenina všeobecného vzorca B v ekvimolárnom množstve. Vzniknutá zmes sa zahrieva pri spätnom toku počas 4 až 6 hodín, výhodne počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni a k reakčnej zmesi sa pridá silná kyselina, výhodne kyselina chlorovodíková, pričom sa vytvorí zrazenina, ktorá sa oddelí a vysuší, a získajú sa zlúčeniny všeobecného vzorca C.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca G

Zlúčeniny všeobecného vzorca G sú medziprodukty pri príprave zlúčenín podľa vynálezu a pripravujú sa tak, ako sa opisuje v reakčnej schéme 2, kde R^5 a R^6 sa už opísali v podstate vynálezu a R^{11} znamená alkylovú alebo aralkylovú skupinu:

Reakčná schéma 2



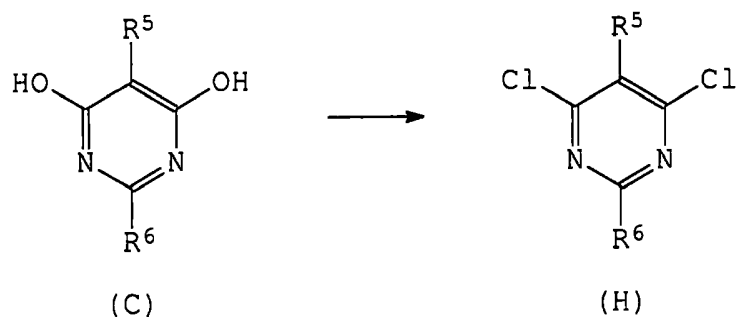
Zlúčeniny všeobecného vzorca D a E sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť podľa metód známych odborníkovi.

Vo všeobecnosti sa zlúčeniny všeobecného vzorca G pripravujú najskôr pôsobením alkanolu, výhodne etanolu, na molárne nadbytočné množstvo alkalického kovu, výhodne sodíka. Len čo sa kov úplne rozpustí, k roztoku sa pridá zlúčenina všeobecného vzorca D a zlúčenina všeobecného vzorca E v ekvimolárnom množstve. Vzniknutá zmes sa zahrieva počas 8 až 16 hodín, výhodne počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa rozpustí vo vode a k roztoku sa pridá silná kyselina, výhodne kyselina chlorovodíková, pričom sa vytvorí zrazenina, ktorá sa oddelí a vysuší, a získajú sa zlúčeniny všeobecného vzorca G.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca H

Zlúčeniny všeobecného vzorca H sú medziprodukty pri príprave zlúčenín podľa vynálezu a pripravujú sa tak, ako sa opisuje v reakčnej schéme 3, kde R⁵ a R⁶ sa už opísali v podstate vynálezu:

Reakčná schéma 3



Zlúčeniny všeobecného vzorca C sa pripravujú metódami opísanými v predkladanom vynáleze.

Vo všeobecnosti sa zlúčeniny všeobecného vzorca H pripravujú tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca C pôsobí miernym nadbytkom chloračného činidla, výhodne oxychloridu fosforečného, v prítomnosti bázy, ako je N,N-dietylanilín. Vzniknutá reakčná zmes sa zohrieva pri spätnom toku asi 2 a 4 hodiny, výhodne asi 3 hodiny, potom sa pridá k roztoku ľad a vytvorená zrazenina sa oddelí a vysuší, a získajú sa zlúčeniny všeobecného vzorca H.

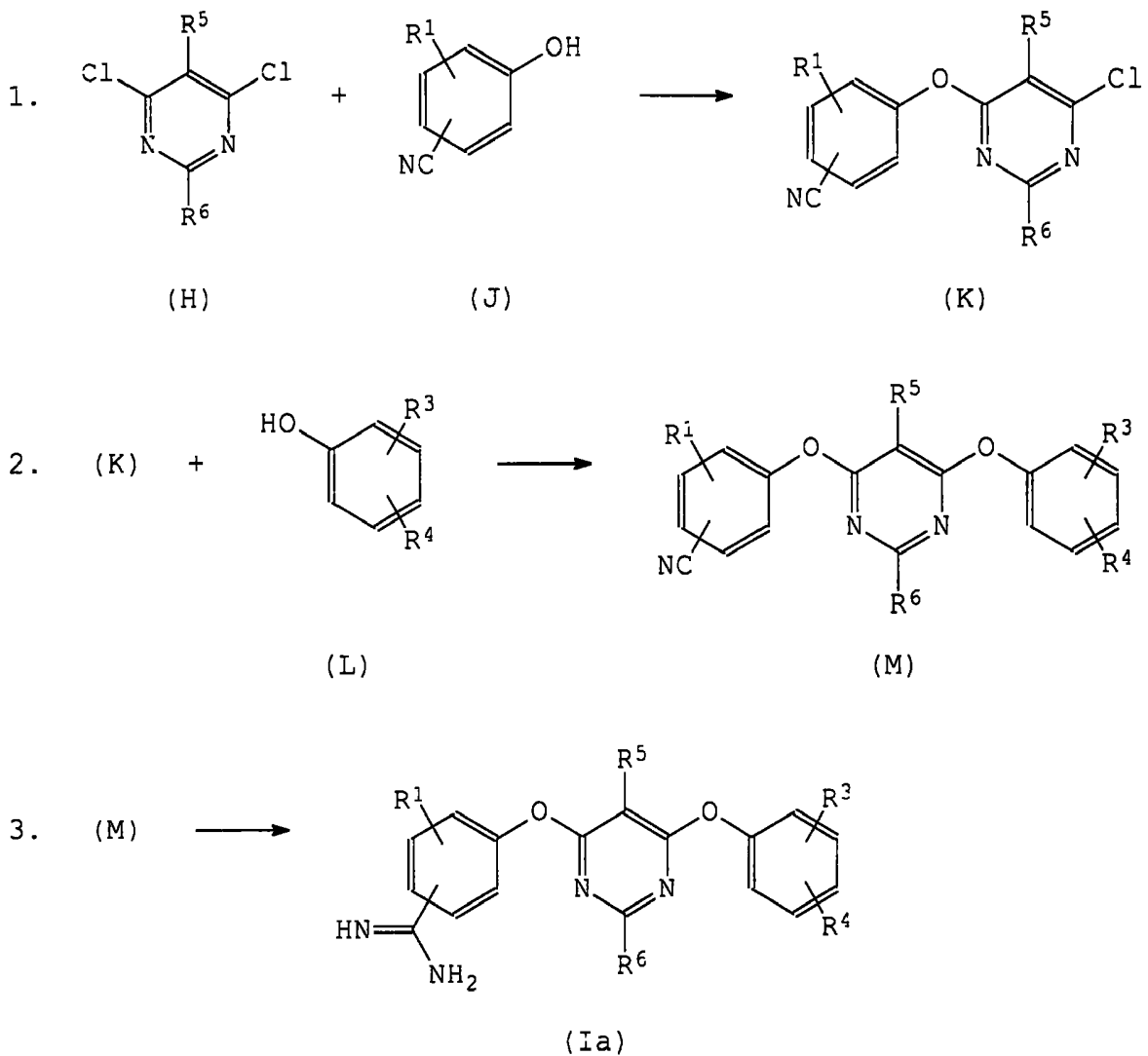
Podobným spôsobom sa môžu chlórovať zlúčeniny všeobecného vzorca G za vzniku dichlórovaných zlúčenín.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca Ia

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sú zlúčeninami podľa vynálezu vybranými zo zlúčenín všeobecného vzorca I a pripravujú sa tak, ako sa opisuje v reakčnej schéme 4, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 majú význam uvedený v podstate vynálezu. Pred stupňom 1 sa zlúčeniny všeobecného vzorca H, všeobecného vzorca J a všeobecného vzorca L, kde substituenty R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahujú ďalšie reaktívne hydroxyskupiny alebo aminoskupiny, môžu spracovať vhodnou skupinou chrániacou atóm kyslíka alebo dusíka podľa metód známych odborníkom, ako sú metódy opísané v Greene T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York 1981. V takýchto chránených substituentoch sa potom odstránia ochranné skupiny v priebehu reakčných podmienok stupňa 3 za vzniku požadovaných substituentov R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 .

Alternatívne môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca H, všeobecného vzorca J a všeobecného vzorca L prítomné v už chránenej forme na atóme kyslíka alebo dusíka, a ochranné skupiny sa u nich môžu odstrániť spôsobmi, ktoré sú odborníkovi známe, ako výsledok reakčného stupňa 3, čím sa stanú nechránenými za vzniku požadovaného substituenta.

Reakčná schéma 4



Zlúčeniny všeobecného vzorca H sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú opísané v predkladanom vynáleze. Zlúčeniny všeobecného vzorca J a všeobecného vzorca L sú komerčne dostupné alebo sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú odborníkovi známe.

Vo všeobecnosti sa zlúčeniny všeobecného vzorca Ia pripravujú tak, že sa najskôr pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca H

v aprotickom rozpúšťadle, napríklad acetonitrile, ekvimolárnym množstvom zlúčeniny všeobecného vzorca J v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu cézneho, pri teplote asi 20 °C až 120 °C, výhodne pri teplote okolia, počas doby, ktorá je dostatočná na ukončenie požadovanej reakcie, ako sa pozoruje chromatografiou na tenkej vrstve (TLC). Zlúčenina všeobecného vzorca K sa potom izoluje z reakčnej zmesi štandardnými izolačnými technikami, ako je extrakcia, odstránenie rozpúšťadla vo vákuu a flash chromatografia.

Na zlúčeninu všeobecného vzorca K v aprotickom rozpúšťadle, napríklad DMSO, sa potom pôsobí ekvimolárnym množstvom zlúčeniny všeobecného vzorca L v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu cézneho, pri teplote asi 20 °C až 120 °C, výhodne asi 50 °C, počas doby, ktorá je dostatočná na kompletný priebeh požadovanej reakcie, napríklad počas 24 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu okolia a zlúčenina všeobecného vzorca M sa potom izoluje z reakčnej zmesi štandardnými izolačnými technikami, ako je extrakcia, odstránenie rozpúšťadla vo vákuu a flash chromatografia.

Zlúčenina všeobecného vzorca M sa rozpustí v bezvodom alkohole, výhodne etanole, a potom sa pridáva k roztoku bezvodá minerálna kyselina, výhodne HCl, počas doby dostatočnej na nasýtenie roztoku kyselinou, pričom sa reakčná teplota udržiava asi na -78 °C. Po kompletnom nasýtení sa reakčná nádoba utesní a reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 12 až 24 hodín, výhodne asi 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a vzniknutý zvyšok sa rozpustí v čerstvom bezvodom alkohole, výhodne etanole, a potom sa na neho pôsobí bezvodým amoniakom (plyn) pri teplote medzi teplotou okolia a teplotou asi 100 °C počas 1 až 48 hodín, výhodne pri teplote asi 60 °C počas 2 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca Ia sa potom izoluje z reakčnej zmesi štandardnými izolačnými technikami, napríklad odstránením rozpúšťadla vo vákuu a čistením vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC). V priebehu tohto stupňa sa u zlúčeniny všeobecného vzorca G, kde ktorýkoľvek zo substituentov R¹, R³, R⁴, R⁵ a R⁶ je v chránenej forme na atóme kyslíka alebo dusí-

ka, odstráni ochranná skupina za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 majú význam uvedený v podstate vynálezu.

Alternatívne sa miesto spracovania vzniknutého zvyšku bezvodým plynným amoniakom môže na vzniknutý zvyšok pôsobiť zlúčeninou všeobecného vzorca NH_2OR^7 a získa sa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca Ia, kde R^2 je $-C(NH)N(H)OR^7$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^3 je $-C(NH)NH_2$ alebo $-C(NH)N(H)OR^7$ sa pripraví zo zodpovedajúcich kyanozlúčenín podobným spôsobom, ako sú spôsoby opísané pre zlúčeninu všeobecného vzorca M.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje alkoxykarbonylovú skupinu alebo skupinu $-C(O)OR^7$, kde R^7 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcej aktivovanej kyseliny, ako je halogenid kyseliny, technikami, ktoré sú odborníkom známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje aminokarbonylovú skupinu, monoalkylaminokarbonylovú skupinu, dialkylaminokarbonylovú skupinu, $-C(O)N(R^7)R^8$ alebo $-C(O)OR^7$, kde každý R^7 alebo R^8 je nezávisle alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo a-



ralkylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) sa tiež môžu hydrolyzovať v kyslých podmienkach na prípravu zodpovedajúcich zlúčenín podľa vynálezu, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje karboxyskupinu alebo skupinu $-C(O)OH$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu alebo skupinu $-C(O)OR^7$, kde R^7 je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), sa môžu tiež amidovať za štandardných podmienok amidácie, pričom vzniknú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje aminokarbonylovú skupinu, monoalkylaminokarbonylovú skupinu, dialkylaminokarbonylovú skupinu alebo skupinu $-C(O)N(R^7)R^8$, kde R^7 alebo R^8 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou,



monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje nitroskupinu, sa tiež môžu redukovať za štandardných podmienok, pričom vznikajú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje aminoskupinu, ktorá sa tiež môže spracovať vhodnými alkylačnými alebo acylačnými činidlami, pričom vzniknú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 alebo R^9 obsahuje monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, skupinu $-N(R^7)R^8$ alebo $-N(R^7)C(O)R^7$, kde každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, aralkylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sa ďalej môže pôsobiť vhodným halogenidom kyseliny, výhodne chloridom kyseliny, alebo vhodným anhydridom kyseliny alebo jeho ekvivalentom, pričom vzniknú zlúčeniny podľa vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)C(O)R^7$, kde R^7 je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou,

karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Alternatívne sa na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia môže ďalej pôsobiť zlúčeninou všeobecného vzorca $C1-C(O)-OR^9$ alebo jej funkčným derivátom, pričom sa získajú zlúčeniny podľa vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)C(O)OR^9$, kde R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

Alternatívne sa na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia môže ďalej pôsobiť zlúčeninami všeobecného vzorca $R^9S(O)_2$ -imidazol (kde R^9 má význam definovaný v podstate vynálezu) v polárnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, pri teplote okolia, pričom vzniknú zlúčeniny podľa vynálezu, kde R^2 je $-C(NH)N(H)S(O)_2R^9$, kde R^9 má význam definovaný v podstate vynálezu.

Alternatívne sa na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia môže pôsobiť vhodne N-R⁷-substituovaným fenyلكarbamátom v polárnom rozpúšťadle, výhodne dichlórmetáne, pri teplote okolia počas 6 až 24 hodín, výhodne počas asi 12 hodín, pričom vzniknú zlúčeniny podľa vynálezu, kde R² je -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷, kde R⁷ má význam uvedený v podstate vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, ktoré obsahujú neoxidovaný atóm síry, sa môžu oxidovať vhodným oxidačným činidlom, pričom vzniknú zlúčeniny obsahujúce oxidovaný atóm síry (t. j. -S(O)_n-, kde n je 1 alebo 2).

Podobnými reakciami, ako sa už opisali, sa môžu pripraviť aj zlúčeniny všeobecného vzorca II a III.

Všetky zlúčeniny podľa vynálezu pripravené uvedenými spôsobmi, ak existujú vo forme voľnej bázy alebo kyseliny, sa môžu previesť na svoje farmaceuticky prijateľné soli pôsobením vhodnej anorganickej alebo organickej bázy alebo kyseliny. Soli zlúčenín pripravených uvedenými spôsobmi sa môžu konvertovať na voľné bázy alebo kyseliny štandardnými technikami.

Nasledovné špecifické prípravy a príklady sa uvádzajú iba na ilustráciu a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1

Zlúčenina všeobecného vzorca C

A. K etanolu (200 ml) sa pridá sodík (7,9 g, 34 mmol). Po rozpustení sa pridá benzamidínhydrochlorid (20,0 g, 0,128 mmol) a dietylmalonát (20 ml, 132 mmol). Reakčná zmes sa zohrieva počas 4 hodín a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Pridá sa kyselina chlorovodíková a vytvorí sa zrazenina. Tuhá látka sa oddelí, vysuší sa vo vákuovej peci a získa sa 10,8 g (45 %) 2-fenyl-4,6-dihydroxypyrimidínu.

B. Podobným spôsobom sa pripravujú nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca C:

2-(4-metylfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(3-chlórfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(4-fenylfenyl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-[4-(benzyloxy)fenyl]-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(4-metoxifenyl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(3-[(benzyloxykarbonyl)metylamino]fenyl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-[1-(benzyloxykarbonyl)piperid-4-yl]-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(1-etyl-piperid-4-yl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(pyrid-2-yl)-4,6-dihydroxypyrimidín;
 2-(imidazolin-2-yl)-4,6-dihydroxypyrimidín; a
 2-(piperid-1-yl)metyl-4,6-dihydroxypyrimidín.

C. Podobným spôsobom, ako sa opísal v odseku A, sa môžu pripraviť ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca C.

Príprava 2

Zlúčenina všeobecného vzorca G

A. K etanolu (100 ml) sa pridá sodík (3,3 g, 14 mmol). Po rozpustení sa pridá tiomočovina (10,7 g, 14 mmol) a etylbenzoylacetát (24 ml, 14 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva počas 16 hodín a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Pridá sa voda na rozpustenie zvyšku a kyselina chlorovodíková na vyzrážanie. Tuhá látka sa oddelí, vysuší sa vo vákuovej sušiarňi a získajú sa 16 g (56 %) 2-merkpto-4-hydroxy-6-fenylpyrimidínu.

B. 2-Merkpto-4-hydroxy-6-fenylpyrimidín (8,6 g, 42 mmol) a kyselina chlóractová (8,5 g, 90 mmol) sa zmiešajú na kašu vo vode (100 ml). Po zahrievaní zmesi pri spätnom toku počas 24 hodín sa pridá kyselina chlorovodíková a zrazenina sa izoluje filtráciou.

ciou. Tuhá látka sa vysuší vo vákuovej sušiarňi a získa sa 6,6 g (83 %) 2,4-dihydroxy-6-fenylpyrimidínu.

C. Podobným spôsobom sa pripraví nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca G:

6-(4-metylfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-(3-chlórfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-(4-fenylfenyl)-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-[4-(benzyloxy)fenyl]-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-(4-metoxifenyl)-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-{3-[(benzyloxykarbonyl)metylamino]fenyl}-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-[4-(dimetylamino)fenyl]-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-[1-(benzyloxykarbonyl)piperid-4-yl]-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-(1-etyl-piperid-4-yl)-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-(pyrid-2-yl)-2,4-dihydroxypyrimidín;
 6-(imidazolin-2-yl)-2,4-dihydroxypyrimidín; a
 6-(piperid-1-yl)metyl-2,4-dihydroxypyrimidín.

D. Podobným spôsobom, ako sa opísal v odsekoch A a B, sa môžu pripraviť ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca G.

Príprava 3

Zlúčenina všeobecného vzorca H

A. K 4,6-dihydroxy-2-fenylpyrimidínu (10,8 g, 57 mmol) sa pridá oxychlorid fosforečný (58 ml, 62 mmol) a N,N-dietylanilín (16 ml, 10 mmol). Po zahrievaní pri spätnom toku počas 3 hodín sa k roztoku pridá ľad a vytvorí sa zrazenina. Tuhá látka sa oddelí, vysuší sa vo vákuovej sušiarňi a získa sa 11,4 g (88 %) 4,6-dichlór-2-fenylpyrimidínu; teplota topenia 94-95 °C.

B. Podobným spôsobom sa pripraví nasledovná zlúčenina:

2,4-dichlór-6-fenylpyrimidín; teplota topenia 85-87 °C.

C. Podobným spôsobom sa pripravujú nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca H:

2-(4-metylfenyl)-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-(3-chlórfenyl)-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-(4-fenylfenyl)-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-[4-(benzyloxy)fenyl]-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-(4-metoxifyenyl)-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-{3-[(benzyloxykarbonyl)metylamino]fenyl}-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-[1-(benzyloxykarbonyl)piperid-4-yl]-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-(1-etyl-piperid-4-yl)-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-(pyrid-2-yl)-4,6-dichlórpyrimidín;
 2-(imidazolin-2-yl)-4,6-dichlórpyrimidín; a
 2-(piperid-1-yl)metyl-4,6-dichlórpyrimidín.

D. Podobným spôsobom, ako sa opisuje v odseku A, sa pripravujú nasledovné medziprodukty zlúčenín podľa vynálezu:

6-(4-metylfenyl)-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-(3-chlórfenyl)-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-(4-fenylfenyl)-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-[4-(benzyloxy)fenyl]-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-(4-metoxifyenyl)-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-{3-[(benzyloxykarbonyl)metylamino]fenyl}-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-[4-(dimetylamino)fenyl]-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-[1-(benzyloxykarbonyl)piperid-4-yl]-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-(1-etyl-piperid-4-yl)-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-(pyrid-2-yl)-2,4-dichlórpyrimidín;
 6-(imidazolin-2-yl)-2,4-dichlórpyrimidín; a
 6-(piperid-1-yl)metyl-2,4-dichlórpyrimidín.

E. Podobným spôsobom sa môžu pripraviť ďalšie zlúčeniny podľa vynálezu.

Priprava 4

Zlúčenina všeobecného vzorca K

A. K 4,6-dichlór-2-fenylpyrimidínu (1,5 g, 6,7 mmol) v acetonitrile (20 ml) sa pridá Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,4 mmol) a 3-hydroxy-4-(benzyloxy)benzotrilit (1,5 g, 6,5 mmol). Zmes sa mieša počas 24 hodín, k reakčnej zmesi sa pridá voda, vzniknutá tuhá látka sa oddelí filtráciou a získa sa 2,6 g 3-[(6-chlór-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilitu.

B. Podobným spôsobom sa získajú nasledovné medziprodukty zlúčenín podľa vynálezu:

3-[(6-chlór-4-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit;
a 3-[(2-chlór-6-fenylpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit.

C. Podobným spôsobom sa získajú nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca K:

3-[[2-(4-metylfenyl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-[[2-(3-chlórphenyl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-[[2-(4-fenylphenyl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-((2-[4-(benzyloxy)fenyl]-6-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-[[2-(4-metoxifenyl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-((2-[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]-6-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-[(2-{3-[(benzyloxykarbonyl)metylamino]fenyl}-6-chlórpyrimidin-4-yl)oxy]-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-((2-[4-(dimetylamino)fenyl]-6-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-((2-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-6-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({2-[1-(benzyloxykarbonyl)piperid-4-yl]-6-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([2-(1-etyl-piperid-4-yl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([2-(pyrid-2-yl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([2-(imidazolin-2-yl)-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit; a

3-([2-(piperid-1-yl)metyl-6-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit.

D. Podobným spôsobom, ako sa opísal v odseku A, sa pripravujú nasledovné zlúčeniny:

3-([6-(4-metylfenyl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-(3-chlór-fenyl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-(4-fenylfenyl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-(4-metoxifenyl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-(benzyloxykarbonylamino)fenyl]-2-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-{3-[(benzyloxykarbonyl)metylamino]fenyl}-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-(dimetylamino)fenyl]-2-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-2-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[1-(benzyloxykarbonyl)piperid-4-yl]-2-chlórpyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-(1-etyl-piperid-4-yl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-(pyrid-2-yl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-([6-(imidazolin-2-yl)-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril; a
 3-([6-(piperid-1-yl)metyl-2-chlórpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril.

Príprava 5

Zlúčeniny všeobecného vzorca M

A. K 3-([6-chlór-2-fenylpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitrilu (1,0 g, 2,4 mmol) v DMSO (12 ml) sa pridá Cs₂CO₃ (0,8 g, 2,5 mmol) a 2-(3-hydroxyfenyl)-1-metylimidazolin (0,44 g, 2,5 mmol). Zmes sa mieša na olejovom kúpeli pri teplote 50 °C počas 24 hodín a reakčná zmes sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Vrstvy sa oddelia, premyjú sa vodou a soľankou, vysušia sa (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu zmesou CH₂Cl₂/MeCH/NH₄OH (120/5/1) a získa sa 0,5 g 3-([6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitrilu.

B. Podobným spôsobom sa pripravvia nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca M:

3-([6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-4-fenylpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril; a
 3-([2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril.

C. Podobným spôsobom sa pripravvia nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca M:

3-([2-(4-metylfenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-([2-(3-chlórphenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-([2-(4-fenylfenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-([2-[4-(benzyloxy)fenyl]-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl]oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;



3-({2-(4-metoxifenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({2-[4-(benzyloxykarbonylamino) fenyl]-6-[3-(1-metylimidazo-
lin-2-yl) fenoxyl]pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-[(2-{3-[(benzyloxykarbonyl) metylamino] fenyl}-6-[3-(1-metyl-
imidazolin-2-yl) fenoxyl]pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzo-
nitrilit;

3-({2-[4-(dimetylamino) fenyl]-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-
-fenoxyl]pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({2-[4-(aminokarbonyl) fenyl]-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-
-fenoxyl]pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({2-[1-(benzyloxykarbonyl) piperid-4-yl]-6-[3-(1-metyl-
imidazolin-2-yl) fenoxyl]pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzo-
nitrilit;

3-({2-(1-etyl piperid-4-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({2-(pyrid-2-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({2-(imidazolin-2-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit; a

3-({2-(piperid-1-yl) metyl-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit.

D. Podobným spôsobom, ako sa opisuje v odseku A, sa pripravujú nasledujúce medziprodukty zlúčenín podľa vynálezu:

3-({6-[4-(metyl) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[3-chlórfenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-fenylfenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-(benzoyloxy) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-metoxifenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-
-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzotrilit;

3-({6-[4-(benzoyloxykarbonylamino) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin

-2-yl) fenoxý]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[3-((metyl) (benzoyloxykarbonyl) amino) fenyl]-2-[3-(1-metyl-
 imidazolin-2-yl) fenoxý]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzo-
 nitril;
 3-({6-[4-(dimetylamino) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fen-
 oxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[4-(aminokarbonyl) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) feno
 xy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[1-(benzyloxykarbonyl) piperid-4-yl]-2-[3-(1-metylimidazo-
 lin-2-yl) fenoxý]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[1-etyl piperid-4-yl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxý]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[pyrid-2-yl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxý]-pyrimi-
 din-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[imidazolin-2-yl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxý]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;
 3-({6-[piperid-1-yl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxý]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitril;

E. Podobným spôsobom, ako sa opisuje v odseku A, sa pripravia ďalšie medziprodukty zlúčenín podľa vynálezu.

Príklad 1

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II a III

A. 3-({6-[3-(1-Metylimidazolin-2-yl) fenoxý]-2-fenylpyrimidin-
 -4-yl}oxy)-4-(benzyloxy)benzonitrilom (0,4 g, 0,7 mmol) rozpús-
 tenom v etanole (15 ml) a chladenom v kúpeli so zmesou suchého
 ľadu a izopropanolu sa prebubláva plynný HCl. Po nasýtení roztoku
 sa reakčná nádoba utesní a nechá sa zohriať na teplotu miest-
 nosti a mieša sa počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vá-
 kuu a zvyšok sa tritureuje éterom. Éter sa dekantuje a zvyšok sa
 rozpustí v etanole (6 ml). Roztok sa ochladí v kúpeli tvorenom
 suchým ľadom a izopropanolom a roztokom sa prebubláva plynný a-
 moniak. Reakčná nádoba sa utesní a zohrieva sa v olejovom kúpeli
 na teplotu 60 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vá-

kuu, zvyšok sa čistí HPLC na kolóne C1 Dynamax s gradientom 10-40 % acetonitrilu vo vode obsahujúcim 0,1 % kyseliny trifluóroctovej a získa sa 4-hydroxy-3-({6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-fenoxy]-2-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)benzamidínu, ako čistá soľ kyseliny trifluóroctovej; NMR (DMSO-d₆): 11,2 (s, 1), 10,4 (s, 1), 9,1 (s, 2), 8,9 (s, 2), 7,8 (m, 7), 7,4 (m, 4), 7,2 (d, 1), 6,7 (s, 1), 4,1 (m, 2), 4,0 (m, 2), 3,1 (s, 3) ppm.

B. Podobným spôsobom sa pripraví nasledovné zlúčeniny podľa vynálezu:

trifluóracetátová soľ 4-hydroxy-3-({4-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)benzamidínu a 4-hydroxy-3-({2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)benzamidínu; NMR (DMSO-d₆): 10,4 (s, 1H), 9,1 (m, 2), 8,8 (m, 2), 8,0 (d, 2), 7,4-7,8 (m, 11), 7,1 (m, 1), 4,0 (m, 4), 3,1 (s, 3) ppm.

C. Podobným spôsobom sa pripraví nasledovné zlúčeniny podľa vynálezu:

3-({2-(4-metylfenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-(3-chlórfenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-(4-fenylfenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-(4-hydroxyfenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-(4-metoxifenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-(4-aminofenyl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-[3-(metylamino)fenyl]-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-[4-(dimetylamino)fenyl]-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;

3-({2-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-

-fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((2-(piperid-4-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((2-(1-etyl piperid-4-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((2-(pyrid-2-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((2-(imidazolin-2-yl)-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((2-(piperid-1-yl)metyl-6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(4-metyl fenyl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(3-chlór fenyl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(4-fenyl fenyl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(4-hydroxy fenyl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(4-metoxi fenyl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(4-aminofenyl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-[3-(metyl amino) fenyl]-2-
 [3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-[4-(dimetyl amino) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-
 -fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-[4-(aminokarbonyl) fenyl]-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)-
 -fenoxy]-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(piperid-4-yl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(1-etyl piperid-4-yl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(pyrid-2-yl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín;
 3-((6-(imidazolin-2-yl)-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxy]-

-pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín; a
 3-({6-(piperid-1-yl)metyl-2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl}-
 -pyrimidin-4-yl}oxy)-4-hydroxybenzamidín.

D. Podobným spôsobom, ako sa opisuje v odseku A, sa pripravujú ďalšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu.

Príklad 2

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnych farmaceutických kompozícií na orálne podanie obsahujúcich zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, ako je napríklad 4-hydroxy-3-({6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxyl]-2-fenylpyrimidin-4-yl}-oxy)benzamidín:

A.	<u>Zložky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
	Zlúčenina podľa vynálezu	20,0 %
	Laktóza	79,5 %
	Stearát horečnatý	0,5 %

Uvedené zložky sa zmiešajú a vložia sa do želatínových kapslí s tuhým obalom, pričom každá takáto kapsula obsahuje 100 mg uvedenej zmesi a jedna takáto kapsula zodpovedá približne celkovej jednodennej dávke.

B.	<u>Zložky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
	Zlúčenina podľa vynálezu	20,0 %
	Stearát horečnatý	0,9 %
	Škrob	8,6 %
	Laktóza	69,6 %
	PVP (polyvinylpyrolidón)	0,9 %

Uvedené zložky, s výnimkou stearátu horečnatého, sa spoja a granulujú sa za použitia vody ako granulačnej kvapaliny. Formulácia sa potom suší, zmieša sa so stearátom horečnatým a formuje sa do formy tabliet 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

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa rozpustia v propylénglykole, polyetylénglykole 400 a polysorbáte 80. Potom sa pridá dostatočné množstvo vody za súčasného miešania, čím sa získa 100 ml roztoku, ktorý sa filtruje a plní sa do fľaštičiek.

D. Zložky% hmotn./hmotn.

Zlúčenina podľa vynálezu	20,0 %
Podzemnicový olej	78,0 %
Span 60	2,0 %

Uvedené zložky sa roztavili, zmiešali sa a plnili sa do mäkkých elastických kapslí.

E. Zložky% hmotn./hmotn.

Zlúčenina podľa vynálezu	1,0 %
Metyl alebo karboxymetylcelulóza	2,0 %
0,9 % fyziologický roztok	doplnok do 100 ml

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu sa rozpustí v roztoku celulózy a fyziologického roztoku, filtruje sa a plní sa do fľaštičiek na použitie.

Príklad 3

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnych farmaceutických kompozícií na parenterálne podanie obsahujúcich zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, napríklad 4-hydroxy-3-({6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxyl]-2-fenylpyrimidin-4-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 % fyziologický roztok	doplnok do 100 ml

Zlúčenina podľa vynálezu sa rozpustí v propylénglykole, polyetylénglykole 400 a polysorbáte 80. Potom sa za miešania pridá dostatočné množstvo 0,9 % fyziologického roztoku tak, aby sa získalo 100 ml i. v. roztoku, ktorý sa filtruje použitím 0,2 μ membránového filtra a balí sa v sterilných podmienkach.

Príklad 4

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnej farmaceutickej kompozície v čapíkovej forme obsahujúcej zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, napríklad 4-hydroxy-3-((6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxi]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy)benzamidín:

<u>Zložky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Zlúčenina podľa vynálezu	1,0 %
Polyetylénglykol 1000	74,5 %
Polyetylénglykol 400	24,5 %

Jednotlivé zložky sa spoločne roztavia a zmiešajú sa na parnom kúpeli a potom sa nalejú do formy, pričom celková hmotnosť kompozície je 2,5 g.

Príklad 5

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnej farmaceutickej kompozície vhodnej na insufláciu, ktorá obsahuje zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, napríklad 4-hydroxy-3-((6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxi]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy)benzamidín:

<u>Zložky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Mikronizovaná zlúčenina podľa vynálezu	1,0 %
Mikronizovaná laktóza	99,0 %

Uvedené zložky sa rozomelú, zmiešajú sa a naplnia sa do in-suflátora, ktorý je vybavený dávkovacou pumpičkou.

Príklad 6

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnej farmaceutickej kompozície vo forme pre rozprašovač obsahujúcej zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, napríklad 4-hydroxy-3-({6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxi]-2-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)benzamidín:

<u>Zložky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Zlúčenina podľa vynálezu	0,005 %
Voda	89,995 %
Etanol	10,000 %

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu sa rozpustí v etanole a zmieša sa s vodou. Táto formulácia sa potom naplní do nebulizéra vybaveného dávkovacou pumpičkou.

Príklad 7

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnej farmaceutickej kompozície vo forme aerosólu obsahujúcej zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, napríklad 4-hydroxy-3-({6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxi]-2-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)benzamidín:

<u>Zložky</u>	<u>% hmotn./hmotn.</u>
Zlúčenina podľa vynálezu	0,10 %
Propelant 11/12	98,90 %
Kyselina olejová	1,00 %

Zlúčenina podľa vynálezu sa disperguje v kyseline olejovej a propelantoch. Takto získaná výsledná zmes sa naleje do zásobníka pre aerosól, ktorý je vybavený odmeriavacím ventilom.

Príklad 8

Test *in vitro* na faktor Xa a trombín

V tomto teste sa bude demonštrovať účinnosť zlúčenín podľa predkladaného vynálezu voči faktoru Xa, trombínu a aktivátoru tkanivového plazminogénu. Tieto aktivity sa môžu stanoviť ako počiatočnú rýchlosť rozštiepenia peptidu *p*-nitroanilidu týmto enzýmom. Produkt tohto štiepenia, *p*-nitroanilín, absorbuje pri 405 nm a molárnom extinkčnom koeficiente $9920 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Reakčné látky a roztoky:

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

Testovací pufo:

50 mM Tris HCl, 150 M NaCl, 2,5 M CaCl₂ a 0,1 % polyetylén-glykolu 6000, pH 7,5.

Enzýmy (Enzyme Research Lab.):

1. Zásobný roztok ľudského faktora Xa: 0,281 mg/ml v testovacom pufri, skladované pri teplote $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (pracovný roztok (2X): 106 ng/ml alebo 2 nM v testovacom pufri, pripravený pred použitím).
2. Zásobný roztok ľudského trombínu: skladované pri teplote $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (pracovný roztok (2X): 1200 ng/ml alebo 32 nM v testovacom pufri, pripravený pred použitím).
3. Ľudský tkanivový plazminogénový aktivátor (tPA) (dva reťazce, Sigma alebo American Diagnostica, Inc.) zásobný roztok: koncentrácia ako udáva dodávateľ, skladované pri teplote $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (pracovný roztok (2X): 1361 ng/ml alebo 20 nM v testovacom pufri).

ri, pripravený pred použitím).

Chromogénne substráty (Pharmacia Hepar, Inc.):

1. S2222 (FXa test) zásobný roztok: 6 mM v deionizovanej vode, skladované pri teplote 4 °C (zásobný roztok (4X): 656 μM v testovacom pufri).
2. S2302 (trombínový test) zásobný roztok: 10 mM v deionizovanej vode, skladované pri teplote 4 °C (zásobný roztok (4X): 1200 μM v zásobnom pufri).
3. S2288 (tPA) zásobný roztok: 10 mM v deionizovanej vode, skladované pri teplote 4 °C (pracovný roztok (4X): 1488 μM v testovacom pufri) pre Sigma tPA alebo 1120 μM pre American Diagnostica tPA.

Štandardný zásobný roztok inhibičnej zlúčeniny:

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

Zásobné roztoky testovaných zlúčenín (zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu):

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

Testovací postup:

Testy sa uskutočňovali použitím 96-jamkových mikrotitračných platní pri celkovom objeme 200 μl. Test sa uskutočnil pri finálnej koncentrácii 50 mM Tris HCl, 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 substrátu pri nasledovných koncentráciách:

(1) 1 nM faktora Xa (0,1 nM alebo 0,2 nM faktor Xa pre zlúčeniny s K₁X_a pri nízkom pikomolárnom rozsahu) a 164 μM S2222;

(2) 16 nM trombín a 300 μM S2302;

(3) 10 nM tPA a 371 μM S2288.

Koncentrácie štandardných inhibičných zlúčenín pri tomto teste boli v rozsahu od 5 μM v 1 a 3 zriedení. Koncentrácia testovaných zlúčenín sa pri uskutočňovaní týchto testov zvyčajne pohybovala v rozsahu od 10 μM do 0,41 μM v 1 až 3 zriedení. V prípade 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 v podmienkach uskutočňovaného testu. Tieto testy sa uskutočnili pri teplote okolia.

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

(a) pripravil sa 40 μM pracovný roztok zriedením 10 mM zásobným roztokom 1 až 250 v testovacom pufrí v dvoch stupňoch: 1 až 100 a 1 až 2,5;

(b) pripravilo sa postupne päť ďalších zriedení (1 : 3) tohto 40 μM roztoku (600 μl pre každú koncentráciu). V tomto teste sa použilo celkom šesť zriedených roztokov testovanej zlúčeniny.

Štandardná inhibičná zlúčenina (5 mM zásobný roztok) alebo DMSO (kontrolný) sa zriedili v rovnakých stupňoch zriedenia ako sa uviedlo pre testované zlúčeniny.

V nasledovnom stupni tohto testu sa preniesli 50 μl pracovné roztoky testovanej zlúčeniny (4X) (s koncentráciou v rozsahu 40 μM až 0,164 μM), v dvojitém uskutočnení, na mikrotitračné platne použitím Biomek. K týmto roztokom sa pridalo 100 μl enzý-

mového pracovného roztoku (2X) pomocou Biomek. Výsledné roztoky sa inkubovali pri teplote okolia počas 10 minút.

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

Kinetické charakteristiky enzýmu sa merali pri 405 nm v 10-sekundových intervaloch počas 5 minút použitím prístroja THERMOMax plate reader pri okolitej teplote. V prípade, kedy bola potrebná nižšia koncentrácia faktora Xa v teste na faktor Xa, sa enzýmová kinetika merala počas 15 minút (0,2 nM faktor Xa) alebo 30 minút (0,1 nM faktor Xa) pri teplote okolia.

Vyhodnotenie K_i testovaných zlúčenín:

Enzýmová počiatočná rýchlosť sa vyhodnotila ako mOD/minútu, ktorá sa stanovila pri prvých dvoch minútach merania. Hodnoty IC_{50} sa stanovili aplikáciou týchto hodnôt na log-logitovú rovnicu (lineárnu) alebo na Morrisonovu rovnicu (nelineárnu) pomocou EXCEL spread-sheet. Hodnoty K_i sa potom získali delením hodnoty IC_{50} dvoma. Potom sa bežným rutinným spôsobom vypočítali hodnoty K_i (faktor Xa) nižšie než 3 nM z Morrisonovej rovnice.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa vyznačovali pri uskutočňovaní týchto testov schopnosťou inhibovať ľudský faktor Xa a ľudský trombín.

Príklad 9

In vitro test na ľudskú protrombinázu

Pomocou tohto testu sa demonštrovala schopnosť zlúčenín podľa vynálezu inhibovať protrombinázu. Protrombináza (PTáza) katalyzuje aktiváciu protrombínu za vzniku fragmentu 1.2 plus trombínu a mezotrombínu ako medziproduktov 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 pomocou štandardnej krivky trombínu (nM verzus mOD/minútu). Na vyhodnotenie

IC₅₀ (PTáza) zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa aktivita PTázy vyjadri trombínovou aktivitou (mOD/minútu).

Použité látky

Enzýmy:

(1) Ludský faktor Va (Haematologic Technologies, Inc., Cat# HCVA-0110, pracovný roztok: 1,0 mg/ml v 50 % glycerole, 2 mM CaCl₂, skladované pri teplote -20 °C.

(2) Ludský faktor Xa (Enzyme Res. Lab. Cat# HFXa-1011), pracovný roztok: 0,281 mg/ml v testovacom pufri (bez BSA), skladované pri teplote -80 °C.

(3) Ludský protrombín (FII) (Enzyme Res. Lab. Cat# HP-1002), pracovný roztok: zriedený FII na 4,85 mg/ml v testovacom pufri (bez BSA), skladované pri teplote -80 °C.

Fosfolipidové váčky (PCPS):

PCPS váčky (80 % PC, 20 % PS) sa pripravili pomocou 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 °C v atmosfére dusíka alebo argónu.

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

50 mg/ml v chloroforme, syntetický 16 : 0 až 18 : 1 palmitoyloleyl, skladované pri teplote -20 °C v atmosfére dusíka alebo argónu.

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

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

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

Pre jednu platňu sa pripravili nasledovné roztoky:

(1) Protitrombinázový komplex

(a) 100 μM PCPS (27,5 ml 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) sa zriedil na konečnú koncentráciu 1200 μl testovacím pufrom.

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

Jednotlivé ekvivalentné objemy (1100 μl) každého komponentu sa spojili v poradí PCPS, faktor Va a faktor Xa. Tento podiel sa okamžite použil, alebo sa uchoval na ľade (pred použitím sa teplota upravila na teplotu okolia).

(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 pufo: 0,8 ml 0,5 M EDTA (pH 8,5) a 19,2 ml testovacieho pufru.

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

(5) Testované zlúčeniny (zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu):

Pripravili sa zásobné roztoky (5X) z 10 mM zásobného rozto-

ku (DMSO) a rad zriedených roztokov 1 : 3. Zlúčeniny sa testovali pri 6 koncentráciách dvakrát.

Podmienky testu a postup:

Protrombínová reakcia sa uskutočnila vo finálnej 50 μ l zmesi obsahujúcej PTázu (20 μ M PCPS, 5 nM hFVa a 1 pM hFXa), 1,2 μ M ľudského faktora II a premenlivú koncentráciu testovaných zlúčenín (5 μ M až 0,021 μ M alebo nižší koncentračný rozsah). Táto reakcia sa naštartovala prídavkom PTázy a reakčná zmes sa inkubovala počas 6 minút pri teplote okolia. Reakcia sa potom zastavila prídavkom EDTA/pufri na konečnú koncentráciu 10 mM. Aktivita trombínu (produkt) sa merala v prítomnosti 0,1 mM Spectrozyme-TH ako substrátu pri 405 nm počas 5 minút (10-sekundové intervaly) pri teplote okolia pomocou THEROMax microplate reader. Reakcie sa uskutočňovali na 96-jamkových mikrotitračných platniach.

V prvom stupni tohto testu sa 10 μ l zriedenej testovanej zlúčeniny (5X) alebo pufri pridalo na platne, čo sa uskutočnilo dvojito. Potom sa 10 μ l protrombínu (hFII) (5X) pridalo do každej jamky. Ďalších 30 μ l PTázy sa pridalo do ďalšej jamky, a potom sa uskutočnilo miešanie počas asi 30 sekúnd. Tieto platne sa potom inkubovali pri teplote okolia počas 10 minút.

V nasledovnom stupni sa 50 μ l 20 mM EDTA (v testovacom pufri) pridalo do každej jamky na zastavenie reakcie. Výsledné roztoky sa potom miešali počas asi 10 minút. Potom sa do každej jamky pridalo 100 μ l 0,2 mM Spectrozyme. Rýchlosť trombínovej reakcie sa potom merala pri 405 nm počas 5 minút (v 10-sekundových intervaloch) pomocou Molecular Devices microplate reader.

Vyhodnotenie:

Rýchlosť trombínovej reakcie sa vyjadrila ako mOD/min, pričom sa použilo OD odpočtov v priebehu 5 minútovej reakcie. Hodnoty IC₅₀ sa vypočítali pomocou vhodného programu z log-logitovej

krivky.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa vyznačovali schopnosťou inhibovať trombinázu pri testovaní týmto testom.

Príklad 10

In vivo test

V nasledovnom teste sa demonštrovala schopnosť zlúčenín podľa predkladaného vynálezu pôsobiť ako antikoagulačné látky.

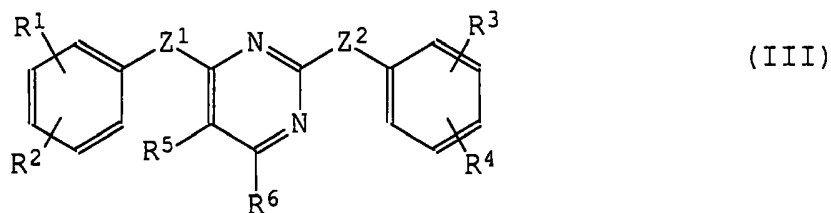
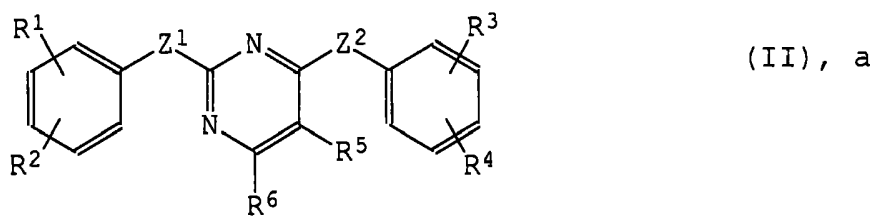
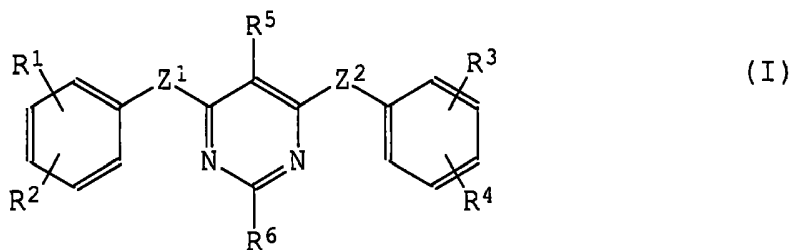
Podľa tohto testu sa použili samčekovia potkanov (s hmotnosťou 250 až 350 g), ktorí sa anestetizovali pentobarbitalom sodným (90 mg/kg i. p.) a pripravili sa na uskutočnenie chirurgického zákroku. Lavá krčná tepna sa kanylovala na meranie krvného tlaku ako aj na odoberanie krvných vzoriek na monitorovanie meniacej sa zrážanlivosti (protrombínový čas (PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)). Chvostová žila sa kanylovala s cieľom aplikovať testované zlúčeniny (to znamená zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a štandardné zlúčeniny) a tromboplastínovú infúziu. Potom sa otvorilo brucho strednou incíziou a oddelila sa abdominálna vena cava vo vzdialenosti 2 až 3 cm od renálnej žily. Všetky žilové rozvetvenie v tomto 2 až 3 cm segmente abdominálnej veny cavy sa podviazali. Po uskutočnení všetkých týchto chirurgických zákrokov sa zvieratá nechali stabilizovať pred uskutočnením experimentov. Testované zlúčeniny sa podávali vo forme intravenózneho bolusu ($t = 0$). Po 3 minútach ($t = 3$) sa zahájila päťminútová infúzia tromboplastínu. Po dvoch minútach infúzie ($t = 5$) sa abdominálna vena cava podviazala na oboch koncoch, proximálnom a distálnom. Cieva sa ponechala počas 60 minút a potom sa odrezala, ďalej sa v nej vyrezala štrbina a zrazenina (ak sa vyskytovala) sa opatrne odobrala a odvážila. Štatistická analýza výsledkov sa uskutočnila použitím Wilcoxinovho testu (Wilcoxin-matched-pairs signed rank test).

Zlúčeniny podľa vynálezu demonštrujú pri teste schopnosť inhibovať zrážanlivosť.

Aj keď je predkladaný vynález opísaný odkazmi na špecifické uskutočnenia, je potrebné vziať do úvahy, že odborník môže uskutočniť rad zmien bez toho, aby došlo k narušeniu myšlienky a rozsahu predkladaného vynálezu. Ďalej sa môže uskutočniť rad modifikácií adaptovaných na konkrétnu situáciu, materiál, prostriedok, procesný stupeň alebo stupne k predmetu, myšlienke alebo rozsahu predkladaného vynálezu. Všetky takéto modifikácie spadajú do rozsahu nárokov, ktoré sú uvedené v ďalšej časti predkladaného vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituovaný pyrimidinový derivát vybraný zo skupiny obsahujúcej nasledovné všeobecné vzorce:



kde

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

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

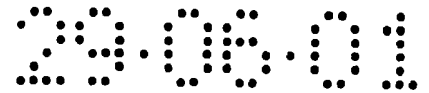
R^1 a R^4 sú každý nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, nitroskupina, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ alebo $-N(H)S(O)_2R^9$;

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

R^3 je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ alebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou sku-



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

každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

každý R^{10} je nezávisle alkylénový alebo alkylidénový reťazec;

ako jednotlivý stereoizomér alebo ich zmes; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 1, kde

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

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

R^1 a R^4 sú každý nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina alebo $-OR^7$;

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

R^3 je ureidoskupina, guanidinoskupina, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina;

každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom

halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

3. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 2, kde

Z^1 je -O-;

Z^2 je -O-;

R^1 je atóm vodíka alebo -OR⁷; R^2 je -C(NH)NH₂; R^3 (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou);

R^4 je atóm vodíka;

každý R^5 je atóm vodíka alebo atóm halogénu;

každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou sku-

pinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

každý R^7 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina.

4. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 3, kde

Z^1 je -O-;

Z^2 je -O-;

R^1 je -OR⁷;

R^2 je -C(NH)NH₂;

R^3 je (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinylová skupina (prípadne substituovaná metylovou skupinou);

R^4 je atóm vodíka;

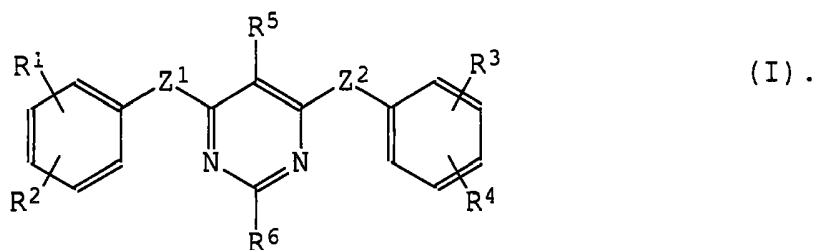
R^5 je atóm vodíka;

R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalky-

laminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina.

5. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 4, kde zlučenie je vybraná z nasledovného všeobecného vzorca I



6. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 5, kde

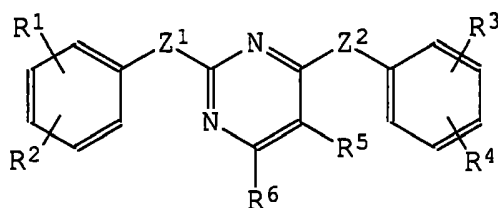
R^1 je hydroxyskupina;

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

R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

7. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 6, kde R^6 je fenylová skupina, t. j. menovite zlučenie 4-hydroxy-3-((6-[3-(1-metylimidazolin-2-yl) fenoxi]-2-fenylpyrimidin-4-yl)oxy)-benzamidín

8. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 4, kde zlučenie je vybraná z nasledovného všeobecného vzorca II



(II).

9. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 8, kde

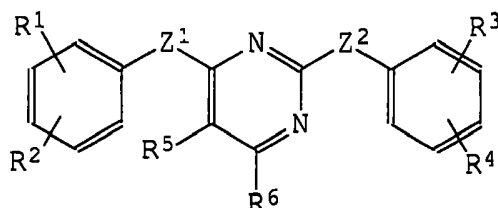
R^1 je hydroxyskupina;

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

R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, aralkoxykupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

10. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 9, kde R^6 je fenylová skupina, t. j. menovite zlúčenina 4-hydroxy-3-((4-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl)oxy)-benzamidín.

11. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 4, kde zlúčenina je vybraná z nasledovného všeobecného vzorca III



(III).

12. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 11, kde

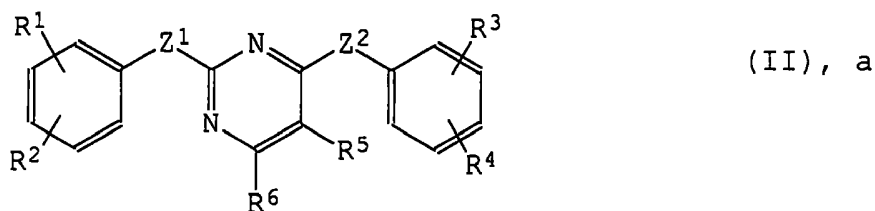
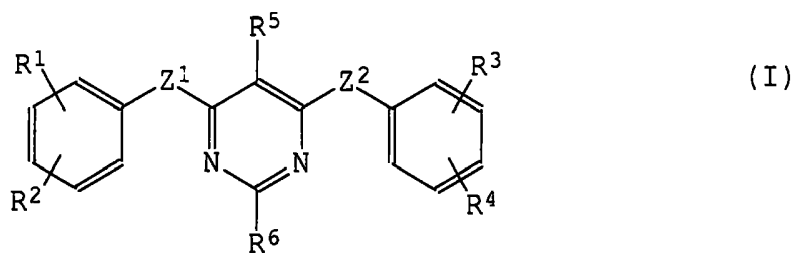
R^1 je hydroxyskupina;

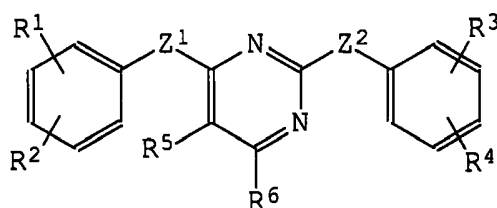
R^3 je 1-metylimidazolin-2-yllová skupina; a

R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou).

13. Substituovaný pyrimidínový derivát podľa nároku 12, kde R^6 je fenylová skupina, t. j. menovite zlúčenina 4-hydroxy-3-({2-[3-(1-metylimidazolin-2-yl)fenoxy]-6-fenylpyrimidin-4-yl}oxy)-benzamidín.

14. Farmaceutická kompozícia užitočná pri liečení ľudí s chorobným stavom charakterizovaným trombotickou aktivitou, v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo substituovaného pyrimidínového derivátu vybraného zo skupiny skladajúcej sa z nasledovných všeobecných vzorcov





(III)

kde

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

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

R^1 a R^4 sú každý nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, nitroskupina, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ alebo $-N(H)S(O)_2R^9$;

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

R^3 je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ alebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalky-

laminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxy-

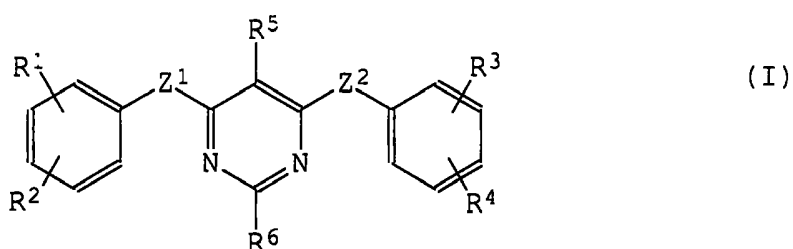
skupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

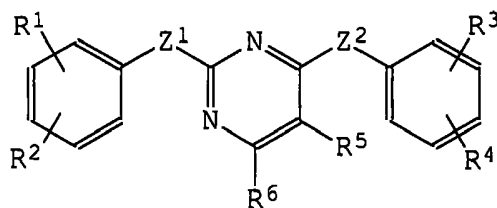
každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

každý R^{10} je nezávisle alkylénový alebo alkylidénový reťazec;

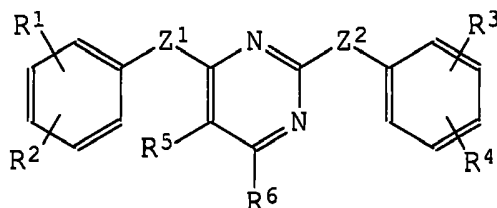
ako jednotlivý stereoizomér alebo ich zmes; alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a farmaceuticky prijateľný excipient.

15. Spôsob liečenia ľudí s chorobným stavom charakterizovaným trombotickou aktivitou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podá človeku v prípade potreby terapeuticky účinné množstvo substituovaného pyrimidínového derivátu vybraného zo skupiny skladajúcej sa z nasledovných všeobecných vzorcov





(II), a



(III)

kde

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

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

R^1 a R^4 sú každý nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, nitroskupina, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)R^7$ alebo $-N(H)S(O)_2R^9$;

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

R^3 je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, ureidoskupina, guanidinoskupina, $-OR^7$, $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-CH(OH)C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, (1,2)-tetrahydropyrimidinyllová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou), (1,2)-imidazolylová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou) alebo (1,2)-imidazolinyllová skupina (prípadne substituovaná alkylovou skupinou);

každý R^5 je nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, nitroskupina, aralkoxyskupina, $-OR^9$, $-R^{10}-OR^9$, $-N(R^7)R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^{10}-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$,

$-R^{10}-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)R^8$,
 $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^9$ alebo $-N(R^7)C(O)N(R^7)CH_2C(O)N(R^7)R^8$;

každý R^6 je arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou), heterocyklylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo heterocyklylalkylová skupina (kde heterocyklylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^7 a R^8 je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nit-

roskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou);

každý R^9 je alkylová skupina, arylová skupina (prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou) alebo aralkylová skupina (kde arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, halogénalkylovou skupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aralkoxyskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, monoalkylaminokarbonylovou skupinou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou); a

každý R^{10} je nezávisle alkylénový alebo alkylidénový reťazec;

ako jednotlivý stereoizomér alebo ich zmes; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.