

VIIa FAKTORT GÁTLÓ (TIO)KARBAMID-SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS ALKALMAZÁSUK

^
AZOZAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik,

ahol

- m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- A jelentése halogénatom;
- X jelentése kénatom vagy oxigénatom;
- R¹ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-12 szénatomos alkokikarbonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)-alkoxikarbonil- vagy 6-14 szénatomos ariloxikarbonil-csoport;
- R² jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, R²⁰-(1-12 szénatomos)alkil-, R²⁰-(6-14 szénatomos)aril- vagy R²⁰-(6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport;
- R³ jelentése hidrogénatom, ciano-, hidroxil- vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport;
- R⁵ jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil-

vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil-csoport;
vagy

R^4 és R^5 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen, 3-8 tagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt alkotnak, amely egy vagy kettő telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűrendszerrel vagy heterociklusos gyűrűrendszerrel lehet kondenzálva; és

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi- vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek erős antitrombotikus hatást mutatnak, és például tromboembóliás betegségek és resztenózisok megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. Ezek a vegyületek reverzibilis inhibítorai a VIIa faktor nevű vérálvadási enzimnek, és általában olyan állapotokban alkalmazhatók, amelyekben a VIIa faktor nem-kívánatos aktivitása jelen van, vagy olyan állapotok kezelésére vagy megelőzésére, amelyekben a VIIa faktor gátlására van szükség. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárások, a fenti vegyületek alkalmazása, különösen gyógyászati készítmények hatóanyagaként, és a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

~~97580-9449 SI~~

jellemző képlet: (1)

BS 21

Dr. BOROS ISTVÁN

2003. 10. 03

AR

12971

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**VIIa FAKTORT GÁTLÓ (TIO)KARBAMID-
SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS ALKALMAZÁSUK***azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények,*

A találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, m és n jelentése az alábbiakban megadott. Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Erős antitrombotikus hatást mutatnak, és például tromboembóliás betegségek és resztenózisok megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. Ezek a vegyületek reverzibilis inhibitorai a VIIa faktor nevű véralvadási enzimnek, és általában olyan állapotokban alkalmazhatók, amelyekben a VIIa faktor nem-kívánatos aktivitása jelen van, vagy olyan állapotok kezelésére vagy megelőzésére, amelyekben a VIIa faktor gátlására van szükség. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárások, a fenti vegyületek alkalmazása, különösen gyógyászati készítmények hatóanyagaként, és a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

A véralvadási képesség az életben maradáshoz létfontosságú. A vérrög vagy trombusképződés normális esetben szövetsérülés eredménye, amely az alvadási kaszkádot beindítja, és a

vér kiáramlását lassítja vagy megakadályozza a sebgyógyulás folyamatában. Egyéb faktorok, amelyek nincsenek közvetlen kapcsolatban a szöveti sérüléssel, például atherosclerosis és gyulladás, szintén beindíthatják a véralvadási kaszkádot. Általában összefüggés van a gyulladás és véralvadási kaszkád között. A gyulladás mediátorai szabályozzák a véralvadási kaszkádot, és a véralvadás komponensei befolyásolják a gyulladás mediátorainak termelődését és aktivitását. Azonban bizonyos kóros állapotokban a vérrögök képződése a keringési rendszerben nem kívántos mértéket érhet el, és ez maga a betegség forrása, ami potenciálisan kóros következményekhez vezet. Azonban az ilyen kóros állapotokban sem kívánatos a véralvadási rendszer teljes gátlása, mivel ez életveszélyes vérzékenységet eredményezne. Az ilyen állapotok kezelésekor jól kiegyensúlyozott beavatkozásra van szükség a véralvadási rendszerbe, ezért szükség van olyan anyagokra, amelyek megfelelő farmakológiai aktivitással rendelkeznek az ilyen eredmény eléréséhez.

A véralvadás enzimaktiválási reakciók progresszíven felerősített sorozatát magában foglaló komplex folyamat, amelyben a plazma zimogének egymást követően aktiválódnak limitált proteolízis útján. Mechanisztikusan a véralvadási kaszkádot intrinsic és extrinsic útra osztjuk, amelyek a X faktor aktiválásánál válnak szét; a trombin ezt követő képződése egyetlen közös útvonalon megy végbe (lásd 1. reakcióvázlatot). Újabb bizonyítékokból arra lehet következtetni, hogy az intrinsic útvonal fontos szerepet játszik a fibrinképződés fenntartásában és fokozásában, míg az extrinsic útvonal a véralvadás bekapcsolási fázisában játszik kritikus szerepet [H. Cole, Aust.

J. Med. Sci. 16, 87 (1995); G. J. Broze, Blood Coagulation and Fibrinolysis 6, Suppl. 1, S7 (1995)]. Általánosan elfogadott, hogy a véralvadást fizikailag egy VIIa faktor/szöveti faktor (TF) komplex kialakulása kapcsolja be. Miután a fenti komplex kialakult, gyorsan bekapcsolja a véralvadást a IX és X faktor aktiválásával. Az újonnan képződött aktivált X faktor, azaz Xa ezután 1:1 arányú komplexet alkot az Va faktorról és foszfolipidekkel, ezáltal kialakul egy protrombináz komplex, amely az oldható fibrinogén oldhatatlan fibrinné történő átalakulásáért felelős, a trombinnek annak prekursorából, a protrombinból történő aktiválásán keresztül. Az idő előrehaladtával a VIIa faktor/szöveti faktor komplex aktivitását (extrinsic útvonal) egy Kunitz-típusú proteáz inhibitor protein, a TFPI szupresszálja, amely a Xa faktorról komplexálódva közvetlenül képes gátolni a VIIa faktor/szöveti faktor proteolitikus aktivitását. Gátolt extrinsic rendszer jelenlétében az alvadási folyamat fenntartása érdekében további Xa faktor képződik az intrinsic útvonal trombin-mediálta aktivitása útján. Így a trombin kettős autokatalitikus szerepet játszik, mediálja saját termelődését, és a fibrinogén fibrinné történő átalakulását. A trombinképződés autokatalitikus jellege egy fontos biztosíték a nem kontrollált vérzés ellen, és ez biztosítja, hogy ha a protrombináz egy adott küszöbértéke jelen van, a véralvadási folyamat teljesen végbe megy. Tehát olyan szerekre van leginkább szükség, amelyek a trombin közvetlen gátlása nélkül gátolják a véralvadást, de koagulációs kaszkád egyéb lépései, például a VIIa faktor aktivitást gátolják.

A klinikai gyakorlatban sok esetben nagy szükség van az

intravaszkuláris vérrögképződés megelőzésére, vagy bizonyos antikoaguláns kezelésre. A jelenleg kapható gyógyszerek, például a heparin és származékai nem kielégítőek számos specifikus klinikai alkalmazás esetén. Például a teljes csípőpótláson átesett betegek közel 50%-ában mélyvénás trombózis (DVT) alakul ki. A jelenleg engedélyezett terápiák közé tartozik a fix dózisú, kis móltömegű heparin (LMWH) és a változó dózisú heparin adagolása. Még az ilyen gyógyszeradagolás esetén is a betegek 10 - 20 %-ában DVT alakul ki, és 5 - 10 %-ában vérzési komplikációk jelentkeznek.

További klinikai helyzet, amelyben jobb antikoagulánsokra van szükség, a transzluminális szívkoszorúér plasztikán átesett betegeket és a szívizom infarktusra hajlamos betegeket, vagy a crescendo anginától szenvedő betegeket érinti. A jelenlegi szokásosan elfogadott terápia esetén, amely heparin és aszpirin adagolásából áll, a hirtelen érelzáródás aránya 6 - 8 % az eljárás 24 óráján belül. A heparin alkalmazása miatt transzfúziós terápiát igénylő vérzési komplikációk aránya is közelítőleg 7%. Ezenkívül még akkor is, ha a késleltetett elzáródások jelentősek, a heparin adagolása az eljárás befejezése után csekély értékű, és végzetes lehet.

A legszélesebb körben alkalmazott véralvadás inhibitorok a heparin és a hasonló szulfatált poliszacharidok, mint az LMWH és a heparin-szulfát. Ezek a molekulák alvadásgátló hatásukat az alvadási folyamat egy természetes regulátora, az antitrombin III trombinhoz és Xa faktorhoz való kötődésének elősegítésével fejtik ki. A heparin inhibitor aktivitása elsődlegesen a trombin ellen irányul, amely körülbelül 100-szor gyorsabban inaktiváló-

dik, mint a Xa faktor. A klinikai vizsgálatok stádiumában van jelenleg két további trombin-specifikus antikoaguláns, a hirudin és a hirulog. Azonban ezek az antikoagulánsok, amelyek a trombint gátolják, vérzési komplikációkkal járnak. Babuinokon és kutyákon végzett preklinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a véralvadási kaszkád korábbi fázisaiban szerepet játszó enzimek, például a Xa faktor vagy a VIIa faktor gátlásával a vérrögzépződés a közvetlen trombin inhibítorok esetében megfigyelt vérzési mellékhatások kialakulása nélkül akadályozható meg [L. A. Harker és munkatársai, *Thromb. Hemostas.* 74, 464 (1995)].

A VIIa faktor/szöveti faktor katalitikus komplex specifikus gátlása monoklonális atitestek alkalmazásával (WO 92/06711 számon publikált nemzetközi szabadalmi bejelentés) vagy egy protein, például klórmetyl-ketonnal inaktívált VIIa faktor (WO 96/12800 és WO 97/47651 számon publikált nemzetközi szabadalmi bejelentés) alkalmazása rendkívül hatékony módszerét jelenti a trombusképződés kézbe tartásának, amelyet akut artéria sérülés, vagy bakteriális szeptikémiával kapcsolatos trombozisos komplikációk okoznak. Kísérleti bizonyíték van arra is, hogy a VIIa faktor/szöveti faktor aktivitás gátlása gátolja a ballonos érplasztika után fellépő elzáródást [L. A. Harker és munkatársai, *Haemostasis* 26, S1: 76 (1996)]. Babuinokon végzett vérzési vizsgálatok azt mutatták, hogy a VIIa faktor/szöveti faktor komplex gátlása esetén a legnagyobb a biztonságossági tartomány a terápiás hatékonyságot és a vérzés kockázatát tekintve az összes vizsgált alvadásgátlási módszer között, beleértve a trombin, vérlemezke és Xa faktor gátlást is [L. A. Harker és munkatársai, *Thromb. Hemostas.* 74, 464 (1995)].

A VIIa faktor specifikus inhibítora alapvető gyakorlati jelentőséggel bírhat a gyógyászati gyakorlatban. Közelebbről, a VIIa faktor inhibitor hatékony lehet olyan körülmények között is, amikor a jelenleg választható gyógyszerek, a heparin és a hasonló szulfatált szacharidok hatástalanok, vagy csak kismértékben hatékonyak. A VIIa faktor bizonyos inhibitorait már ismertették. Például az EP-A-987274 számú szabadalmi iratban tripeptid egységet tartalmazó vegyületeket ismertetnek, amelyek gátolják a VIIa faktort. Azonban a fenti vegyületek tulajdonsági profilja még nem ideális, és szükség van további kis móltömegű, VIIa faktorra specifikus vérárvadás inhibitorokra, amelyek hatékonyak, azonban nem váltanak ki nemkívánatos mellékhatásokat. A találmány az (I) általános képletű, VIIa faktort gátló karbamidszármazékokkal és (tio)karbamid-származékokkal kielégíti ezt az igényt. Egyéb (tio)karbamid-származékokat is ismertettek már, például az US-A-5314902 számú (WO-A-94/17041-nek megfelelő) szabadalmi iratban és az US-A-5703050 számú (WO-A-94/22907-nek megfelelő) szabadalmi iratban, azonban az itt ismertetett vegyületek a GPIIb/IIIa fibrinogén receptorhoz hasonló integrin receptorok antagonistái.

A találmány tárgyát tehát (I) általános képletű vegyületek összes sztereoizomer formája, és ezek tetszőleges arányú elegyei, és fiziológiásan tolerálható sói képezik, a fenti képletben

- | | |
|---|------------------------------------|
| m | értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; |
| n | értéke 0, 1, 2 vagy 3; |
| A | jelentése halogénatom; |
| X | jelentése kénatom vagy oxigénatom; |

- R^1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, (1-12 szénatomos)alkoxikarbonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxikarbonil- vagy (6-14 szénatomos)ariloxikarbonil-csoport, ahol az egyes arilcsoportok vagy szubsztituátlanok, vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, halogénatom és 1-12 szénatomos alkoxics csoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel vannak szubsztituálva;
- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, R^{20} -(1-12 szénatomos)alkil-, R^{20} -(6-14 szénatomos)aril- vagy R^{20} -(6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol R^{20} jelentése hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, (1-12 szénatomos)alkoxikarbonil- vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxikarbonil-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, ciano-, hidroxil- vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol az alkil-, aril- és Het csoportok vagy szubsztituátlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva;
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil-

vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil-csoport, ahol az alkil-, aril- és Het csoportok vagy szubsztituáltak, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva; vagy

R^4 és R^5 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen, 3-8 tagú gyűrűt alkotnak, amely karbociklusos gyűrű, vagy nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű-heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű lehet, és amely egy vagy kettő telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűrendszerrel vagy nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű-heteroatomot és összesen, 5-10 gyűrűatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűrendszerrel lehet kondenzálva, ahol az így kapott $R^4(R^5)C$ csoport vagy szubsztituáltak, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal van szubsztituálva;

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi- vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-csoport;

R^{10} jelentése halogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos)alkoxi-(2-4 szénatomos)alkoxi-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos ariloxi-, Het-oxi-, Het-(1-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos aril-, Het, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, trifluormetoxi-, trifluormetil-, oxo-, hidroxil-, amino-, (1-12 szénatomos)alkilkarbonilami-

no-, aminokarbonilamino-, (6-14 szénatomos)arilkarbonilamino-, Het-karbonilamino-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, Het-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (1-8 szénatomos)alkilkarbonil-, (6-14 szénatomos)arilkarbonil-, (1-8 szénatomos)alkilaminokarbonil-, (6-14 szénatomos)arilaminokarbonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, Het-aminokarbonil-, Het-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, aminokarbonil-, (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil-, ciano-, nitro-, amidino-, acetimino-, tri[(1-4 szénatomos)alkil]ammónio-, 1-8 szénatomos alkilamino-, di[(1-8 szénatomos)alkil]amino-, hidroxikarbonilmetoxi-, 1-8 szénatomos alkilszulfonil-, 6-14 szénatomos arilszulfonil-, 1-8 szénatomos alkilaminoszulfonil-, 6-14 szénatomos arilaminoszulfonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, Het-aminoszulfonil-, Het-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, 1-8 szénatomos alkilszulfonilamino-, 6-14 szénatomos arilszulfonilamino-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-, Het-szulfonilamino- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-csoport, ahol az R^{10} jelentésére megadott (1-12 szénatomos)alkilkarbonilaminocsoport vagy szubsztituálatlan, vagy az alkilcsoportban amino-, hidroxil- és 1-4 szénatomos alkoxics csoport közül választott szubsztituenssel van szubsztituálva, és ahol az R^{10} jelentésére megadott 1-12 szénatomos alkil- és 1-8 szénatomos alkoxics csoport vagy

szubsztituálatlan, vagy (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil- és aminokarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva; ahol az R^{10} csoportban lévő arilcsoportok és Het-csoportok vagy szubsztituálatlanok, vagy halogénatom, nitro-, oxo-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos)alkoxi-(2-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos ariloxi-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-, Het-oxi-, Het-(1-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het-, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, trifluorometil-, ciano-, trifluormetoxi-, 1-8 szénatomos alkil-szulfonil-, (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, amino-, 1-8 szénatomos alkilamino-, di[(1-8 szénatomos)alkil]amino-, (1-8 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (6-14 szénatomos)arilkarbonilamino-, Het-karbonilamino-, Het-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino- és (1-8 szénatomos)alkilkarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel vannak szubsztituálva; ahol az R^{10} csoportban lévő aril- vagy Het-csoport 1-8 szénatomos alkil- és 1-8 szénatomos alkoxics csoport szubsztituense vagy szubsztituálatlan, vagy (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil- és aminokarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva;

azzal a megkötéssel, hogy ha az R^{10} szubsztituens egy alkilcsoport-hoz kapcsolódik, akkor nem jelenthet (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, (1-8 szénatomos)alkilaminokarbonil- vagy 1-8 szénatomos alkilaminoszulfonylcsoportot, és ha az R^{10} szubsztituens egy alkilcsoport-hoz kapcsolódik, nem jelenthet 1-8 szénatomos alkilcsoportot, amely (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil- és aminokarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva; és

Het jelentése telített vagy telítetlen monociklusos vagy biciklusos, 3-10 tagú heterociklusos gyűrűrendszer, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű heteroatomot tartalmaz.

Az összes olyan csoport, szubsztituens, maradék, stb., amely az (I) általános képletű vegyületekben többször is előfordul, például A, R^{10} vagy Het jelentésében, egymástól függetlenül rendelkezhet a fent megadott jelentésekkel, és minden egyes esetben lehet azonos vagy eltérő jelentésű.

A leírásban az "alkil" kifejezést a lehető legtágabb értelemben használjuk, ezalatt szénhidrogén-maradékokat értünk, amely lehet lineáris, azaz egyenes láncú, vagy elágazó, és lehet aciklusos vagy ciklusos csoport, vagy az aciklusos és ciklusos alegységek bármely kombinációja. Ezenkívül, az alkil kifejezés a leírásban kifejezetten felöleli a telített csoportokat és a telítetlen csoportokat is, mely utóbbi csoportok egy vagy több, például egy, kettő vagy három kettős kötést és/vagy hármas kötést tartalmazhatnak, feltéve, hogy a kettős kötések nem egy

ciklusos alkilcsoportban lokalizálnának oly módon, hogy aro-
más rendszer keletkezzék. A fenti állítások igazak abban az
esetben is, ha az alkilcsoport egy másik csoport szubsztit-
tuenseként fordul elő, vagy szubsztituálva van, mint például egy
alkoxics csoportban (alkil-O-), egy alkoxikarbonilcsoportban vagy
egy aralkilcsoportban. Az 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 vagy 12
szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra példaként említjük a
metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, no-
nil-, decil-, undecil-, dodecilcsoportot, ezek normál izomerjeit,
az izopropil-, izobutil-, 1-metilbutil-, izopentil-, neopentil-,
2,2-dimetilbutil-, 2-metilpentil-, 3-metilpentil-, izohexil-, szek-
-butil-, terc-butil, terc-pentil-, 2,3,4-trimetilhexil-, izodecilcso-
portot.

Telítetlen alkilcsoportok például az alkenilcsoportok, mint
a vinil-, 1-propenil-, 2-propenil- (azaz allil-), 2-butenil-, 3-bu-
tenil-, 2-metil-2-butenil-, 3-metil-2-butenil-, 5-hexenil- vagy
1,3-pentadienil-csoport; vagy az alkinilcsoportok, például az
etinil-, 1-propinil-, 2-propinil- (azaz propargil-) vagy 2-butinil-
-csoport. Az alkilcsoportok akkor is lehetnek telítetlenek, ami-
kor szubsztituáltak.

A ciklusos alkilcsoportok példái a 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8
gyűrű-szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportok, például a cik-
lopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy
ciklooktilcsoport, amelyek lehetnek szubsztituáltak és/vagy
telítetlenek is. A telítetlen ciklusos alkilcsoportok és telítetlen
cikloalkilcsoportok, például a ciklopentenil- vagy ciklohexenil-
csoport, bármely szénatomon keresztül kapcsolódhatnak. Az
"alkil" kifejezés a leírásban cikloalkilcsoporttal szubsztituált

alkilcsoportokat is magában foglal, például ciklopropilmetil-, ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil-, ciklohexilmetil-, cikloheptilmetil-, 1-ciklopropiletil-, 1-ciklobutiletil-, 1-ciklopentiletil-, 1-ciklohexiletil-, 2-ciklopropiletil-, 2-ciklobutiletil-, 2-ciklopentiletil-, 2-ciklohexiletil-, 3-ciklopropilpropil-, 3-ciklobutilpropil-, 3-ciklopentilpropil-csoportot, stb., amely csoportokban a cikloalkilrész, valamint az aciklusos rész is lehet szubsztituálatlan és/vagy szubsztituált.

Természetes, hogy a cikloalkilcsoportnak legalább három szénatomot kell tartalmaznia, és egy telítetlen alkilcsoportnak legalább két szénatomból kell állnia. Tehát egy 1-8 szénatomos alkilcsoport többek között jelenthet telített aciklusos 1-8 szénatomos alkilcsoportot, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportot, cikloalkil-alkil-csoportokat, például (3-7 szénatomos)cikloalkil-(1-3 szénatomos)alkil-csoportot, ahol a szénatomok összes száma 4-8 lehet, és telítetlen 2-8 szénatomos alkilcsoportot, például 2-8 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoportot. Hasonlóképpen az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelenthet például telített aciklusos 1-4 szénatomos alkilcsoportot, 3-4 szénatomos cikloalkilcsoportot, ciklopropilmetilcsoportot és telítetlen 2-4 szénatomos alkilcsoportot, például 2-4 szénatomos alkenil- vagy 2-4 szénatomos alkinilcsoportot.

Hacsak egyébként nem említjük, a találmány egyik megvalósítási módja szerint az alkil kifejezés aciklusos telített szénhidrogén-maradékokat jelent, amelyek 1-6 szénatomot tartalmaznak, és amelyek lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak. A telített aciklusos alkilcsoportok egy szűkebb csoportját az 1-4 szénatomos alkilcsoportok képezik, mint például metil-, etil-, n-

propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoport.

Az alkilcsoportokra vonatkozó fenti állítások nemcsak az egyértékű maradékokra, hanem a megfelelő kétértékű vagy többértékű maradékokra, például alkándiilcsoportokra, alkilén-csoportokra vagy polimetilén-csoportokra is igazak, amelyekre példaként említjük a metilén-, 1,2-etilén- (azaz etán-1,2-diil-), 1,1-etilén- (azaz 1-metil-metilén-), 1-izobutil-metilén-, 1,3-propilén-, 2,2-dimetil-1,3-propilén-, 1,4-butilén-, but-2-én-1,4-diil-, 1,2-ciklopropilén-, 1,2-ciklohexilén-, 1,3-ciklohexilén- vagy 1,4-ciklohexilén-csoportot.

Az (1-4 szénatomos)alkoxi-(2-4 szénatomos)alkoxi-csoportokra példaként említhető a 2-metoxietoxi-, 2-etoxietoxi-, 2-izopropoxietoxi-, 3-metoxipropoxi- vagy 4-etoxibutoxi-csoport.

Az "aril" kifejezés monociklusos vagy policiklusos szénhidrogén-maradéokra vonatkozik, amelyek legalább egy olyan karbociklusos gyűrűt tartalmaznak, amely konjugált pi-elektron rendszerrel rendelkezik, azaz aromás gyűrű, és ez a maradék a konjugált pi-elektron rendszerrel rendelkező gyűrűben lévő valamely szénatomon keresztül kapcsolódik. Egy 6-14 szénatomos arilcsoportban 6-14 gyűrű-szénatom van jelen. A 6-14 szénatomos arilcsoportokra példa a fenil-, naftil-, bifenilil-, fluorenil-, antraceni-, indenil-, indanil-, 1,2,3,4-tetrahidronaftil- vagy 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzocikloheptenil-csoport. A 6-10 szénatomos arilcsoportokra példa a fenil-, naftil-, indenil-, indanil- vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport. Hacsak egyébként nem említjük, és az (I) általános képletű vegyületek definíció-

jában megadott, az arilcsoportokhoz kapcsolódó specifikus szubsztituensektől függetlenül, az arilcsoportok, például a fenil-, naftil- vagy fluorenilcsoport általában lehet szubsztituátlan, vagy egy vagy több, például 1, 2, 3 vagy 4 azonos vagy eltérő szubsztituenssel szubsztituáltak, például az alábbiakban felsorolt szubsztituensekkel.

Az arilcsoportok az aromás gyűrűben lévő bármely helyzetben kapcsolódhatnak. A szubsztituált arilcsoportokban a szubsztituensek bármely kívánt helyzetben lokalizálódhatnak. Egy monoszubsztituált fenilcsoportban a szubsztituens lehet 2-es helyzetben, 3-as helyzetben vagy 4-es helyzetben, előnyös a 3-as helyzet és a 4-es helyzet. Ha a fenilcsoport két szubsztituenst tartalmaz, ezek lehetnek 2,3-helyzetben, 2,4-helyzetben, 2,5-helyzetben, 2,6-helyzetben, 3,4-helyzetben vagy 3,5-helyzetben. A három szubsztituenst tartalmazó fenilcsoportokban a szubsztituensek lehetnek 2,3,4-helyzetben, 2,3,5-helyzetben, 2,3,6-helyzetben, 2,4,5-helyzetben, 2,4,6-helyzetben vagy 3,4,5-helyzetben. A naftilcsoport lehet 1-naftil- (azaz naftalin-1-il-) és 2-naftil- (azaz naftalin-2-il-) csoport. A szubsztituált naftilcsoportokban a szubsztituensek bármely helyzetben lokalizálódhatnak, például a monoszubsztituált 1-naftil-csoportokban 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-helyzetben, és a monoszubsztituált 2-naftil-csoportokban, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-helyzetben. Az 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport abban az esetben, ha az aromás gyűrűben lévő valamely szénatomon keresztül kapcsolódik, és az arilcsoportok közé tartozik, 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5-il- vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-6-il-csoport lehet. A bifenilil-csoportok közé tartoznak a bifenil-2-il-, bifenil-3-il- vagy bi-

fenil-4-il-csoport. Az arilcsoportok közé tartozó fluorenilcsoportok 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es helyzetben, egyébként 1-, 2-, 3-, 4- vagy 9-es helyzetben kapcsolódhatnak. A 9-es helyzetben kapcsolódó monoszubsztituált fluorenilcsoportokban a szubsztituens előnyösen 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es helyzetben van.

Az arilcsoportokra vonatkozó fenti állítások megfelelően alkalmazhatók az arilcsoportokból származó kétértékű és többértékű csoportokra, például arilén-csoportokra, így például feni-lén-csoportra is, amely lehet szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1,2-fenilén-, 1,3-fenilén- vagy 1,4-fenilén-csoport, vagy a naftilén-csoportra, amely lehet szubsztituálatlan vagy szubsztituált 1,2-naftalindiil-, 1,3-naftalindiil-, 1,4-naftalindiil-, 1,5-naftalindiil-, 1,6-naftalindiil-, 1,7-naftalindiil-, 1,8-naftalindiil-, 2,3-naftalindiil-, 2,6-naftalindiil- vagy 2,7-naftalindiil-csoport. A fenti állítások megfelelően alkalmazhatók az arilalkilcsoportokban lévő arilrészre is. Az arilalkilcsoportok példái - amelyek szintén lehetnek szubsztituálatlanok, vagy az arilrészben vagy az alkilrészben szubsztituáltak - a benzil-, 1-feniletil-, 2-feniletil-, 1-fenilpropil-, 2-fenilpropil-, 3-fenilpropil-, 1-fenilbutil-, 4-fenilbutil-, 1-metil-3-fenil-propil-, 1-naftilmetil-, 2-naftilmetil-, 1-(1-naftil)etil-, 1-(2-naftil)etil-, 2-(1-naftil)etil-, 2-(2-naftil)etil- vagy 9-fluorenilmetil-csoport. A fenti állítások megfelelően alkalmazhatók az olyan aromás gyűrűkre is, amelyek az R^4 és R^5 csoportok és a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott gyűrűvel vannak kondenzálva.

A Het szubsztituens olyan csoportokat jelent, amelyek az alap monociklusos vagy biciklusos heterociklusos gyűrűrendszerben 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 gyűrűatomot tartalmaznak.

Egy monociklusos Het csoportban a heterociklusos gyűrű előnyösen egy 3-tagú, 4-tagú, 5-tagú, 6-tagú vagy 7-tagú gyűrű, előnyösen 5-tagú vagy 6-tagú gyűrű. A biciklusos Het csoportokban előnyösen két kondenzált gyűrű van jelen, amelyek egyike egy 5-tagú gyűrű, vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, és a másik egy 5-tagú vagy 6-tagú heterociklusos vagy karbociklusos gyűrű. Azaz egy biciklusos Het csoport előnyösen 8, 9 vagy 10 gyűrűatomot, és különösen előnyösen 9 vagy 10 gyűrűatomot tartalmaz.

A Het szubsztitutens magában foglalja a telített heterociklusos gyűrűrendszereket, amelyek nem tartalmaznak telítetlenséget a gyűrűben, és a telítetlen heterociklusos gyűrűrendszereket is, ezek egyszeresen vagy többszörösen telítetlen heterociklusos gyűrűrendszerek lehetnek, amelyek egy vagy több, például egy, kettő, három, négy vagy öt kettős kötést tartalmaznak a gyűrűben, feltéve, hogy a kapott rendszer stabil. A telítetlen gyűrűk lehetnek részlegesen telítetlenek vagy nem aromások, vagy lehetnek aromások, azaz a Het csoportban lévő gyűrűkben a kettős kötések úgy lehetnek elrendezve, hogy konjugált pi-elektron rendszer keletkezzék. A Het csoportban lévő aromás gyűrűk lehetnek 5-tagú vagy 6-tagú gyűrűk, azaz a Het csoportban lévő aromás csoportok 5-10 gyűrűatomot tartalmaznak. A Het csoportban lévő aromás gyűrűk tehát magukban foglalják az 5-tagú és 6-tagú monociklusos, heterociklusos és biciklusos heterociklusos csoportokat, amelyek két 5-tagú gyűrűből, egy 5-tagú gyűrűből és egy 6-tagú gyűrűből, vagy két 6-tagú gyűrűből állnak. A Het csoportban lévő biciklusos aromás csoportok egyik vagy mindkét gyűrűje tartalmazhat heteroato-

mokat. Az aromás Het csoportokat szokásos módon heteroarilcsoportnak is nevezhetjük, ezekre ugyanúgy érvényesek a fentiekben és alábbiakban a Het csoportra megadott definíciók. A Het csoportot jelentő heterociklusos gyűrűrendszerek telítettségére/telítetlenségére vonatkozó fenti magyarázatok ugyanúgy alkalmazhatók bármely egyéb heterociklusos gyűrűrendszerre is, amely az (I) általános képletű vegyületben jelen lehet, például az R^4 és R^5 szubsztituens, és a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott gyűrűre is, és azokra a gyűrűrendszerekre, amelyek ezzel a gyűrűvel kondenzálva lehetnek.

A Het csoportban és bármely más heterociklusos csoportban előnyösen egy vagy két azonos vagy eltérő gyűrű-heteroatom van, amelyet nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választunk. Általában a gyűrű-heteroatomok bármely kombinációban, és bármely kívánt helyzetben jelen lehetnek, feltéve, hogy a kapott heterociklusos rendszer ismert és stabil, és gyógyszer hatóanyagokban szubsztituensként megfelelő. A Het csoport vagy bármely egyéb heterociklusos csoport alapszerkezetét képező heterociklusokra példaként említhetők az aziridin, oxirán, azetidin, pirrol, furán, tiofén, dioxol, imidazol, pirazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, piridin, pirán, tiopirán, piridazin, pirimidin, pirazin, 1,4-dioxin, 1,2-oxazin, 1,3-oxazin, 1,4-oxazin, 1,2-tiazin, 1,3-tiazin, 1,4-tiazin, 1,2,3-triazin, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin, azepin, 1,2-diazepin, 1,3-diazepin, 1,4-diazepin, indol, izoindol, benzofurán, benzotiofén, 1,3-benzodioxol, benzo[1,4]dioxin, 4H-benzo[1,4]oxazin, indazol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, kinolin, izokinolin, kromán, izokromán, cinnolin, kinazolin, kinoxalin, fta-

lazin, piridoimidazolak, piridopiridinek, piridopirimidinek, stb., valamint azok a gyűrűrendszerek, amelyek a fent említett heterociklusokból és egy karbociklusos gyűrűből kondenzálással keletkeznek, például a fenti heterociklusok benzollal, ciklopentánnal, ciklohexánnal vagy cikloheptánnal kondenzált származékai.

Abból a tényből, hogy a fent megnevezett heterogyűrűk kémiaiilag telítetlen vagy aromás gyűrűrendszerek, nem következik az, hogy a Het csoport csak a megnevezett telítetlen gyűrűrendszerből származhat. Az elnevezés itt pusztán a gyűrűrendszer leírására szolgál a gyűrű méretét és a heteroatomok számát, valamint relatív helyzetüket tekintve. Amint azt fent említettük, a Het csoport lehet telített, vagy részleges telítetlen vagy aromás, tehát nemcsak magukból a fent említett heterociklusokból, hanem azok részlegesen vagy teljesen hidrogénezett analógjaiból, illetve ha ilyen létezik, akkor azok még több telítetlenséget tartalmazó analógjaiból is származhat. A fent említett heterociklusok teljesen vagy részlegesen hidrogénezett analógjaira, amelyből a Het csoport származhat, példaként az alábbiak említhetők: pirrolin, pirrolidin, tetrahidrofurán, tetrahidrotiofén, dihidropiridin, tetrahidropiridin, piperidin, 1,3-dioxolán, 2-imidazolin, imidazolidin, 4,5-dihidro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidin, 4,5-dihidro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidin, perhidro-1,4-dioxin (=1,4-dioxán), piperazin, perhidro-1,4-oxazin (=morfolin), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin (=1,4-benzodioxán), 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin, perhidro-1,4-tiazin (azaz tiomorfolin), perhidroazepin, indolin, izoindolin, 1,2,3,4-tetrahidrokinolin, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, stb.

A Het csoport bármely gyűrű-szénatomon keresztül kapcsolódhat, és nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű esetén bármely arra alkalmas nitrogénatomon keresztül is. Így például a pirrolilcsoport lehet pirrol-1-il-, pirrol-2-il- vagy pirrol-3-il-csoport, a pirrolidinilcsoport lehet pirrolidin-1-il- (=pirrolidino-), pirrolidin-2-il- vagy pirrolidin-3-il-csoport, a piridilcsoport lehet piridin-2-il-, piridin-3-il- vagy piridin-4-il-csoport, egy piperidinilcsoport lehet piperidin-1-il- (=piperidino), piperidin-2-il-, piperidin-3-il- vagy piperidin-4-il-csoport. A furilcsoport lehet 2-furil- vagy 3-furil-csoport, a tienilcsoport lehet 2-tienil- vagy 3-tienil-csoport, az imidazolilcsoport lehet imidazol-1-il-, imidazol-2-il-, imidazol-4-il- vagy imidazol-5-il-csoport, az 1,3-oxazolil-csoport lehet 1,3-oxazol-2-il-, 1,3-oxazol-4-il- vagy 1,3-oxazol-5-il-csoport, az 1,3-tiazolil-csoport lehet 1,3-tiazol-2-il-, 1,3-tiazol-4-il- vagy 1,3-tiazol-5-il-csoport, a pirimidinil-csoport lehet pirimidin-2-il-, pirimidin-4-il- (=6-pirimidinil-) vagy 5-pirimidinil-csoport, a piperazinilcsoport lehet piperazin-1-il- (=piperazin-4-il- =piperazino-) vagy piperazin-2-il-csoport. Az indolilcsoport lehet indol-1-il-, indol-2-il-, indol-3-il-, indol-4-il-, indol-5-il-, indol-6-il- vagy indol-7-il-csoport. Hasonló módon a benzimidazolil-, benzoxazolil- és benzotiazolil-csoportok kötődhetnek 2-es helyzetben és a 4-es, 5-ös, 6-os és 7-es helyzetek valamelyikében és a benzimidazolilcsoport 1-es helyzetben is. A kinolinilcsoport lehet kinolin-2-il-, kinolin-3-il-, kinolin-4-il-, kinolin-5-il-, kinolin-6-il-, kinolin-7-il- vagy kinolin-8-il-csoport, az izokinolinilcsoport lehet izokinolin-1-il-, izokinolin-3-il-, izokinolin-4-il-, izokinolin-5-il-, izokinolin-6-il-, izokinolin-7-il- vagy izokinolin-8-il-csoport. Az

1,2,3,4-tetrahidrokinolil- és az 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil-csoport a kinolinil- és izokinolinilcsoport kötődési helyeként megadottakon kívül az 1-es, illetve 2-es helyzetben lévő nitrogénatomon keresztül is kapcsolódhat.

Hacsak egyébként nem említjük, az (I) általános képletű vegyületek definíciójában fentiekben az arilcsoportokra, Het csoportokra és egyéb heterociklusos csoportokra megadott specifikus szubsztituensektől függetlenül az arilcsoportok, Het csoportok és egyéb heterociklusos csoportok lehetnek szubsztituálatlanok, vagy a gyűrű-szénatomon egy vagy több, például egy, kettő, három, négy vagy öt azonos vagy eltérő szubsztituenssel lehetnek szubsztituálva, amelyekre példaként említhetők az alábbiak: 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 1-4 szénatomos alkiltiocsoport, halogénatom, nitrocsoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkilaminocsoport, di[(1-4 szénatomos)alkil]amino-csoport, (1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-csoport, például acetilaminocsoport, trifluor-metilcsoport, trifluormetoxics csoport, hidroxilcsoport, oxocsoport, hidroximetilcsoport, metiléndioxics csoport, etiléndioxics csoport, formilcsoport, acetilcsoport, cianocsoport, metilszulfonilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxics csoport, fenilcsoportján adott esetben szubsztituált benzilcsoport, fenilcsoportjában adott esetben szubsztituált benziloxics csoport, stb. A szubsztituensek bármely kívánt helyzetben lehetnek, feltéve, hogy stabil molekula keletkezik. Természetesen egy oxo szubsztituens (=O) nem lehet jelen egy aromás gyűrűben, azonban jelen lehet akkor, ha a Het csoport, vagy bármely egyéb heterociklusos vagy karbociklusos csoport

telített, vagy részlegesen telített. Az oxocsoporttal szubsztituált heterociklusos csoportra példaként említhető a 4H-benzo[1,4]-oxazin-3-on, 3H-izobenzofurán-1-on, benzo[1,4]dioxin-2-on, kromán-2-on-csoport, stb. A Het-oxi-csoportra, azaz a Het-O-csoportra példaként említhető a piridiniloxicsoport, beleértve a piridin-3-iloxi- és piridin-4-iloxi-csoportot, a pirimidiniloxicsoport, beleértve a pirimidin-2-iloxi-csoport, piperidiniloxicsoport, belemértve a piperidin-3-iloxi- és piperidin-4-iloxi-csoportot vagy a pirrolidin-3-iloxi-csoport. Az (I) általános képletű vegyületekben előnyösen legfeljebb két nitrocsoport van jelen.

Továbbá, hacsak egyébként nem említjük, az (I) általános képletű vegyületek definíciójában a Het csoportok és egyéb heterociklusos csoportok specifikus szubsztituenseitől függetlenül a Het csoportok és egyéb heterociklusos csoportok bármely megfelelő gyűrű-nitrogénatomjukon is egymástól függetlenül lehetnek szubsztituálatlanok, azaz hidrogénatomot hordozhatnak, vagy szubsztituálva lehetnek, a szubsztituens csoportok például az alábbiak: 1-8 szénatomos alkilcsoport, például 1-4 szénatomos alkilcsoport, így például metil- vagy etilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, például benzilcsoport, amely adott esetben a fenilrészben szubsztituálva lehet, hidroxil-(2-4 szénatomos)alkil-csoport, például 2-hidroxietil-csoport, acetyl-csoport vagy egyéb acilcsoport, metil-szulfonilcsoport vagy egyéb szulfonilcsoport, stb. A megfelelő gyűrű-nitrogénatomon szubsztituensként alkalmazható további csoport lehet például az acetiminocsoport $[\text{CH}_3\text{-C(=NH)-}]$. A megfelelő nitrogéntartalmú heterociklusok

N-oxidként vagy kvaterner sóként is jelen lehetnek. A gyűrű-kénatomok szulfoxiddá vagy szulfoná lehetnek oxidálva. Például a tetrahidrotienil-maradék lehet S,S-dioxotetrahidrotienil-csoport formájában, vagy egy tiomorfolinil-maradék, például a tiomorfolin-4-il-csoport például 1-oxo-tiomorfolin-4-il- vagy 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-csoportként lehet jelen.

A Het csoportra vonatkozó magyarázatok megfelelően alkalmazhatók a kétértékű és többértékű Het csoportokra is, beleértve a kétértékű vagy többértékű heteroaromás csoportokat, amelyek bármely gyűrű-szénatomjukon keresztül kapcsolódhatnak, és a nitrogéntartalmú heterociklusok esetében bármely szénatomjukon és bármely megfelelő gyűrű-nitrogénatomjukon keresztül kapcsolódhatnak. Például egy piridindiilcsoport lehet piridin-2,3-diil-, piridin-2,4-diil-, piridin-2,5-diil-, piridin-2,6-diil-, piridin-3,4-diil- vagy piridin-3,5-diil-csoport, egy piperidindiilcsoport lehet például piperidin-1,2-diil-, piperidin-1,3-diil-, piperidin-1,4-diil-, piperidin-2,3-diil-, piperidin-2,4-diil-, vagy piperidin-3,5-diil-csoport, egy piperazindiilcsoport lehet például piperazin-1,3-diil-, piperazin-1,4-diil-, piperazin-2,3-diil-, piperazin-2,5-diil-csoport, stb. A fenti állítások megfelelően alkalmazhatók a Het-alkil-csoportban lévő Het csoportra is. A fenti Het-alkil-csoportokra, amelyek vagy szubsztituáltak, vagy a Het-részben vagy az alkil-részben szubsztituáltak, példaként említhetők a (piridin-2-il)-metil-, (piridin-3-il)-metil-, (piridin-4-il)-metil-, 2-(piridin-2-il)-etil-, 2-(piridin-3-il)-etil- vagy a 2-(piridin-4-il)-etil-csoport.

Halogénatom alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatomot, különösen előnyösen

klór- vagy brómatomot értünk.

Az (I) általános képletű vegyületekben lévő optikailag aktív szénatomok egymástól függetlenül R konfigurációban vagy S konfigurációban lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületek tiszta vagy lényegében tiszta enantiomerek, vagy tiszta vagy lényegében tiszta diasztereomerek, vagy az enantiomerek és/vagy diasztereomerek elegyei, például racemátok formájában lehetnek. A találmány tárgykörébe tartoznak a tiszta enantiomerek és az enantiomerek elegyei ugyanúgy, mint a tiszta diasztereomerek és a diasztereomerek elegyei. A találmány tárgykörébe tartoznak a kettő vagy kettőnél több (I) általános képletű sztereoizomer elegyei is, és az ilyen elegyekben a sztereoizomerek tetszőleges arányban lehetnek. Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületek E-izomerek vagy Z-izomerek (vagy cisz-izomerek vagy transz-izomerek) formájában létezhetnek, a találmány mind a tiszta E-izomerekre, mind a tiszta Z-izomerekre, mind a tetszőleges arányú E/Z elegyekre vonatkozik. A találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek összes tautomer formái is, például az a forma, ahol az (I) általános képletben feltüntetett $R^1-NH-C(=NH)-$ csoport helyett egy $R^1-N=C(-NH_2)-$ csoport van jelen.

A diasztereomerek, beleértve az E/Z-izomereket is, egyes izomerekre választhatók szét, például kromatográfiás eljárással. A racemátokat két enantiomerre lehet szétválasztani szokásos módszerekkel, például királis fázisokon végzett kromatográfiával vagy rezolválással, például optikailag aktív savakkal vagy bázisokkal kapott diasztereomer sók kristályosításával. A sztereokémiai szempontból egységes (I) általános képletű ve-

gyületeket sztereokémiaailag egységes kiindulási anyagokból vagy sztereoszelektív reakciók alkalmazásával is elő lehet állítani.

Azt, hogy egy (I) általános képletű vegyületben egy molekularész R vagy S konfigurációban legyen, vagy az (I) általános képletű vegyületben jelenlévő aminosav-egység esetében egy L- vagy D-aminosavat építsünk be, az (I) általános képletű vegyület kívánt jellemzőitől függően választhatjuk meg. Így például egy D-aminosav beépítése fokozhatja a vegyület in vitro vagy in vivo stabilitását. Egy D-aminosav beépítése növelheti vagy csökkentheti a vegyület farmakológiai aktivitását is. Bizonyos esetekben kívánatos lehet, hogy a vegyület csak rövid időn keresztül maradjon aktív. Ilyen esetekben egy vagy több L-aminosav egység beépítése a vegyületbe lehetővé teszi, hogy az egyedben lévő endogén peptidázok a vegyületet in vivo lebontsák, ezáltal limitálják az egyed hatóanyaggal való érintkezését. Hasonló hatást figyelhetünk meg a találmány szerinti vegyületekben akkor is, hogy ha egy másik részegység konfigurációját S konfigurációból R konfigurációba változtatjuk, és fordítva. A kezelendő beteg gyógyászati szükségleteit figyelembe véve szakember képes meghatározni a találmány szerinti vegyület kívánt jellemzőit, például az előnyös sztereokémiát.

Az (I) általános képletű vegyületek fiziológiásan tolerálható sói nem-toxikus sók, amelyek fiziológiásan elfogadható, közelebbről gyógyászatilag alkalmazható sók. A savas csoportokat, például karboxilcsoportot (COOH) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek fenti sói lehetnek például alkálifémsók vagy alkáliföldfémsók, például nátrium-, kálium-, magnézium- és

kalciúmsók, valamint fiziológiásan elviselhető kvaterner ammóniumionokkal, például tetrametilammónium- vagy tetraetilammónium-ionnal alkotott sók, valamint az ammóniával és fiziológiásan elfogadható szerves aminokkal, például metil-aminnal, dimetil-aminnal, trimetil-aminnal, etil-aminnal, trietil-aminnal, etanolaminnal vagy trisz(2-hidroxietil)-aminnal alkotott addíciós sók. A bázikus csoportokat, például aminocsoportot vagy guanidinocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sókat képeznek például szervetlen savakkal, így például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, salétromsavval vagy foszforsavval, vagy szerves karbonsavakkal és szulfonsavakkal, például hangyasavval, ecetsavval, oxálsavval, citromsavval, tejsavval, almasavval, borostyánkőssavval, malonsavval, benzoésavval, maleinsavval, fumársavval, borkőssavval, metánszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval. A találmány tárgykörébe tartoznak az olyan (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói is, amelyek például két bázikus csoportot tartalmaznak egy sav ekvivalenssel vagy két sav ekvivalenssel.

Az (I) általános képletű vegyületek sóit szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatjuk elő, például az (I) általános képletű vegyületet egy szervetlen vagy szerves savval, vagy bázissal reagáltatjuk oldószerben vagy hígítószerben, vagy egy másik sóból állítjuk elő kationcserével vagy anioncserével. A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek olyan sói is, amelyek gyenge fiziológiás elfogadhatóságuk miatt gyógyászati lág közvetlenül nem alkalmazhatók, azonban például köztitermékként alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek további kémiai módosításaihoz, vagy kiindulási anyagként

alkalmazhatók a fiziológiásan elfogadható sók előállítására.

A fent említett savak anionjai, amelyek az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóiban jelen lehetnek, azokra az anionokra is példák, amelyek az (I) általános képletű vegyületekben akkor lehetnek jelen, ha azok egy vagy több pozitív töltésű csoportot, például trialkilammónio-szubsztituenst, azaz $(\text{alkil})_3\text{N}^+$ képletű csoportot tartalmaznak, amely a pozitív töltésű nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, ezek a csoportok R^{10} szubsztituensként lehetnek jelen, vagy a heterociklusos csoportokban lévő kvaternerizált gyűrű-nitrogénatomként. Általánosságban az (I) általános képletű vegyület egy vagy több fiziológiásan tolerálható aniont vagy anion ekvivalenst tartalmaz ellenionként, ha egy vagy több permanensen pozitívan töltött csoportot, például trialkilammóniocsoportot tartalmaz. Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek egyidejűleg tartalmazzanak egy bázikus csoportot vagy egy pozitívan töltött csoportot és egy savas csoportot, például egy amidinocsoportot és egy karboxilcsoportot, ikerionok (vagy betainek vagy belső sók) formájában is lehetnek, amelyek szintén a találmány tárgykörébe tartoznak.

A találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek szolvátjai, például hidrátjai vagy alkoholos adduktumai is. A találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek származékai és módosulatai, például védett formái, prodrogjai, azaz olyan vegyületek, amelyek in vitro nem feltétlenül mutatnak farmakológiai aktivitást, azonban in vivo aktív vegyületekké alakulnak, és egyéb fiziológiásan elfogadható származékai, például a savcsoportok észterei és amidjai,

valamint aktív metabolitjai is.

Az (I) általános képletű vegyületekben lévő szerkezeti elemek előnyösen az alábbi jelentésekkel bírnak, a többi elem jelentésétől függetlenül.

Az m szám, azaz az (I) általános képletben lévő fenilén csoportban szubsztituensként jelen lévő halogénatomok száma előnyösen 0, 1 vagy 2, még előnyösebben 0 vagy 1, különösen előnyösen 0. Az (I) általános képletben lévő fenilén csoporton azon helyzetekben, amelyekben nincs A szubsztituens, hidrogénatom van. Így például ha m értéke 0, tehát nincs A szubsztituens jelen, a fenti fenilén csoport négy hidrogénatomot tartalmaz. Ha 1, 2, 3 vagy 4 A szubsztituens van jelen, a fenti fenilén csoport három, kettő, egy, illetve nulla hidrogénatomot hordoz.

Az n szám, azaz az (I) általános képletben az amidocsoport $[C(=O)-NH]$ nitrogénatomját és a $-CR^3R^4R^5$ csoportot összekötő polimetilén láncban lévő CH_2 csoportok száma előnyösen 0 vagy 1, még előnyösebben 0. Tehát a $-(CH_2)_n-$ csoport előnyösen közvetlen kötést vagy $-CH_2-$ csoportot jelent. A $-(CH_2)_n-$ csoport még előnyösebben közvetlen kötést jelent, azaz az amidocsoport $[-C(=O)-NH-]$ nitrogénatomja közvetlenül kapcsolódik a $-CR^3R^4R^5$ csoporthoz.

Az A szubsztituenseket, amelyek általában azonosak vagy eltérőek lehetnek, előnyösen fluor-, klór- és brómatom, még előnyösebben fluor- és klóratom közül választjuk. Amint azt a fentiekben az arilcsoportokkal és fenilcsoportokkal kapcsolatban általánosan említettük, az A szubsztituensek bármely tetszőleges helyzetben jelen lehetnek a fenilgyűrűben, amelyhez

kapcsolódnak. Ha csak egy A szubsztituens van jelen, ez 2-es helyzetben vagy 3-as helyzetben lokalizálódhat a (tio)karbamidcsoporthoz viszonyítva, ha két A szubsztituens van jelen, ezek 2,3-helyzetben, 2,5-helyzetben, 2,6-helyzetben, illetve 3,5-helyzetben lokalizálódhatnak (tio)karbamidcsoporthoz képest.

X jelentése előnyösen oxigénatom.

R^1 jelentése előnyösen hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy (1-12 szénatomos)alkoxikarbonilcsoport, még előnyösebben hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy (1-4 szénatomos)alkoxikarbonilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, legelőnyösebben hidrogénatom.

Ha az R^1 szubsztituensben jelen lévő arilcsoport egy vagy több azonos vagy eltérő, 1-12 szénatomos alkilcsoport, halogénatom és 1-12 szénatomos alkoxicssoport közül választott szubsztituenssel van szubsztituálva, akkor előnyösen egy, kettő vagy három, még előnyösebben egy vagy kettő azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva, különösen előnyösen egy szubsztituenst hordoz. Ha az R^1 szubsztituens jelentésére megadott csoportban egy alkilcsoport vagy alkoxicssoport van jelen, ez előnyösen egy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport lehet.

R^2 jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkilcsoport, 6-14 szénatomos arilcsoport vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, még előnyösebben hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 6-10 szénatomos arilcsoport vagy (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport. R^2 jelentése különösen előnyösen hidrogénatom.

R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom.

Ha az R^4 vagy R^5 csoport, vagy az R^4 és R^5 és a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott ciklusos csoport egy vagy több R^{10} szubsztituenssel van szubsztituálva, akkor 1, 2, 3, 4 vagy 5 azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenst, előnyösen 1, 2, 3 vagy 4, még előnyösebben 1, 2 vagy 3, különösen előnyösen 1 vagy 2 azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenst tartalmazhat.

R^4 jelentése előnyösen 1-8 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol az alkil-, aril- és Het-csoportok vagy szubsztituálatlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel vannak szubsztituálva. Még előnyösebben R^4 jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy Het-csoport, különösen előnyösen 6-10 szénatomos arilcsoport, például fenilcsoport, ahol az aril-, Het- és fenilcsoportok szubsztituálatlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel vannak szubsztituálva.

R^5 jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, még előnyösebben hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het-, vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, különösen előnyösen hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, és még előnyösebben hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, különösen előnyösen 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, például metil-, etil- vagy fenilcsoport, ahol az alkil-, aril-, fenil- és Het-csoportok vagy szubsztituálat-

lanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel vannak szubsztituálva. Ezenkívül előnyösen R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, például metil- vagy etilcsoport.

Az R^4 , R^5 és a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 gyűrűatomot tartalmazhat. Előnyösen az ilyen gyűrű telített vagy telítetlen 5-tagú vagy 6-tagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű. Az R^4 és R^5 , valamint a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott gyűrűben lévő kötésekhez kondenzált egy vagy két gyűrűrendszer előnyösen azonos vagy eltérő, egygyűrűs vagy kétgyűrűs, telített vagy telítetlen gyűrűrendszer lehet, amely 5-tagú vagy 6-tagú gyűrűkből áll. Az R^4 és R^5 , valamint a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott gyűrűvel kondenzált gyűrűk még előnyösebben azonos vagy eltérő, karbociklusos vagy heterociklusos aromás gyűrűrendszerek lehetnek, különösen előnyösen aromás gyűrűrendszerek, amelyeket benzol és naftalin közül választunk. Különösen előnyös aromás gyűrű, amely az R^4 és R^5 , valamint a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott gyűrűvel kondenzálva lehet, a benzolgyűrű. Az R^4 és R^5 , valamint a hozzájuk kapcsolódó szénatom által alkotott gyűrűrendszerekre példa a ciklopropán, ciklopentán, ciklohexán, cikloheptán, tetrahydrofurán, tetrahidropirán, pirrolidin, piperidin, perhidroazepin, indán, indén, dihidronaftalin, tetrahidronaftalin, oktahidronaftalin, dekahidronaftalin, fluorén, benzoindán, acenaftén, 9,10-dihidroantracén, kromán, kromén, izokromán, tetrahidrokinolin, tetrahydroizokinolin, stb., amelyek bármelyike lehet szubsztituálatlan, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel

szubsztituált.

R^6 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, még előnyösebben hidrogénatom.

A találmány egyik kiviteli alakjában egy arilcsoport vagy Het-csoport, különösen egy, az R^4 vagy R^5 jelentésére megadott arilcsoport, vagy az R^4 vagy R^5 jelentésére megadott arilalkil- vagy Het-alkil-csoportban lévő aril- vagy Het-csoport, és különösen egy R^4 jelentésére megadott ilyen csoport egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel van szubsztituálva. A találmány fenti kiviteli alakjában a vegyületek egyik alcsoportját azok a vegyületek alkotják, amelyekben az R^{10} szubsztituens, vagy az R^4 vagy R^5 jelentésére megadott arilcsoportok vagy Het-csoportok R^{10} szubsztituensei, vagy az R^4 vagy R^5 jelentésére megadott arilalkil- vagy Het-alkil-csoportban lévő aril- vagy Het-csoport R^{10} szubsztituensei jelentése halogénatom, különösen fluor-, klór- vagy brómatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 1-8 szénatomos alkoxics csoport, 6-10 szénatomos ariloxics csoport vagy (6-10 szénatomos) aril-(1-4 szénatomos)-alkoxi-csoport, ahol az R^{10} csoportban lévő arilcsoportok bármelyike vagy szubsztituálatlan, vagy a fentiek szerint szubsztituált. A találmány fenti kiviteli alakjában a vegyületek másik alcsoportját azok a vegyületek alkotják, amelyekben az R^4 vagy R^5 jelentésére megadott arilcsoportok vagy Het-csoportok, vagy az R^4 vagy R^5 jelentésére megadott arilalkil- vagy Het-alkil-csoportban lévő aril- vagy Het-csoportok bármelyikében egy R^{10} szubsztituens van jelen, amelyet (1-8 szénatomos) alkilkarbonilamino-, (6-10 szénatomos) arilkarbonilamino-, (6-10 szénatomos) aril-(1-4 szénatomos) alkilkarbonilamino-, Het-karbonil-

amino-, Het-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (1-8 szénatomos)alkilaminokarbonil-, (6-10 szénatomos)arilaminokarbonil-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, Het-aminokarbonil-, Het-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, 1-8 szénatomos alkilaminoszulfonil-, 6-10 szénatomos arilaminoszulfonil-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, Het-aminoszulfonil-, Het-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, 1-8 szénatomos alkilszulfonilamino-, 6-10 szénatomos arilszulfonilamino-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-, Het-szulfonilamino- és Het-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-csoport közül választunk; és 0, 1 vagy 2 azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituens van jelen, amelyeket halogénatom, előnyösen fluor-, klór- és brómatom, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi- és (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-csoport közül választunk, ahol a fenti R^{10} csoportban lévő bármelyik aril- vagy Het-csoport lehet szubsztituálatlan, vagy a fentiek szerint szubsztituált. A találmány fenti kiviteli alakjában a vegyületek egy további alcsoportját azok a vegyületek alkotják, amelyekben az aril- vagy Het-csoportokban, vagy az R^4 vagy R^4 jelentésére megadott arilalkil- vagy Het-alkil-csoportokban lévő aril- vagy Het-csoportokban egy R^{10} szubsztituens van jelen, amelyet vagy (1-8 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (6-10 szénatomos)arilkarbonilamino-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, Het-karbonilamino- és Het-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-csoport közül választunk; vagy (1-8 szénatomos)alkilaminokarbonil-, (6-10 szénatomos)arilaminokarbonil-, (6-10 szénatomos)aril-

(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, Het-aminokarbonil- és Het-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-csoport közül választunk; vagy 1-8 szénatomos alkilaminoszulfonil-, 6-10 szénatomos arilaminoszulfonil-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, Het-aminoszulfonil- és Het-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-csoport közül választunk, vagy 1-8 szénatomos alkilszulfonilamino-, 6-10 szénatomos arilszulfonilamino-, (6-10 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-, Het-szulfonilamino- és Het-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-csoport közül választunk; és a fenti R^{10} csoportokban bármely arilcsoport és Het-csoport lehet szubsztituálatlan vagy a fentiek szerint szubsztituált.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok a vegyületek, amelyekben egy vagy több csoport a fent megadott előnyös jelentéssel bír, vagy amelyekre a vonatkozó definíciókban vagy általános magyarázatokban egy vagy több közelebbi megjelölés vonatkozik, az ilyen előnyös jelentések és specifikus megjelölések összes kombinációi a találmány tárgykörébe tartoznak. Az (I) általános képletű összes előnyös vegyület is a találmány tárgyát képezi minden sztereoizomer formában és ezek tetszőleges arányú elegyeiben, valamint fiziológiásan tolerálható sóik formájában. Például az előnyös vegyületek egyik csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyekben

n értéke 0;

R^3 jelentése hidrogénatom;

R^5 jelentése metil-, etil- vagy fenilcsoport, ahol a fenilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel van szubsztitu-

álva; és
 m , A , X , R^1 , R^2 , R^4 , R^6 és R^{10} jelentése az általános definícióknak vagy az előnyös definícióknak felel meg, valamint ezek összes sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan elfogadható sóik.

A még előnyösebb vegyületek egyik csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyekben

- n értéke 0;
- m értéke 0 vagy 1;
- R^2 jelentése hidrogénatom;
- R^3 jelentése hidrogénatom;
- R^5 jelentése metil-, etil- vagy fenilcsoport, ahol a fenilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel van szubsztituálva;
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
- X jelentése oxigénatom; és
- A , R^1 , R^4 , és R^{10} jelentése az általános definícióknak vagy az előnyös definícióknak felel meg, valamint ezek összes sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan elfogadható sóik.

A találmány szerinti vegyületek egyik alcsoportját azok az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyekben

- m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- A jelentése halogénatom;
- X jelentése kénatom vagy oxigénatom;
- R^1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, (1-12 szénatomos)al-

koxikarbonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)-alkoxikarbonil- vagy (6-14 szénatomos)ariloxikarbonil-csoport, ahol az egyes arilcsoportok vagy szubsztituátlanok, vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, halogénatom és 1-12 szénatomos alkoxics csoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel vannak szubsztituálva;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, R^{20} -(1-12 szénatomos)alkil-, R^{20} -(6-14 szénatomos)aril- vagy R^{20} -(6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol R^{20} jelentése hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, (1-12 szénatomos)alkoxikarbonil- vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxikarbonil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, ciano-, hidroxil- vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol az alkil-, aril- és Het-csoportok vagy szubsztituátlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het-, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil-csoport,

ahol az alkil-, aril- és Het-csoportok vagy szubsztituátlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva; vagy

R^4 és R^5 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen, 3-8 tagú gyűrűt alkotnak, amely karbociklusos gyűrű, vagy nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű-heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű lehet, és amely egy vagy kettő telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűrendszerrel, vagy nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű heteroatomot tartalmazó, 5-10 gyűrűatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűrendszerrel lehet kondenzálva, ahol a kapott $R^4(R^5)C$ csoport vagy szubsztituátlan vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal lehet szubsztituálva;

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi- vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-csoport;

R^{10} jelentése halogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, fenil-(1-4 szénatomos)alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, fenil-(1-4 szénatomos)alkoxi-, fenoxi-, fenil-, Het-, trifluor-metoxi-, trifluormetil-, oxo-, hidroxil-, amino-, (1-12 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (1-8 szénatomos)alkilkarbonil-, ciano-, nitro-, amidino-, acetimino-, tri[(1-4 szénatomos)alkil]ammónio-, 1-8 szénatomos alkilamino-, di[(1-8 szénatomos)alkil]amino-, hidroxikarbonilmetoxi-, 1-8 szénatomos alkilszulfonil-, 1-8 szén-

atomos alkilszulfonilamino-, fenilszulfonilamino- vagy fenilszulfonilcsoport, ahol a Het-csoport, és az R^{10} jelentésére megadott csoportokban lévő fenilcsoportok bármelyike vagy szubsztituátlan, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva, amelyeket halogénatom, nitro-, oxo-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, trifluormetil-, ciano-, trifluormetoxi-, 1-8 szénatomos alkilszulfonil-, amino-, 1-8 szénatomos alkilamino-, di[(1-8 szénatomos)alkil]amino-, (1-8 szénatomos)alkilkarbonilamino- és (1-8 szénatomos)alkilkarbonilcsoportok közül választunk; és

Het jelentése telített vagy telítetlen, egy- vagy kétgyűrűs 3-10 tagú heterociklusos gyűrűrendszer, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű heteroatomot tartalmaz;

valamint ezek sztereoizomer formái és ezek tetszőleges arányú elegyei, és fiziológiásan tolerálható sóik.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a királis centrumok egymástól függetlenül egységes vagy alapvetően egységes konfigurációban vannak.

A találmány tárgyát képezik azok az eljárások is, amelyekkel az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók. Az (I) általános képletű vegyületeket általánosan úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületből retroszintetikusán származtatható két vagy több fragmentumot (vagy szerkezeti elemet) összekötünk. Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során általában előnyös vagy szükséges lehet a nem

kívánt reakciókra vagy mellékreakciókra hajlamos funkciós csoportokat egy szintézislépésben valamely prekursoruk formájában bevezetni, amelyeket később a kívánt funkciós csoportokká alakítunk át. A prekursor csoportokra példaként említhetők a cianocsoportok, amelyek a későbbiekben amidinocsoportokká alakíthatók, vagy a nitrocsoportok, amelyek aminocsoportokká alakíthatók át. A funkciós csoportokon jelenlévő védőcsoportok (vagy blokkoló csoportok) közé tartoznak például az allil-, terc-butil-, benzil-, alliloxikarbonil- (Alloc), terc-butoxikarbonil- (Boc), benziloxikarbonil- (Z) és 9-fluorenilmetoxikarbonil- (Fmoc) csoport, a hidroxil-, karboxil-, amino- és amidinocsoportok védőcsoportjaként.

Közelebbről, az (I) általános képletű vegyületek előállításánál a szerkezeti elemeket egy vagy több kondenzációs reakció és/vagy addíciós reakció alkalmazásával kapcsolhatjuk össze, amilyen például az amidkapcsolás és a (tio)karbamid képzés azaz amidkötés kialakítása az egyik szerkezeti elem karboxilcsoportja és a másik szerkezeti elem aminocsoportja között, vagy (tio)karbamid kötés kialakítása két szerkezeti elem két aminocsoportja között. Például az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (II), (III) és (IV) általános képletű szerkezeti elemeket összekötjük oly módon, hogy ismert módon (tio)karbamid hidat alakítunk ki a (II) általános képletű vegyületben lévő G^1 csoport és a (III) általános képletű vegyületben lévő G^2 csoport között, és önmagában ismert módon amidkötést alakítunk ki a (III) általános képletű vegyületben lévő COZ képletű, karbonsavból származó csoport és a (IV) általános képletű vegyületben lévő NH_2 csoport között.

A (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületekben m , n értéke és A , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fent megadott. R^0 jelentése $R^1NH-C(=NH)-$ általános képletű amidinocsoport, ahol R^1 jelentése a fent megadott, vagy annak védett formája, vagy annak prekursora, például egy cianocsoport, amely a későbbiekben az (I) általános képletű célvegyületben lévő $R^1NHC(=NH)-$ csoporttá alakítható át. Általánosságban, a csoportok és szubsztituensek fentiekben megadott jelentésein kívül a (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületekben lévő funkciós csoportok prekursor csoportok formájában is lehetnek, amelyeket később alakítunk át az (I) általános képletű vegyületben lévő csoporttá, vagy védett formában is lehetnek.

A G^1 és G^2 csoportok egyike szabad aminocsoport, azaz NH_2 csoport G^1 esetében és NHR^6 csoport G^2 esetében, és a másik egy olyan aminocsoport, amely egy (tio)karbamid-híd képzéséhez megfelelően funkcionálizálva van, vagy ilyen funkcionálizált csoporttá van alakítva, például izo(tio)cianátocsoport vagy (1-6 szénatomos)alkoxikarbonilaminocsoport, vagy triklórmetilkarbonilaminocsoport, vagy azolil-N-(tio)karbonilamino-csoport, például imidazol-1-il(tio)karbonilamino-csoport, ahol a funkcionálizált G^2 csoport tartalmazza az R^6 csoportot, vagy az R^6 csoport védett formáját vagy annak valamely prekursor csoportját. A (III) általános képletű vegyületekben lévő Z csoport jelentése hidroxilcsoport, vagy nukleofilen szubsztituálható kilepőcsoport, azaz a (III) általános képletű vegyületekben a COZ csoport jelentése karboxilcsoport ($COOH$) vagy a karboxilcsoport aktivált származéka, például sav-klorid, észter, így például 1-4 szénatomos alkil-észter vagy aktivált észter, vagy vegyes

anhidrid.

A (II), (III) és (IV) általános képletű kiindulási vegyületek, és az (I) általános képletű vegyületek szintézisében bizonyos szerkezeti elemek bevezetésére alkalmazott egyéb vegyületek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy kereskedelmi forgalomban lévő vegyületekből könnyen előállíthatók, vagy az alábbiakban ismertetett eljárásokkal vagy a szakirodalomból ismert eljárásokkal analóg módon egyszerűen előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására először a (II) és (III) általános képletű vegyületeket összekapcsoljuk, és az így kapott köztiterméket ezután egy (IV) általános képletű vegyülettel kondenzálva kapjuk az (I) általános képletű vegyületet. Ugyanígy először a (III) és (IV) általános képletű vegyületet is kondenzálhatjuk, és a kapott köztiterméket azután a (II) általános képletű vegyülettel összekapcsolva kapjuk az (I) általános képletű vegyületet. Az ilyen szintézis során bármely reakciólépés után végezhetünk védőcsoport bevitelt és védőcsoport eltávolítást, és a prekursor csoportokat a kívánt végcsoportokká alakíthatjuk, valamint további módosításokat is végezhetünk.

A (II) és a (III) általános képletű szerkezeti elemek közötti (tio)karbamid-hidat például úgy hozhatjuk létre, hogy először a (II) általános képletű vegyületben a G^1 helyén álló aminocsoportot (NH_2) funkcionáliszt aminocsoporttá, például izo(tio)cianátocsoporttá alakítjuk (tio)foszgénnel vagy egy foszgén ekvivalenssel, például trifoszgénnel történő reagáltatással, vagy (1-6 szénatomos)alkoxikarbonilaminocsoporttá alakítjuk (1-6 szénatomos)alkil-klórformiáttal, például etil-klórformiáttal vagy izobutil-klórformiáttal reagáltatva, vagy imidazol-1-il(tio)kar-

bonilamino-csoporttá alakítjuk N,N'-(tio)karbonildiimidazollal történő reagáltatással, vagy triklórmetilkarbonilaminocsoporttá alakítjuk triklóracetil-kloriddal történő reagáltatással. A kapott köztiterméket ezután egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben G^2 jelentése szabad NHR^6 csoport, amely az izo(tio)cianátocsoporttal addicionál, vagy az imidazolilcsoportot, alkoxics csoportot vagy triklórmetilcsoportot helyettesíti. Alternatív módon úgy is eljárhatunk, hogy először a (III) általános képletű vegyületben a G^2 helyén álló aminocsoportot (NHR^6 csoport) funkcionalizáljuk izo(tio)cianátocsoport, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonilaminocsoport, imidazol-1-il(tio)karbonil-csoport vagy triklórmetilkarbonilaminocsoport formájában, és a kapott köztiterméket ezután reagáltatjuk a (II) általános képletű vegyülettel, amelyben G^1 jelentése szabad NH_2 csoport. Az aminocsoport izo(tio)cianáto-, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonilamino-, imidazol-1-il(tio)karbonil- vagy triklórmetilkarbonilaminocsoporttá történő átalakítását, valamint a köztitermék ezt követő reagáltatását egy aminnal szakember számára jól ismert, standard eljárásokkal hajthatjuk végre.

Számos általános eljárás ismert a szakirodalomból, például a peptidkémiaiából egy amidkötés kialakítására, amely az (I) általános képletű vegyületek szintézisében alkalmazható. Az amidkapcsolást előnyösen úgy hajthatjuk végre, hogy egy szabad karbonsavat, azaz egy olyan (III) általános képletű vegyületet, vagy intermedier kapcsolási terméket alkalmazunk, amelyben a fenti lépésben reakcióba lépő csoport, például CO-Z jelentése COOH csoport, ezt a karboxilcsoportot előnyösen in situ aktiváljuk szokásos kapcsolóreagenssel, például karbodiimiddel,

így például diciklohexilkarbodiimiddel (DCC) vagy diizopropilkarbodiimiddel (DIC) vagy egy N,N'-karbonildiazollal, például N,N'-karbonildiimidazollal, vagy egy uróniumsóval, például O-[(ciano(etoxikarbonil)metilén]amino-1,1,3,3-tetrametilurónium-tetrafluorboráttal (TOTU) vagy O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónium-hexafluorfoszfáttal (HATU), vagy egy klórhangyasav-észterrel, például etil-klórformiáttal vagy izobutil-klórformiáttal, vagy tozil-kloriddal vagy propilfoszfonsav-anhidriddel vagy egyébekkel, majd az aktivált karbonsavszármazékot egy (IV) általános képletű aminovegyülettel reagáltatjuk. Az amidkötést úgy is kialakíthatjuk, hogy az aminovegyületet egy karbonsav-halogeniddel, különösen karbonsavkloriddal reagáltatjuk, amelyet egy különálló lépésben vagy in situ egy karbonsavból és például tionil-kloridból állítunk elő, vagy egy karbonsav-észterrel vagy tioészterrel, például metil-észterrel, etil-észterrel, fenil-észterrel, nitrofenil-észterrel, pentafluorfenil-észterrel, metiltio-észterrel, feniltio-észterrel vagy piridin-2-iltio-észterrel reagáltatjuk, azaz egy olyan (III) általános képletű vegyülettel vagy intermedier kapcsolási termékkel, amelyben a Z csoport jelentése klóratom, metoxi-, etoxi-csoport, adott esetben szubsztituált feniloxicsoport, metiltiocsoport, feniltiocsoport vagy piridin-2-iltio-csoport.

Az aktiválási reakciókat és kapcsolási reakciókat rendszerint egy inert oldószer (vagy hígítószer), például egy aprótikus oldószer, így például dimetil-formamid (DMF), tetrahidrofurán (THF), dimetil-szulfoxid (DMSO), hexametil-foszfotriamid (HMPT), 1,2-dimetoxietán (DME), dioxán vagy egyébek, vagy a fenti oldószerek elegyének jelenlétében hajtjuk végre.

Az adott eljárástól függően a reakcióhőmérséklet tág határok között változhat, például $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az oldószer vagy hígítószer forráspontja közötti hőmérsékleten dolgozhatunk. Ugyancsak az adott eljárástól függően szükséges vagy előnyös lehet megfelelő mennyiségben egy vagy több segédanyagot alkalmazni, például egy bázist, így például tercier amint, úgymint trietil-amint vagy diizopropil-etil-amint, vagy egy alkálifém-alkoholátot, például nátrium-metoxidot vagy kálium-terc-butoxidot a pH beállítására, vagy a keletkezett sav semlegesítésére, vagy a szabad bázis felszabadítására egy aminovegyületből, amelyet savaddíciós só formájában alkalmazunk; vagy egy N-hidroxiázolt, például 1-hidroxibenzotriázolt vagy egy katalizátort, például 4-dimetilaminopiridint. Az aktivált karbonsav-származékok előállítására és az amidkötések és észterkötések kialakítására alkalmas eljárások részletei, valamint a szakirodalmi források különféle alapművekben megtalálhatók [lásd például J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. kiadás, John Wiley & Sons (1992); vagy Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg Thieme Verlag].

Ezután standard eljárásokkal eltávolítjuk azokat a védőcsoportokat, amelyek a kapcsolási reakcióban kapott termékekben még mindig jelen vannak. Például a terc-butil védőcsoportokat trifluorecetsavval hasíthatjuk le. Közelebbről, egy terc-butoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált amidinocsoport vagy aminocsoport - amely az amidinocsoport vagy aminocsoport védett formája - trifluorecetsavval végzett kezeléssel védőcsoportmentesíthető, azaz amidino- vagy aminocsoporttá alakítható. Amint azt már fent említettük, a funkciós csoportokat a kapcsolási re-

akció elvégzése után is előállíthatjuk a megfelelő prekursor csoportokból. Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületeket fiziológiásan elfogadható sóvá vagy prodrogokká is átalakíthatjuk ismert módszerekkel.

A specifikus funkciós csoportok bevezetésére példaként említhetjük az amidinocsoportok, azaz a $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})$ - képletű csoport, más néven amino-imino-metil-csoport vagy karbamimidilcsoport bevezetésére szolgáló eljárásokat, amely csoportok például egy R^{10} szubsztituens helyén állhatnak. Az amidineket cianovegyületekből állíthatjuk elő alkohol addícióval, savas, vízmentes körülmények között, például hidrogén-kloriddal telített metanolban vagy etanolban, majd ezt követő ammonolízissel. Az amidineket úgy is előállíthatjuk, hogy a cianocsoportra hidrogén-szulfidot addicionálunk, majd a kapott tioamidot metilezzük, és ezután ammóniával reagáltatjuk. További módszert jelent a hidroxilamin addíciója a cianocsoportra, amelynek eredményeként hidroxiamidinocsoportot kapunk. A hidroxiamidinocsoport N-O kötését például katalitikus hidrogénezéssel hasíthatjuk, ezáltal amidint kapunk.

Az (I) általános képletű végterméket vagy egy köztiterméket tartalmazó reakcióelegyet általában feldolgozzuk, és kívánt esetben a terméket ezután szokásos eljárásokkal tisztítjuk. Például egy előállított vegyületet jól ismert módszerekkel tisztíthatunk, így például kristályosítással, kromatográfiával vagy fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatográfiával (RP-HPLC), vagy egyéb elválasztási eljárásokkal, amelyek például a vegyület méretén, töltésén vagy hidrofobicitásán alapulnak. Hasonlóképpen a találmány szerinti vegyületek jellemzését is

ismert módszerekkel végezhetjük, így például NMR, IR és tömegspektrometriás (MS) módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületek szintézisére a fentiekben és az alábbiakban ismertetett eljárásokat általában szokásos, oldat fázisban végrehajtott reakciókkal végezzük.

A találmány szerinti vegyületek a VIIa faktor nevű vér-alvadási enzim aktivitását gátolják. Közelebbről, ezek a VIIa faktor specifikus inhibitorai. A leírásban "specifikus" kifejezés alatt a VIIa faktor aktivitásának gátlásával kapcsolatban azt értjük, hogy az (I) általános képletű vegyület úgy képes gátolni a VIIa faktor aktivitását, hogy lényegében nem gátolja a véralvadási és/vagy fibrinolízis útvonalban szerepet játszó egyéb proteázok, például a Xa faktor, a plazmin és a trombin aktivitását (az inhibitor azonos koncentrációinak alkalmazása mellett). A találmány szerinti vegyületek a VIIa faktor katalitikus aktivitását vagy közvetlenül, a protrombináz komplexen belül, vagy oldható alegységként, vagy közvetetten, a VIIa faktor protrombináz komplexszé történő összekapcsolódásának gátlásával gátolják.

A találmány szerinti vegyületek VIIa faktor gátló aktivitásuk következtében gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók, amelyek például a vérkoaguláció (vagy véralvadás) és fibrinolízis befolyásolására, és különféle betegségek, például szívérrendszeri betegségek, tromboembóliás betegségek vagy reszténózisok kezelésére alkalmasak, beleértve a gyógyászatot és a megelőzést is. Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan tolerálható sóik és prodrogjaik állatoknak, előnyösen emlősöknek, és különösen embernek adhatók gyógyszerhatóanyag-

ként terápiás vagy profilaxiás célból. A fenti vegyületek adagolhatók önmagukban, vagy egymással alkotott elegyeik formájában, vagy gyógyászati készítmények formájában, amelyek lehetővé teszik az enterális vagy parenterális adagolást, és amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak fiziológiásan tolerálható sóját és/vagy prodrogját tartalmazzák hatékony mennyiségben gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal együtt.

A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiásan elfogadható sóik és/vagy prodrogjaik, gyógyászati szerként (vagy gyógyszerként) történő alkalmazásra; az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiásan elfogadható sóik és/vagy prodrogjaik alkalmazása VIIa faktor gátlására, vagy a vérkoaguláció vagy fibrinolízis befolyásolására, vagy a fent említett és az alábbiakban ismertetett betegségek, például kardiovaszkuláris rendellenességek, tromboembóliás betegségek vagy resztenózisok kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiásan tolerálható sóik és/vagy prodrogjaik alkalmazása VIIa faktor gátlására, vagy véralvadás vagy fibrinolízis befolyásolására, vagy a fent említett betegségek, például kardiovaszkuláris rendellenességek, tromboembóliás betegségek vagy resztenózisok megelőzésére vagy kezelésére, és olyan kezelési eljárások, amelyek a fenti célokat szolgálják, beleértve a fent említett kezelési és megelőzési eljárásokat. A találmány tárgyát képezik továbbá gyógyászati készítmények (vagy gyógyszerek), amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy

annak fiziológiásan tolerálható sóját, és/vagy annak prodrogját tartalmazzák hatékony mennyiségben, szokásosan alkalmazott, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok, azaz egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag (vagy vivőanyag) és/vagy segédanyag (vagy additív) mellett.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket orálisan, például pirulák, tabletták, bevonatos tabletták, granulák, kemény és lágy zselatinkapszulák, oldatok, szirupok, emulziók, szuszpenziók vagy aeroszol elegyek formájában adagolhatjuk. Az adagolást végezhetjük rektálisan is, például kúpok formájában, vagy parenterálisan, például intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután módon, injekciós oldatok vagy infúziós oldatok, mikrokapszulák, implantátumok vagy rudak formájában, vagy perkután módon vagy topikálisan, például kenőcsök, oldatok vagy tinktúrák formájában, vagy egyéb módon, így például aeroszolak vagy nazális permetek formájában.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket szakember számára jól ismert módon állíthatjuk elő gyógyászatilag elfogadható, inert, szervetlen és/vagy szerves hordozóanyagok és/vagy adalékanyagok alkalmazásával az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiásan tolerálható sóik és/vagy prodrogjaik mellett. Például a pirulák, tabletták, bevonatos tabletták és kemény zselatinkapszulák előállítására laktóz, kukoricakeményítő vagy annak származékai, talkum, sztearinsav vagy annak sói alkalmazhatók. A lágy zselatinkapszulákhoz és kúpokhoz hordozóanyagként például zsírokat, viaszokat, fél-szilárd és folyékony poliolokat, természetes vagy keményített olajokat, stb. alkalmazhatunk. Az oldatok, például injekciós

oldatok, vagy emulziók és szirupok előállításához megfelelő hordozóanyagok például a víz, sóoldat, alkoholok, glicerín, poliolok, szacharóz, invertcukor, glükóz, növényi olajok, stb. A mikrokapszulák, implantátumok és rudak előállítására alkalmas hordozóanyagok például a glikolsav és tejsav kopolimerjei. A gyógyászati készítmények rendszerint az (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak fiziológiásan tolerálható sóját és/vagy prodrogját körülbelül 0,5 - körülbelül 90 tömeg% koncentrációban tartalmazzák. Az (I) általános képletű hatóanyag és/vagy annak fiziológiásan elfogadható sója és/vagy prodrogja mennyisége a gyógyászati készítményben rendszerint körülbelül 0,5 - körülbelül 1000 mg, előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 500 mg egységenként, azonban a gyógyászati készítmény típusától függően ez nagyobb is lehet.

Az (I) általános képletű hatóanyagokon és/vagy fiziológiásan tolerálható sóikon és/vagy prodrogjaikon és a hordozóanyagokon kívül a gyógyászati készítmények adalékanyagokat, például töltőanyagokat, dezintegrálószerket, kötőanyagokat, csúsztatóanyagokat, nedvesítőszerket, stabilizátorokat, emulgeátorokat, konzerválószerket, édesítőszerket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, aromaanyagokat, sűrítőanyagokat, hígítóanyagokat, pufferanyagokat, oldószerket, szolubilizálószerket, depohatás biztosítására alkalmas szerket, ozmotikus nyomást befolyásoló sókat, bevonóanyagokat vagy antioxidánsokat is tartalmazhatnak. A készítmények tartalmazhatnak két vagy több (I) általános képletű vegyületet és/vagy azok fiziológiásan tolerálható sóját és/vagy prodrogját. Abban az esetben, ha a gyógyászati készítmény két vagy több (I) általános képletű ve-

gyületet tartalmaz, az egyes vegyületek megválasztásának célja a készítmény specifikus, átfogó farmakológiai profilja lehet. Például egy erős hatású, rövid hatásidejű vegyületet egy hosszú hatású, kisebb hatékonyságú vegyülettel kombinálhatunk. Az (I) általános képletű vegyületekben a szubsztituensek megválasztásával elért flexibilitás lehetővé teszi a vegyületek biológiai és fizikai-kémiai tulajdonságainak széleskörű szabályozását, ezáltal a kívánt hatású vegyületek kiválasztását. Ezenkívül a gyógyászati készítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületen és/vagy annak fiziológiásan tolerálható sóján és/vagy prodrogján kívül egy vagy több egyéb terápiás vagy profilaktikus hatású anyagot is tartalmazhatnak.

VIIa faktor inhibítorként az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan tolerálható sóik és prodrogjaik általában olyan állapotok kezelésére és megelőzésére alkalmasak, amelyekben a VIIa faktor aktivitása szerepet játszik, vagy nemkívánatos mértékű, vagy amelyek kedvezően befolyásolhatók a VIIa faktor gátlásával vagy aktivitásának csökkentésével, vagy olyan állapot megelőzésére vagy enyhítésére vagy kezelésére, ahol a VIIa gátlása vagy aktivitásának csökkentése az orvos által kívánatosnak tartott. Mivel a VIIa faktor gátlása befolyásolja a véralvadást és a fibrinolízist, az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan tolerálható sóik és prodrogjaik általában alkalmasak a véralvadás csökkentésére, vagy olyan állapotok kezelésére és megelőzésére, amelyekben a véralvadási rendszer aktivítása szerepet játszik, vagy nem kívánatos mértékű, vagy amelyek kedvezően befolyásolhatók a véralvadás csökkentésével, vagy amelyek megelőzésében, enyhítésében vagy kezelésében a

véralvadási rendszer csökkent aktivitását az orvos kívánatosnak tartja. A találmány közelebbi célja tehát a nemkívánatos vér-alvadás csökkentése vagy gátlása, különösen egy egyedben, oly módon, hogy az (I) általános képletű vegyületet vagy egy fiziológiásan tolerálható sóját vagy prodrogját vagy egy ilyen vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményt adagolunk az egyednek.

Az (I) általános képletű vegyülettel és/vagy fiziológiásan tolerálható sójával és/vagy prodrogjával kedvezően befolyásolható állapotok közé tartoznak például a kardiovaszkuláris rendellenességek, tromboembóliás betegségek, vagy a például fertőzéssel vagy sebészeti beavatkozással kapcsolatos szövődmények. A találmány szerinti vegyületek gyulladásos válasz csökkentésére is alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek például az alábbi rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók: szívkoszorúér betegség, szívizom infarktus, angina pectoris, vaszkuláris resztenózis, például angioplasztikát, például PTCA-t követő resztenózis, felnőttkori nehézlégzés szindróma, többszörös szervelégtelenség, gutaütés és kiterjedt intravaszkuláris alvadási rendellenesség. A sebészeti beavatkozással kapcsolatos szövődményekre példa a trombózis, például a mélyvénás és proximális vénás trombózis, ami sebészeti beavatkozást követően alakulhat ki. Gyógyászati aktivitásukat figyelembe véve a találmány szerinti vegyületek helyettesíthetők vagy kiegészíthetők az egyéb antikoaguláns szereket, például heparint. A találmány szerinti vegyületek alkalmazása például költségmegtakarítást is eredményezhet egyéb antikoagulánsokhoz viszonyítva.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása során a dózis tág határok között változtatható, és amint az egy orvos számára kézenfekvő és ismert, az egyedi körülményekhez kell igazítani minden egyes esetben. A dózist befolyásoló tényezők például az alkalmazott specifikus vegyület, a kezelendő betegség természete és súlyossága, az adagolás módja és az adagolási rend, vagy az, hogy akut vagy krónikus állapotot kezelünk, vagy profilaktikus kezelést végzünk. A megfelelő dózist a gyógyászati gyakorlatban jól ismert klinikai megközelítések alkalmazásával állapíthatjuk meg. Általában a kívánt hatás eléréséhez szükséges napi dózis egy körülbelül 75 kg-os felnőtt esetén körülbelül 0,01 - körülbelül 100 mg/kg, előnyösen körülbelül 0,1 - körülbelül 50 mg/kg, különösen körülbelül 0,1 - körülbelül 10 mg/kg (minden esetben mg/testtömeg kg-ban megadva). A napi dózist - különösen viszonylag nagy mennyiségek beadása esetében - több, például 2, 3 vagy 4 részre oszthatjuk. Szokásos módon az egyedi kezelési módtól függően a fent említett napi dózisoktól felfelé és lefelé is eltérhetünk.

Az (I) általános képletű vegyületet előnyösen az élő szervezeten kívüli antikoagulánsként is alkalmazhatjuk. Például a találmány szerinti vegyület hatékony mennyiségét frissen levett vérmintával érintkeztetve megakadályozzuk a vérminta koagulálását. Továbbá az (I) általános képletű vegyület vagy annak sója diagnosztikai célokra, például in vitro diagnosztikában, és biokémiai vizsgálatokban segédanyagként is alkalmazható. Például az (I) általános képletű vegyületet a VIIa faktor jelenlétének kimutatására, vagy a VIIa faktor lényegében tiszta formában történő izolálására alkalmazhatjuk. A találmány

szerinti vegyületet például egy radioizotóppal jelölhetjük, és a VIIa faktorhoz kötődött jelzett vegyületet ezután szokásos módon detektálhatjuk az adott jelzés detektálására alkalmas rutin módszerrel. Tehát az (I) általános képletű vegyület vagy annak sója előnyösen szondaként is alkalmazható a VIIa faktor aktivitás lokalizációjának vagy mennyiségének kimutatására *in vivo*, *in vitro* vagy *ex vivo*.

Az (I) általános képletű vegyületek ezenkívül alkalmazhatók szintézis közititermékként is egyéb vegyületek előállítására, különösen olyan más gyógyászatilag hatékony vegyületek előállítására, amelyek az (I) általános képletű vegyületekből szubsztituensek bevezetésével vagy funkciós csoportok módosításával kaphatók.

A találmány tárgykörébe tartoznak mindazok a módosítások, amelyek lényegében nem befolyásolják a találmány különféle kiviteli alakjait. Ennek megfelelően a találmányt - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal kívánjuk szemléltetni.

Példák

Alkalmazott rövidítések:

DCC	N,N'-diciklohexilkarbodiimid
DIEA	N,N-diizopropil-N-etil-amin
DMF	N,N-dimetilformamid
DMSO	dimetilszulfoxid
NEM	N-etilmorfolin
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
THF	tetrahidrofurán
TFA	trifluorecetsav

TOTU

O-[ciano(etoxikarbonil)metilénami-
no]-1,1,3,3-tetrametilurónium-tetra-
fluorborát

Abban az esetben, ha egy vegyület szintézisének utolsó lépésében savat, például trifluorecetsavat vagy ecetsavat alkalmazunk, például ha trifluorecetsavat alkalmazunk a terc-butil-csoport eltávolítására, vagy ha egy vegyületet kromatográfiásan tisztítunk és olyan eluenst alkalmazunk, amely savat tartalmaz, bizonyos esetben a feldolgozási eljárástól, például a fagyasztva szárítási eljárás körülményeitől függően a vegyületet részben vagy teljes egészében az alkalmazott savval alkotott sója formájában kapjuk, például ecetsavas só vagy trifluorecetsavas só formában.

1. példa

(S)-N-(4-Karbamimidoilbenzil)-2-[3-(4-karbamimidoil-fenil)ureido]propionamid [(1) képletű vegyület]

a) (S)-2-[3-(4-Cianofenil)ureido]propionsav-etil-észter

2,3 g (0,0195 mol) 4-aminobenzonitril és 3,5 g (0,332 mol) N,N'-karbonildiimidazol 20 ml DMF-fel készült oldatát 80 °C-on 7 órán keresztül melegítjük. Hozzáadunk 3 g (0,0195 mol) L-alanin-etil-észtert 15 ml DMF-ben oldva, és a keverést 80 °C-on 3 napon keresztül folytatjuk. A reakcióelegyhez 300 ml vizet adunk, és a csapadékot leszűrjük. 750 mg dimert kapunk melléktermékként. Az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. 3 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely a megfelelő savat melléktermékként tartalmazza.

MS: 262,1 (M+1)⁺.

b) (S)-2-[3-(4-Cianofenil)ureido]propionsav

3 g (0,0115 mol) 1. példa a) lépése szerinti vegyület 60 ml metanollal és 5,75 ml 2 M nátrium-hidroxiddal készült oldatát szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékhoz vizet adunk. Ezután 1 M vizes HCl oldatot adunk hozzá, és a csapadékot elválasztjuk. 0,95 g (37%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 234,2 (M+1)⁺.

c) (S)-N (4-Cianobenzil)-2-[3-(4-cianofenil)ureido]propionamid

0,222 g (0,953 mmol) 1. példa b) lépése szerinti vegyület, 0,290 g (0,953 mmol) 4-aminometilbenzonitril p-toluolszulfonsavas sója, 0,12 ml NEM és 0,129 g (0,953 mmol) HOBt 20 ml DMF-fel készült oldatához 0,179 g (0,953 mmol) DCC-t adunk 0 °C-on. Az oldatot 3-10 °C-on 1 órán keresztül, és szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 60 ml etil-acetátban oldjuk, kétszer 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítva 0,46 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS: 348,1 (M+1)⁺.

d) (S)-N-(4-Karbamimidoilbenzil)-2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]propionamid

0,380 g (1,10 mmol) 1. példa c) lépése szerinti vegyület 5 ml 1:1 arányú piridin/trietil-amin eleggyel készült oldatát gáz halmazállapotú hidrogén-szulfiddal telítjük (N₂). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk 48 órán keresztül, majd az

oldószert eltávolítjuk, és hozzáadunk 0,60 ml (11 mmol) metil-jodidot 2 ml acetonban oldva. Az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk, és hozzáadjuk 0,85 mg (11 mmol) ammónium-acetát 10 ml metanollal és 0,5 ml ecetsavval készült oldatát, majd az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot HPLC-vel tisztítjuk. 24 mg (36%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 382,3 ($M+1$)⁺; MS 191,6 [$1/2 (M+2)^{2+}$].

2. példa

2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]-N-(4-dimetilamino-benzil)-3-fenilpropionamid [(2) képletű vegyület]

a) 3-Fenil-2-[3-(4-cianofenil)ureido]propionsav-etil-észter

6 g (27,37 mmol) 2-izocianáto-3-fenilpropionsav-etil-észter 50 ml DMF-fel készült oldatához 3 °C-on, 20 perc alatt 3,23 g (27,37 mmol) 4-aminobenzonitrilt adunk 30 ml DMF-ben oldva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 napon keresztül keverjük, majd részletekben további 2,86 g 2-izocianáto-3-fenilpropionsav-etil-észtert adunk hozzá. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk, 20 ml vízzel, kétszer 20 ml 1:1 arányú vizes KHSO₄/K₂SO₄ oldattal, és négyszer 90 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. 12,20 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

MS: 338,3 ($M+1$)⁺.

**b) 2-[3-(4-Karmamidoilfenil)ureido]-3-fenilpropionsav-
-etil-észter**

12,04 g 2. példa a) lépése szerinti vegyület 100 ml etanollal készült oldatát 5-15 °C-on gáz halmazállapotú, száraz hidrogén-kloriddal telítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk 48 órán keresztül, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékhoz 19 ml (57,1 mmol) telített, etanolos ammóniaoldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. Az elegyet leszűrjük, és az oldathoz 180 ml etil-acetátot adunk. A csapadékot leszűrjük. 7,5 g (67%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 355,2 (M+1)⁺.

**c) 2-{3-[4-(terc-Butoxikarbonilamino-terc-butoxikarbo-
nilimino-metil)fenil]ureido}-3-fenilpropionsav-etil-
-észter**

7,5 g (19,19 mmol) 2. példa b) lépése szerinti vegyület, 4,84 g (57,56 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát és 8,37 g (38,37 mmol) di(terc-butil)-dikarbonát elegyét 100 ml etanolban 40 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A szervetlen sókat leszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 150 ml etil-acetátban oldjuk, 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. 8,91 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

**d) 2-{3-[4-(terc-Butoxikarbonilamino-terc-butoxikarbo-
nilimino-metil)fenil]ureido}-3-fenilpropionsav-nát-
riumsó**

8,91 g 2. példa c) lépése szerinti vegyület 70 ml etanollal készült oldatához 0,84 g (21,11 mmol) nátrium-hidroxidot

adunk 15 ml vízben oldva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk 7 órán keresztül, majd az oldatot 40 ml-re koncentráljuk, lehűtjük, és a csapadékot leszűrjük, és kétszer 15 ml etil-acetáttal és 20 ml éterrel mossuk. 4,16 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 527,3 (M+1)⁺.

e) 2-[3-[4-Karbamimidoilfenil)ureido]-N-(4-dimetilaminobenzil)-3-fenilpropionamid

0,40 g (0,73 mmol) 2. példa d) lépése szerinti vegyület, 0,16 g (0,73 mmol) 4-dimetilaminobenzil-amin—di(hidroklorid) só és 0,10 g (0,73 mmol) HOBt 15 ml DMF-fel készült oldatához 0 °C-on 0,17 g (0,8 mmol) DCC-t adunk. A reakcióelegyet 3-10 °C-on 1 órán keresztül, és szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 40 ml etil-acetátban oldjuk, kétszer 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és kétszer 5 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a 0,48 g maradékot 1,12 ml (14,6 mmol) TFA-val és 0,17 g vízzel szobahőmérsékleten, 24 órán keresztül keverjük. 20 ml etil-acetát és 20 ml n-pentán hozzáadása után az elegyet lehűtjük, és a csapadékot leszűrjük. 138 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 147 °C.

MS: 459,3 (M+1)⁺; 230,1 [1/2 (M+2)²⁺].

3. példa

2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]-N-(3,4-diklórbenzil)-acetamid [(3) képletű vegyület]

a) 2-[3-(4-Cianofenil)ureido]ecetsav-etil-észter

24,5 ml (0,212 mmol) etoxikarbonilmetil-izocianát 100 ml DMF-fel készült oldatához 0 °C-on, 30 perc alatt hozzáadjuk 25 g (0,212 mol) 4-aminobenzonitril 100 ml DMF-fel készült oldatát. A reakcióelegyet 7 napon keresztül tovább keverjük, és szabályos időközökben 18,5 ml (0,156 mmol) további etoxikarbonilmetil-izocianátot adunk hozzá. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetát/dietil-éter eleggyel keverjük. Az elegyet szűrjük. 39,12 g (74%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 140-144 °C. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

b) 2-[3-(4-Etoxikarbonimidoilfenil)ureido]ecetsav-etil-észter

22,73 g (0,0919 mol) 3. példa a) lépése szerinti vegyület 500 ml etanollal készült, kevert elegyén 0 °C-on vízmentes hidrogén-klorid gázt vezetünk át. A reakcióelegyet 2 napon keresztül keverve a szilárd anyag feloldódik. További 2 napon keresztüli keverés után szilárd anyag csapódik ki. A szilárd anyagot leszűrjük. 36,99 g (96%) cím szerinti vegyületet kapunk (olvadáspontja 140 °C), amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

c) 2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]ecetsav-etil-észter

18,80 g (0,057 mol) 3. példa b) lépése szerinti vegyület 300 ml etanollal készült szuszpenziójához 150 ml (0,145 mol) etanos ammóniaoldatot adunk. 30 óra elteltével a csapadékot le-

szűrjük, és kevés etanollal mossuk. A maradékot éterrel elkeverjük, és szűrjük. 12,33 g (82%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 265,1 (M+1)⁺.

d) 2-{3-[4-(terc-Butoxikarbonilamino-imino-metil)fenil]-ureido}ecetsav-etil-észter

42 g (0,14 mol) 3. példa c) lépése szerinti vegyület és 35,19 g (0,42 mol) nátrium-hidrogén-karbonát 1,4 l etanollal készült szuszpenziójához fokozatosan 70,2 g (0,32 mol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk, miközben a szuszpenziót keverjük, és 50 °C-on melegítjük. 2 nap elteltével az elegyet leszűrjük, és az oldatot 100 ml végtérfogatra bepároljuk. A csapadékot 0 °C-on szűrjük, és a maradékot dietil-éterrel mossuk. A maradékot etanolból kristályosítva 18,28 g (36%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 107-110 °C.

MS: 365,3 (M+1)⁺.

e) 2-{3-[4-(terc-Butoxikarbonilamino-imino-metil)fenil]-ureido}ecetsav-nátriumsó

2,0 g (5,49 mmol) 3. példa d) lépése szerinti vegyület 50 ml etanollal készült szuszpenziójához 0,22 g (5,49 mmol) nátrium-hidroxidot adunk 1 ml vízben oldva. A reakcióelegyet 20 °C-on 20 órán keresztül keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot fagyasztva szárítjuk. 1,98 g (99%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 337,2 (M+1)⁺.

f) 2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]-N-(3,4-diklórbenzil)acetamid

0,22 ml 3,4-diklórbenzil-amin, 0,6 g (1,67 mmol) 3. példa e) lépése szerinti vegyület és 0,23 g (1,67 mmol) HOBt 30 ml DMF-fel készült oldatához 0 °C-on 0,38 g (1,84 mmol) DCC-t adunk. Az oldatot 3-10 °C-on 1 órán keresztül, és szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk, kétszer 15 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és kétszer 40 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A maradékot 2,57 ml TFA-ban és 0,38 ml vízben oldjuk, és szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. 20 ml diklórmétán és 40 ml dietil-éter hozzáadása után a csapadékot leszűrjük. 0,59 g (69%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 221-214 °C.

MS: 394,1 (M+1)⁺.

4. példa

2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]-N-(4-dimetilaminobenzil)acetamid [(4) képletű vegyület]

0,42 g (2,79 mmol) 4-dimetilaminobenzil-amin, 1 g (2,79 mmol) 3. példa e) lépése szerinti vegyület és 0,38 g (2,79 mmol) HOBt 50 ml DMF-fel készült oldatához 0 °C-on 0,63 g (3,07 mmol) DCC-t adunk. A pH-t 0,46 ml NEM hozzáadásával 6-ra állítjuk be. Az oldatot 3-10 °C-on 1 órán keresztül, és szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 110 ml etil-

-acetátban oldjuk, kétszer 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és háromszor 80 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A maradékot 0,76 ml TFA-ban és 0,12 ml vízben oldjuk, és szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot víz/aceton elegyből kristályosítjuk. 0,28 g (48%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 209-214 °C.

MS: 369,2 (M+1)⁺; MS: 185,0 [1/2 (M+2)²⁺].

5. példa

N-Benzhidril-2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]acetamid [(5) képletű vegyület]

0,1 g (0,3 mmol) 3. példa e) lépése szerinti vegyület 5 ml DMF-fel készült oldatához 0,051 g (0,3 mmol) benzhidril-amint, 0,064 g (0,6 mmol) NEM-t, és 0,092 g (0,3 mmol) TOTU-t adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 5 ml 90%-os vizes TFA-ban oldjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk, a maradékot HPLC-vel tisztítjuk, és fagyasztva szárítjuk. 0,057 g (37%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 402,3 (M+1)⁺.

A fenti példákkal analóg módon eljárva állítjuk elő az alábbi példák vegyületeit is, amelyeket 2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]-N-(R^a-szubsztituált)acetamidoknak nevezhetünk [például azt az (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R^a

jelentése 3-klórbenzil-csoport, 2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]-N-(3-klórbenzil)acetamidnak nevezzük].

(Ia) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ^a jelentése	MS
6.	3-klórbenzil	360,2 (M+1) ⁺
7.	(S)-1-(1-naftil)etil	390,2 (M+1) ⁺
8.	4-klórbenzil	360,2 (M+1) ⁺
9.	1-[4-(2,4-diklórfenoxi)fenil]etil	500,2 (M) ⁺
10.	2-hidroxi-2-feniletíl	356,2 (M-1) ⁺
11.	2-aminoetil	279,1 (M+1) ⁺
12.	4-aminobenzil	441,4 (M+1) ⁺
13.	4-karbamimidoilbenzil	368,6 (M+1) ⁺ 185,3 (M+2) ²⁺
14.	3,3-difenilpropil	430,3 (M+1) ⁺
15.	1,2-difeniletíl	416,2 (M+1) ⁺
16.	3,5-difluorbenzil	362,1 (M+1) ⁺
17.	2-klór-4-fluorbenzil	378,1 (M+1) ⁺
18.	(S)-1-feniletíl	340,2 (M+1) ⁺
19.	(R)-1-feniletíl	340,2 (M+1) ⁺
20.	2-(4-fenoxifenil)etil	432,2 (M+1) ⁺
21.	(S)-1-(4-metilfenil)etil	354,2 (M+1) ⁺
22.	4-hidroxi-3-metoxibenzil	372,2 (M+1) ⁺
23.	3-(3-brómfenilszulfonilamino)propil	513,1 (M+1) ⁺
24.	1-(3-brómfenilszulfonil)piperidin-4-il	539,2 (M+1) ⁺
25.	1-(3-hidroxikarbonilmetoxifenil)--1-fenilmetil	476,1 (M+1) ⁺

26.	4-amino-9H-fluoren-9-il	414,1 (M+1) ⁺
27.	1-(4-klórfenil)-1-fenilmetil	436,16 (M+1) ⁺
28.	(S)-1-(4-brómfenil)etil	418,09 (M+1) ⁺
29.	(S)-1-(4-nitrofenil)etil	385,16 (M+1) ⁺
30.	(S)-1-(2-naftil)etil	398,18 (M+1) ⁺
31.	1-(1,4-benzodioxán-5-il)etil	398,18 (M+1) ⁺
32.	(S)-1-(3-brómfenil)etil	418,09 (M+1) ⁺
33.	(S)-1-(4-klórfenil)etil	374,14 (M+1) ⁺
34.	(S)-1-(3-metoxifenil)etil	370,19 (M+1) ⁺
35.	1-(4-metilszulfonilfenil)etil	418,16 (M+1) ⁺
36.	1-[4-(4-metoxifenoxi)fenil)etil	462,3 (M+1) ⁺
37.	1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil)etil	477,3 (M+1) ⁺
38.	1-(4-fenoxifenil)etil	432,3 (M+1) ⁺
39.	1-(3,4-diklórfenil)propil	422,2 (M) ⁺
40.	1-(4-piridil)metil	327,1 (M+1) ⁺ 164,0 (M+2) ²⁺
41.	1-fenil-1-(4-piridil)metil	403,19 (M+1) ⁺
42.	1-metil-1-feniletil	354,19 (M+1) ⁺
43.	1-ciano-1-(4-fluorfenil)metil	369,15 (M+1) ⁺
44.	(S)-indán-1-il	352,18 (M+1) ⁺
45.	(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il	366,19 (M+1) ⁺

46. példa

2-[1-Benziloxi-3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]-N-[(S)-1-(4-metilfenil)etil]acetamid [(6) képletű vegyület]

a) 2-Benziloxiaminoecetsav-(terc-butil)-észter

5 g (31,3 mmol) O-benzilhidroxilamin—hidroklorid 20 ml vízmentes DMF-fel készült oldatához 4,7 ml (1 ekvivalens)

(terc-butil)-2-brómacetátot és 4,5 g (1 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, és kis részletekben 1 M sósav-oldattal, nátrium-karbonát-oldattal és sóoldattal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert eltávolítva szárazra pároljuk. 5,86 g (79%) cím szerinti vegyületet kapunk megfelelő tisztaságú olaj formájában.

MS: 182,1 (M+1-terc-butil)⁺.

b) 2-(1-Benziloxi-3-(4-cianofenil)ureido]ecetsav-(terc-butil)-észter

2,5 g (10,5 mmol) 46. példa a) lépése szerinti vegyület 20 ml vízmentes THF-fel készült oldatához 1,5 g (1 ekvivalens) 4-cianofenilizocianátot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet a 40. példa a) lépésében leírtak szerint feldolgozva 4,0 g (99%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 326,1 (M+1-terc-butil)⁺.

c) 2-[1-Benziloxi-3-(4-cianofenil)ureido]ecetsav

2 g (5,2 mmol) 46. példa b) lépése szerinti vegyületet 15 ml TFA-val kezelünk. 1 óra elteltével (LC-MS kontroll) a TFA-at ledesztilláljuk, és a maradékot toluóllal együtt bepároljuk. 1,57 g (92%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 326,1 (M+1)⁺.

d) (S)-2-[1-Benziloxi-3-(4-cianofenil)ureido]-N-[1-(4-metilfenil)etil]acetamid

1,56 g (4,83 mmol) 46. példa c) lépése szerinti vegyület, 10 ml DMF és 20 ml THF elegyéhez 0,68 g (5 mmol) (S)-1-(4-me-

tilfenil)etil-amint, 0,83 ml (1 ekvivalens) DIEA-t és 1,6 g (1 ekvivalens) TOTU-t adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, és a 46. példa a) lépésében leírtak szerint extraháljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk. 1,3 g (61%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 443,2 (M+1)⁺.

e) 2-[1-Benziloxi-3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]-N-(S)-[1-(4-metilfenil)etil]acetamid

1,5 g (3,39 mmol) 46. példa d) lépése szerinti vegyületet 25 ml metanolban oldunk. Az oldaton 0 °C-on száraz hidrogén-klorid gáz buborékoltatunk át keverés közben, 4 órán keresztül, majd az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán keresztül tovább keverjük. Az imino-észter képződés lejátszódását LC-MS-sel ellenőrizzük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 20 ml vízmentes metanolban oldjuk. 2,6 g (34 mmol) ammónium-acetátot adunk hozzá, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 40 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékhoz kis mennyiségű vizet adunk. A terméket szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. 1,02 g (50%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 460,20 (M+1)⁺.

47. példa

2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)-1-hidroxiureido]-N-[(S)-1-(4-metilfenil)etil]acetamid [(7) képletű vegyület]

104 mg (0,2 mmol) 46. példa szerinti vegyületet 143 mg ammónium-formiáttal és 30 mg 10% Pd/C katalizátorral 10 ml metanolban, szobahőmérsékleten hidrogénezünk. 16 óra eltelté-

vel (LC-MS kontroll) az elegyet szűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. A formiát nyomait nagyvákuumban, magasabb hőmérsékleten eltávolítjuk. 47 mg (57%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 370,10 (M+1)⁺.

48. példa

Imino-(4-{3-[(S)-1-(4-metilfenil)etilkarbamoil)metil]-ureido}fenil)metil]karbaminsav-4-metoxifenil-észter [(8) képletű vegyület]

310 mg (0,9 mmol) 21. példa szerinti vegyület és 20 ml 1,2-dimetoxietán elegyéhez 0,34 g (1,8 mmol) DIEA-t és 0,344 g (1,8 mmol) 4-metoxifenil-klórformiátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot HPLC-vel tisztítjuk. 63 mg (17%) cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 504,2 (M+1)⁺.

49. példa

Piperidin-4-karbonsav-[4-(1-{2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]acetilamino}etil)fenil]-amid [(9) képletű vegyület]

a) 2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]ecetsav

24,48 g (0,0926 mol) 2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]-ecetsav-etil-észter [3c) példa szerinti vegyület] 100 ml etanollal és 3,705 g (0,0926 mol) nátrium-hidroxidot tartalmazó 5 ml vízzel készült oldatát szobahőmérsékleten 22 órán keresztül keverjük. A csapadékot leszűrjük, és etanollal mossuk. 24,78 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MS: 258,2 (M)⁺.

b) 4-(4-Acetilfenilkarbamoil)piperidin-1-karbonsav-(terc-butyl)-észter

1,69 g (7,4 mmol) piperidin-1,4-dikarbonsav-1-(terc-butyl)-észter 20 ml DMF-fel készült oldatához 1 g (7,4 mmol) 1-(4-aminofenil)etanont, 0,852 g (7,4 mmol) NEM-et és 2,427 g (7,4 mmol) TOTU-t adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk, majd 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml 1 M sósavoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szűrjük. Az oldószert eltávolítva 1,344 g (52%) cím szerinti vegyületet kapunk.

c) 4-[4-(1-Aminoetil)fenilkarbamoil]piperidin-1-karbonsav-(terc-butyl)-észter

1,344 g (3,88 mmol) 49. példa b) lépése szerinti vegyület és 5,619 g (72,9 mmol) ammónium-acetát 70 ml metanollal készült oldatát 7,3 ml (7,29 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-cianobórhidrid oldattal keverjük 7 napon keresztül. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot 25 ml dietil-éterrel és 50 ml vízzel keverjük. A pH-t tömény sósavval 3-4-re állítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist pH >11 értékre állítjuk KOH hozzáadásával, és etil-acetáttal extraháljuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítva 1,083 g (80%) cím szerinti vegyületet kapunk.

d) Piperidin-4-karbonsav-[4-(1-{2-[3-(4-karbamimidoil-fenil)ureido]acetilamino}etil)fenil]-amid

0,05 g (0,212 mmol) 49. példa a) lépése szerinti vegyület 5 ml DMF-fel készült oldatához 0,059 g (0,17 mmol) 49. példa c)

lépése szerinti vegyületet, 0,024 g (0,212 mmol) NEM-et és 0,065 g (0,212 mmol) TOTU-t adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 0,5 ml TFA-ban oldjuk. 12 óra elteltével az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot HPLC-vel tisztítjuk, és fagyaszttva szárítjuk. 59 mg (60%) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 274,7 (M)²⁺.

A 49. példával analóg módon eljárva állítjuk elő az (Ib) általános képletű vegyületeket is, amelyeket 2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]-N-{1-[(R^b-szubsztituált)fenil]etil}acetamidoknak nevezhetjük [például az olyan (Ib) általános képletű vegyület neve, amelyben R^b jelentése 4-(3-metilbenzoilamino)-csoport, 2-[3-(4-karbamimidoilfenil)ureido]N-{1-[4-(3-metilbenzoilamino)fenil]etil}acetamid].

(Ib) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ^b jelentése	MS
50.	4-(3-metilbenzoilamino)	473,4 (M+1) ⁺
51.	4-(piridin-3-karbonilamino)	460,2 (M+1) ⁺
52.	4-(3-fenoxibenzoilamino)	551,2 (M+1) ⁺
53.	4-(3-metoxikarbonilbenzoilamino)	517,4 (M+1) ⁺
54.	4-(4-aminobutirilamino)	440,2 (M+1) ⁺
55.	3-(fenilmetánszulfonilamino)	509,39 (M+1) ⁺
56.	3-(2-acetilamino-4-metil-[1,3]tiazol-5-szulfonilamino)	573,37 (M+1) ⁺
57.	3-(propán-2-szulfonilamino)	461,27 (M+1) ⁺
58.	4-(3-metoxikarbonilfenilkarbamoil)	517,41 (M+1) ⁺
59.	4-(3-fenoxifenilkarbamoil)	551,45 (M+1) ⁺

Az 1-5. példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő az alábbi (Ia) általános képletű vegyületeket is. Az (Ia) általános képletű vegyületeket 2-[3-(4-karbamimidoilaminofenil)ureido]-N-(R^a-szubsztituált)acetamidoknak nevezhetjük.

Példa száma	R ^a jelentése	MS
60.	1-(2,4-bisz-trifluormetilfenil)etil	476,3 (M+1) ⁺
61.	1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)etil	411,3 (M+1) ⁺
62.	1-[4-(3-klórbenziloxi)fenil]etil	480,1 (M+1) ⁺
63.	1-[4-(3-metoxibenziloxi)fenil]etil	476,2 (M+1) ⁺
64.	1-(4-benziloxi-3-metoxikarbonilfenil)-etil	504,2 (M+1) ⁺
65.	1-(4-acetilamino-3-brómfenil)etil	475,2 (M+1) ⁺
66.	1-(4-ureidofenil)etil	398,3 (M+1) ⁺
67.	1-[4-(morfolin-4-il)fenil]etil	425,4 (M+1) ⁺

68. példa

2-[3-(4-Karbamimidoil-3-klórfenil)ureido]-N-[1-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-6-il)etil]acetamid [(10) képletű vegyület]

MS: 432,2 (M+1)⁺.

69. példa

N-[(S)-1-(3-Brómfenil)etil]-2-[3-(4-karbamimidoil-3-fluorfenil)ureido]acetamid [(11) képletű vegyület]

MS: 436,0 (M+1)⁺.

70. példa

(S)-4-[(S)-1-(3-Brómfenil)etil]karbamoil]-4-[3-(4-karbamimidofenil)ureido]vajsav [(12) képletű vegyület]

MS: 492,05 (M+1)⁺.

71. példa

(S)-2-[3-(4-Karbamimidoilfenil)ureido]pentándisav-5-amid-1-[(S)-1-(3-brómfenil)etil]-amid [(13) képletű vegyület]

MS: 491,5 (M+1)⁺.

72. példa

N-[(S)-1-(3-Brómfenil)etil]-2-[3-(4-karbamimidofenil)ureido]-2-fenilacetamid [(14) képletű vegyület]

MS: 496,06 (M+1)⁺.

Farmakológiai vizsgálatok

Az (I) általános képletű vegyületek VIIa faktort, vagy egyéb enzimeket, például Xa faktort, trombint, plazmint vagy tripszint gátló képességét az (I) általános képletű vegyületek azon koncentrációjának meghatározásával fejezhetjük ki, amely az enzimaktivitást 50%-kal gátolja, azaz az IC₅₀ értékkel, amely a Ki inhibitorállandóval van kapcsolatban. A kromogén vizsgálatokban tisztított enzimeket alkalmazunk. Az inhibitor azon koncentrációját, amely 50%-kal csökkenti a szubsztrát hidrolízisének sebességét, lineáris regresszióval határozzuk meg, a hidrolízis relatív sebességét (az inhibitor nélküli kontrollhoz viszonyítva) az (I) általános képletű vegyület koncentrációja logaritmusának függvényében ábrázolva. A Ki inhibitorállandó kiszámításához az IC₅₀ értéket a szubsztráttal való kompetícióra korrigáltuk a

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{szubsztrát koncentráció} / K_m)\}$$

egyenlet alkalmazásával, ahol K_m jelenti a Michaelis-Menten állandót [Chen és Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099-3108 (1973); I. H. Segal, *Enzyme Kinetics* (1975), John Wiley & Sons, 100-125, New York].

a) VIIa faktor vizsgálata

Az egyes vegyületek VIIa faktor/szöveti faktor aktivitást gátló aktivitását (amelyet a $K_i(\text{FVIIa})$ inhibítorállandóval fejezünk ki) kromogén vizsgálat alkalmazásával határoztuk meg lényegében J. A. Ostrem és munkatársai módszere szerint [J. A. Ostrem et al., *Biochemistry* **37**, 1053-1059 (1998)]. A kinetikai vizsgálatokat 25 °C-on végeztük fél-területű mikrotitráló lemezekben (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts), kinetikus lemezleolvasó (Molecular Devices Spectramax 250) alkalmazásával. Egy tipikus vizsgálati elegy 25 µl humán VIIa faktort és TF-et (5 nM, illetve 10 nM végkoncentráció) tartalmaz 40 µl inhibítor hígítással, amelyet 10% DMSO/TBS-PEG pufferrel (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl_2 ; 0,05% PEG 8000, pH 8,15) készítettünk. 15 perces előinkubációs periódus után a vizsgálatot 35 µl S-2288 kromogén szubsztrát (D-Ile-Pro-Arg-pNa, Pharmacia Hepar Inc., 500 µM végkoncentráció) hozzáadásával indítottuk el.

Az alábbi vizsgálati eredményeket [$K_i(\text{FVIIa})$ inhibítorállandók] kaptuk.

Vegyület (példa száma)	Ki (FVIIa) (μ M)	Vegyület (példa száma)	Ki (FVIIa) (μ M)
1. példa	14,9	2. példa	20,9
3. példa	0,97	4. példa	1,94
5. példa	0,73	6. példa	2,17
9. példa	0,48	15. példa	6,30
18. példa	0,43	19. példa	20,2
21. példa	0,13	30. példa	0,026
36. példa	0,083	37. példa	0,086
40. példa	7,89	41. példa	0,84
42. példa	7,62	43. példa	8,47
44. példa	1,50	45. példa	1,41
49. példa	0,013	51. példa	0,050
52. példa	0,012	54. példa	0,047
60. példa	0,027	61. példa	0,023
64. példa	0,033	68. példa	3,94
69. példa	0,116	70. példa	0,539

Az alábbi vizsgálatok alkalmazhatók arra, hogy meghatározzuk az (I) általános képletű vegyületek egyéb koagulációs enzimeket vagy szerin proteázokat gátló hatását, tehát a vegyületek specificitását.

b) Xa faktor vizsgálata

Az Xa faktor aktivitás gátlásának meghatározására ebben a vizsgálatban TBS-PEG puffert [50 mM Tris-Cl (pH 7,8), 200 mM NaCl, 0,05 vegyes% PEG-8000, 0,02 vegyes% NaN₃] alkalmazunk. Az IC₅₀ értéket úgy határozzuk meg, hogy Costar fél-területű mikrotitráló lemez megfelelő rezervoárjaiba bemérünk 25

μ l humán Xa faktort (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) TBS-PEG-ben; 40 μ l 10 térfogat% DMSO-t tartalmazó TBS-PEG-et (inhibítor nélküli kontroll) vagy a vizsgálandó vegyület megfelelő koncentrációit tartalmazó 10 térfogat% DMSO/TBS-PEG-gel készült hígításokat; és S-2765 szubsztrátot [N(α)-benziloxikarbonil-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio] TBS-PEG-ben.

A vizsgálatot úgy végezzük, hogy az (I) általános képletű vegyületet plusz enzimet 10 percen keresztül előinkubáljuk. Ezután a vizsgálatot a szubsztrát hozzáadásával indítjuk el, amellyel 100 μ l végtérfogatot állítunk be. A kromogén szubsztrát hidrolízisének kezdeti sebességét 405 nm-en az abszorpció változásával mértük Bio-tek Instruments kinetikus lemezleolvasó (Ceres UV900HDi) alkalmazásával, 25 °C-on, a reakciósebesség - idő görbe lineáris részében (rendszerint 1,5 perc a szubsztrát hozzáadása után). Az enzimkoncentráció 0,5 nM és a szubsztrátkoncentráció 140 μ mol.

c) Trombin vizsgálat

A vizsgálatot TBS-PEG puffer alkalmazásával végezzük. Az IC₅₀ értéket a Xa faktor vizsgálatára leírtak szerint határozzuk meg, azzal az eltéréssel, hogy szubsztrátként S-2366-ot (L-PyroGlu-L-Pro-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi) és enzimeként humán trombint (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) alkalmazunk. Az enzim koncentrációja 175 μ M.

d) Plazmin vizsgálat

A vizsgálatot TBS-PEG puffer alkalmazásával végezzük. Az IC₅₀ értéket a Xa faktor vizsgálatára leírtak szerint határozzuk meg.

zuk meg, azzal az eltéréssel, hogy szubsztrátként S-2251-et (D-Val-L-Leu-L-Lys-p-nitroanilid; Kabi) és enzimként humán plazmint (Kabi) alkalmazunk. Az enzim koncentrációja 5 nM és szubsztrát koncentrációja 300 μ M.

e) Tripszin vizsgálat

A vizsgálatot 10 mM CaCl_2 -t tartalmazó TBS-PEG pufferrel végezzük. Az IC_{50} értéket a Xa faktor vizsgálatára leírtak szerint határozzuk meg, azzal az eltéréssel, hogy szubsztrátként BAPNA-t (benzoyl-L-Arg-p-nitroanilid; Sigma Chemical Co.; St. Louis, Missouri) és enzimként szarvasmarha hasnyálmirigy tripszint (XIII. típusú, TPCK-kezelt; Sigma) alkalmazunk. Az enzim koncentrációja 50 nM és a szubsztrát koncentrációja 300 μ M.

A trombózis arteriovéna sönt modellje patkányban

A találmány szerinti vegyületek trombózisellenes hatékonyságát patkány extrakorporális arteriovéna (AV) sönttel határozhatjuk meg. Az AV söntkör áll egy 20 cm hosszú polietilén (PE) 60 csőből, amely a jobb nyaki artériába van illesztve, egy 6 cm hosszúságú PE 160 csőből, amely egy 6,5 cm hosszúságú, selyemmel bevont gyapotfonalat tartalmaz (5 cm van kitéve a véráramnak), és egy másik, 20 cm-es PE 60 csőből, ami a kört a bal nyaki vénában zárja. A teljes kört normál sóoldattal töltjük fel a beillesztés előtt.

A tesztvegyületet folyamatos infúzió formájában adagoljuk a farokvénába, fecskendőszivattyút és pillangókatétet alkalmazva. A vegyületet 30 percen keresztül adagoljuk, majd a söntöt nyitjuk, és a vért 15 percen keresztül hagyjuk áramolni (összesen 45 perc infúzió). A 15 perces periódus végén a söntöt

elszorítjuk, és a fonalat óvatosan kivesszük, és lemérjük analitikai mérlegen. A trombusképződés százalékos gátlását a kontroll patkányok, vagyis sóoldattal infundált patkányok esetén kapott trombus tömegéhez viszonyítva számítjuk ki.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület - a képletben

- m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- A jelentése halogénatom;
- X jelentése kénatom vagy oxigénatom;
- R¹ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, (1-12 szénatomos)alkoxikarbonil-, (6-14 szénatomos)aryl-(1-4 szénatomos)alkoxikarbonil- vagy (6-14 szénatomos)ariloxikarbonil-csoport, ahol az egyes arilcsoportok vagy szubsztituátlanok, vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, halogénatom és 1-12 szénatomos alkoxics csoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel vannak szubsztituálva;
- R² jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aryl-(1-4 szénatomos)alkil-, R²⁰-(1-12 szénatomos)alkil-, R²⁰-(6-14 szénatomos)aryl- vagy R²⁰-(6-14 szénatomos)aryl-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol R²⁰ jelentése hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, (1-12 szénatomos)alkoxikarbonil- vagy (6-14 szénatomos)aryl-(1-4 szénatomos)alkoxikarbonil-csoport;
- R³ jelentése hidrogénatom, ciano-, hidroxil- vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aryl-(1-4 szénatomos)alkil-, Het vagy

Het-(1-4 szénatomos)alkil-csoport, ahol az alkil-, aril- és Het csoportok vagy szubsztituátlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkil-aminokarbonil-csoport, ahol az alkil-, aril- és Het csoportok vagy szubsztituátlanok, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal vannak szubsztituálva; vagy

R^4 és R^5 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen, 3-8 tagú gyűrűt alkotnak, amely karbociklusos gyűrű, vagy nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű-heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű lehet, és amely egy vagy kettő telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrűrendszerrel vagy nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű-heteroatomot és összesen, 5-10 gyűrűatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűrendszerrel lehet kondenzálva, ahol az így kapott $R^4(R^5)C$ csoport vagy szubsztituátlan, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} csoporttal van szubsztituálva;

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi- vagy (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-csoport;

R¹⁰ jelentése halogénatom, 1-12 szénatomos alkil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos)alkoxi-(2-4 szénatomos)alkoxi-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos ariloxi-, Het-oxi-, Het-(1-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos aril-, Het, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, trifluormetoxi-, trifluormetil-, oxo-, hidroxil-, amino-, (1-12 szénatomos)alkilkarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (6-14 szénatomos)arilkarbonilamino-, Het-karbonilamino-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, Het-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (1-8 szénatomos)alkilkarbonil-, (6-14 szénatomos)arilkarbonil-, (1-8 szénatomos)alkilaminokarbonil-, (6-14 szénatomos)arilaminokarbonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, Het-aminokarbonil-, Het-(1-4 szénatomos)alkilaminokarbonil-, aminokarbonil-, (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil-, ciano-, nitro-, amidino-, acetimino-, tri[(1-4 szénatomos)alkil]ammónio-, 1-8 szénatomos alkilamino-, di[(1-8 szénatomos)alkil]amino-, hidroxikarbonilmetoxi-, 1-8 szénatomos alkilszulfonil-, 6-14 szénatomos arilszulfonil-, 1-8 szénatomos alkilaminoszulfonil-, 6-14 szénatomos arilaminoszulfonil-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, Het-aminoszulfonil-, Het-(1-4 szénatomos)alkilaminoszulfonil-, 1-8 szénatomos alkilszulfonilamino-, 6-14 szénatomos arilszulfonilamino-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)al-

kilszulfonilamino-, Het-szulfonilamino- vagy Het-(1-4 szénatomos)alkilszulfonilamino-csoport, ahol az R^{10} jelentésére megadott (1-12 szénatomos)alkilkarbonilaminocsoport vagy szubsztituálatlan, vagy az alkilcsoportban amino-, hidroxil- és 1-4 szénatomos alkoxics csoport közül választott szubsztituenssel van szubsztituálva, és ahol az R^{10} jelentésére megadott 1-12 szénatomos alkil- és 1-8 szénatomos alkoxics csoport vagy szubsztituálatlan, vagy (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil- és aminokarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva; ahol az R^{10} csoportban lévő arilcsoportok és Het-csoportok vagy szubsztituálatlanok, vagy halogénatom, nitro-, oxo-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos)alkoxi-(2-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos ariloxi-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkoxi-, Het-oxi-, Het-(1-4 szénatomos)alkoxi-, 6-14 szénatomos aril-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkil-, Het-, Het-(1-4 szénatomos)alkil-, trifluor-metil-, ciano-, trifluormetoxi-, 1-8 szénatomos alkilszulfonil-, (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, amino-, 1-8 szénatomos alkilamino-, di[(1-8 szénatomos)alkil]amino-, (1-8 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (6-14 szénatomos)aril-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino-, (6-14 szénatomos)arilkarbonilamino-, Het-karbonilamino-, Het-(1-4 szénatomos)alkilkarbonilamino- és (1-8 szénatomos)al-

kilkarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel vannak szubsztituálva; ahol az R^{10} csoportban lévő aril- vagy Het-csoport 1-8 szénatomos alkil- és 1-8 szénatomos alkoxics csoport szubsztituense vagy szubsztituálatlan, vagy (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil- és aminokarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva;

azzal a megkötéssel, hogy ha az R^{10} szubsztituens egy alkilcsoport-hoz kapcsolódik, akkor nem jelenthet (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil-, aminokarbonil-, (1-8 szénatomos)alkilaminokarbonil- vagy 1-8 szénatomos alkilaminoszulfonilcsoportot, és ha az R^{10} szubsztituens egy alkilcsoport-hoz kapcsolódik, nem jelenthet 1-8 szénatomos alkilcsoportot, amely (1-8 szénatomos)alkoxikarbonil-, hidroxikarbonil- és aminokarbonilcsoport közül választott egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van szubsztituálva; és

Het jelentése telített vagy telítetlen monociklusos vagy biciklusos, 3-10 tagú heterociklusos gyűrűrendszer, amely nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő gyűrű heteroatomot tartalmaz -

összes sztereoizomer formája és a fenti formák tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan tolerálható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben X jelentése oxigénatom, összes sztereoizomer formája és a fenti formák tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan tolerálható sói.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy (1-4 szénatomos)alkoxikarbonilcsoport, összes sztereoizomer formája és a fenti formák tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan tolerálható sói.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R^2 jelentése hidrogénatom, összes sztereoizomer formája és a fenti formák tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan tolerálható sói.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R^6 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, összes sztereoizomer formája és a fenti formák tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan tolerálható sói.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben n értéke 0, R^3 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése metil-, etil- vagy fenilcsoport, amely fenilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy egy vagy több azonos vagy eltérő R^{10} szubsztituenssel van szubsztituálva, összes sztereoizomer formája és a fenti formák tetszőleges arányú elegyei, valamint fiziológiásan tolerálható sói.

7. Eljárás az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II), (III) és egy (IV) általános képletű vegyületet egymással összekapcsolunk a (II) és (III) általános képletű vegyületben lévő G^1 és G^2 csoportok között egy (tio)karbamid-híd, és a (II)

általános képletű vegyületben lévő COZ csoport és a (IV) általános képletű vegyületben lévő NH₂ csoport között egy amidkötés kialakításával, a fenti képletekben G² jelentése izo(tio)cianáto-, (1-6 szénatomos)alkoxikarbonilamino-, triklórmetilkarbonilamino- vagy azolil-N-(tio)karbonilamino-csoport, ahol a fenti csoportok tartalmazzák az R⁶ csoportot, és G¹ jelentése NH₂, vagy G¹ jelentése izo(tio)cianáto-, (1-6 szénatomos)-alkoxikarbonilamino-, triklórmetilkarbonilamino- vagy azolil-N-(tio)karbonilamino-csoport és G² jelentése NHR⁶ és Z jelentése a (III) általános képletben hidroxilcsoport vagy nukleofilen szubsztituálható kilépő csoport, R⁰ jelentése a (II) általános képletben R¹NH--C(=NH)- csoport, vagy ennek védett formája vagy prekuzora, és m, n, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése az 1-6. igénypontokban megadott, ahol a funkciós csoportok védett formában vagy prekuzor csoport formában is lehetnek.

8. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak fiziológiásan tolerálható sóját, és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy fiziológiásan tolerálható sója, VIIa faktor inhibítorként történő alkalmazásra.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy fiziológiásan tolerálható sója, véralvadás vagy gyulladásos válasz gátlására vagy csökkentésére,

vagy kardiovaszkuláris rendellenességek, tromboembóliás betegségek vagy resztenózisok kezelésére történő alkalmazásra.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



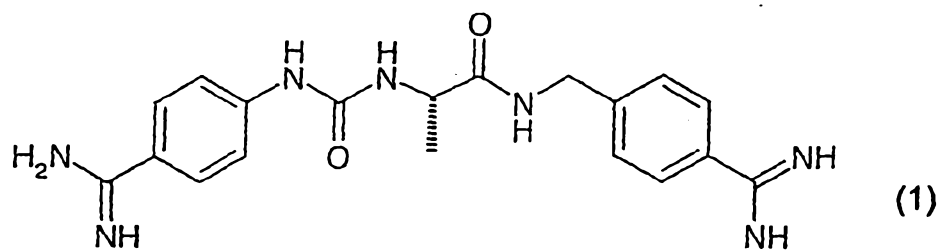
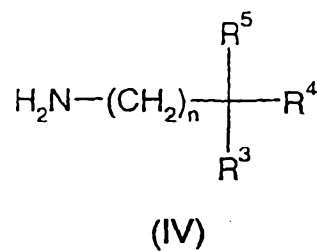
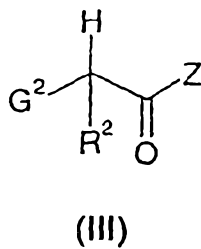
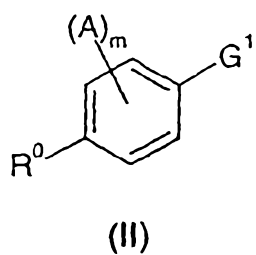
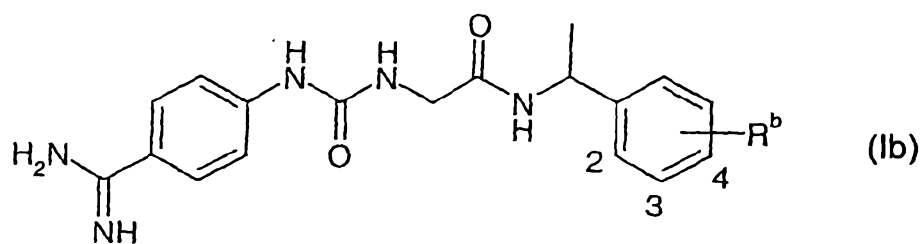
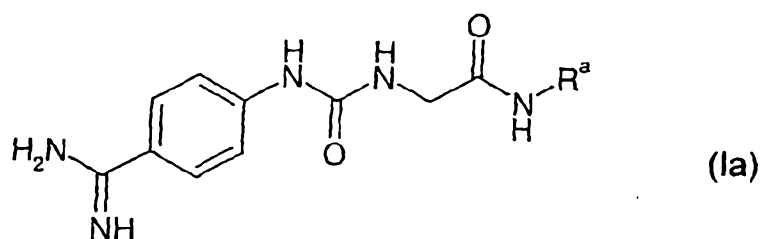
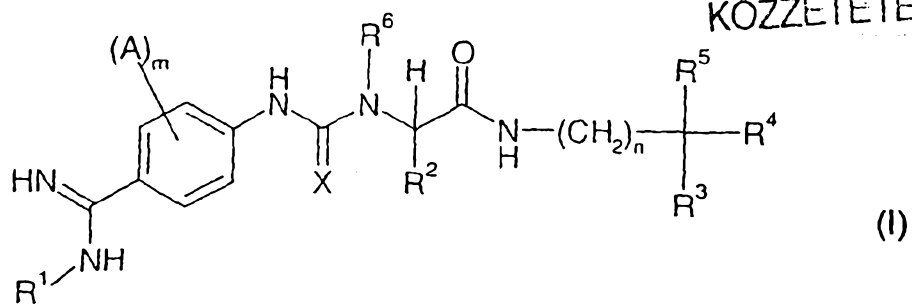
dr. Kiss Ildikó
szabadalmi ügyvivő

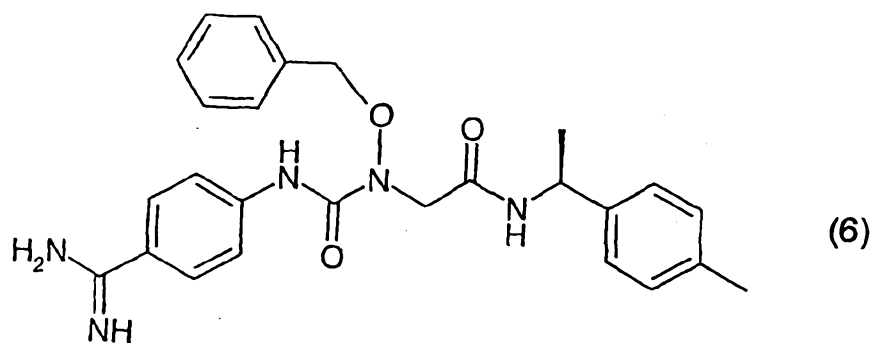
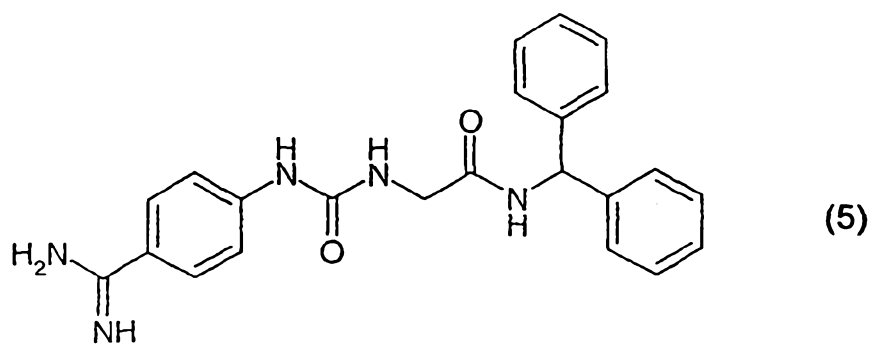
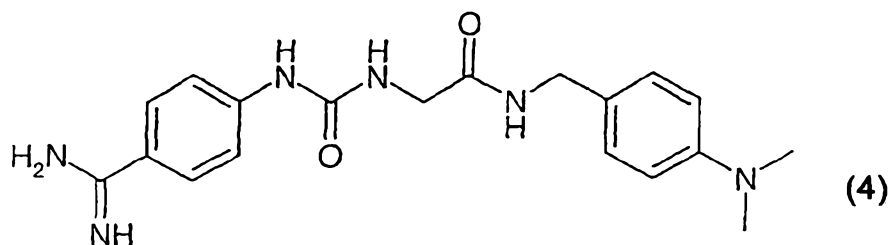
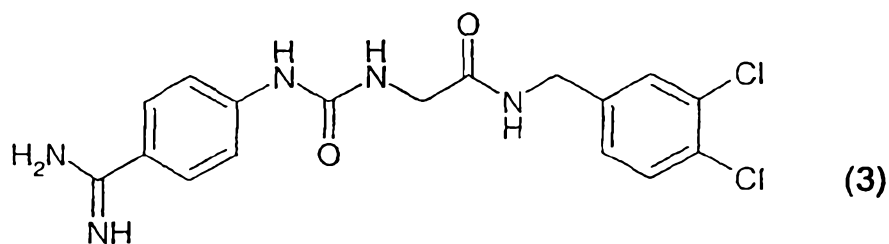
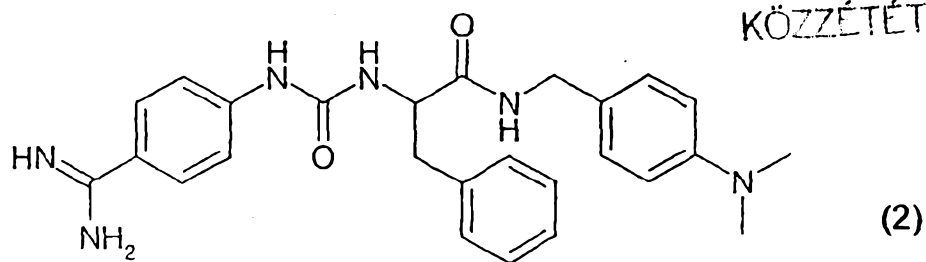
Aktaszámunk: 97580-9449 SI

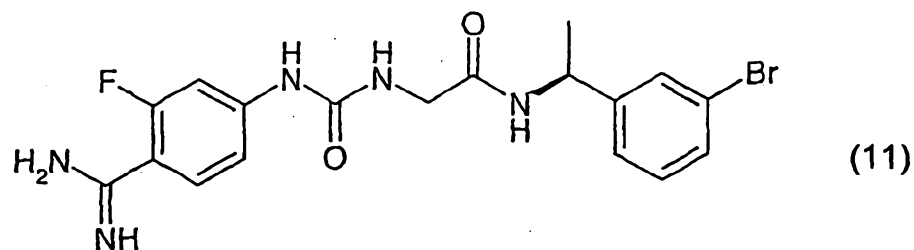
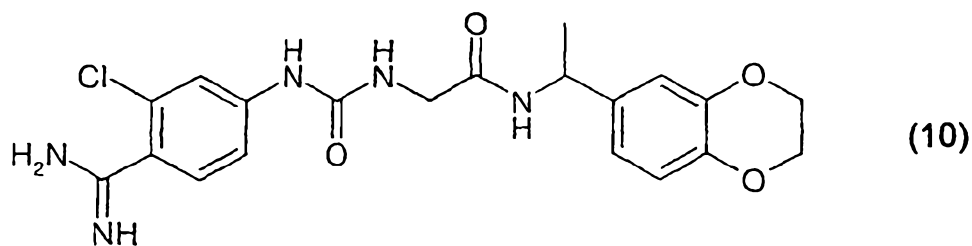
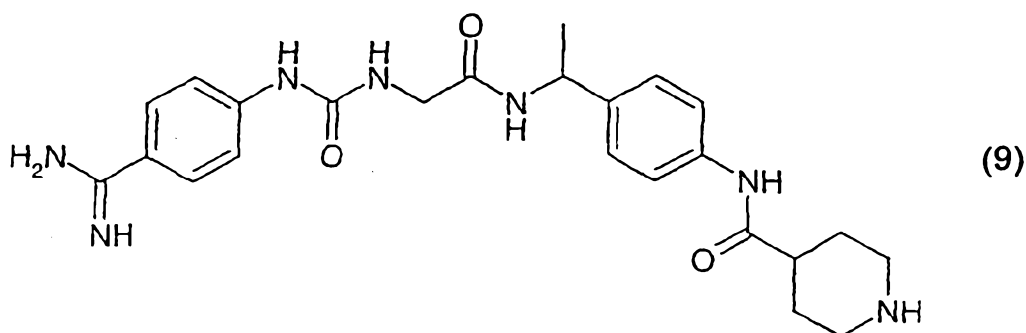
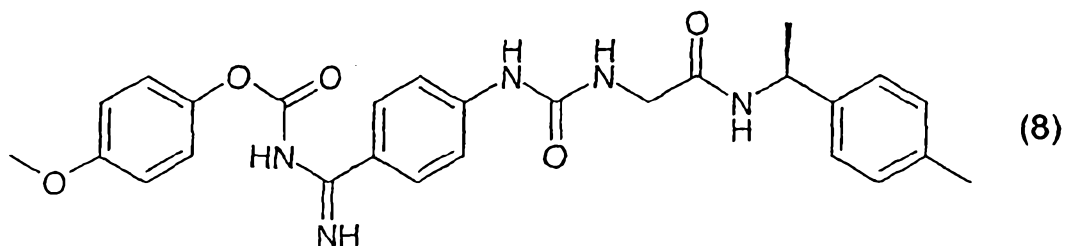
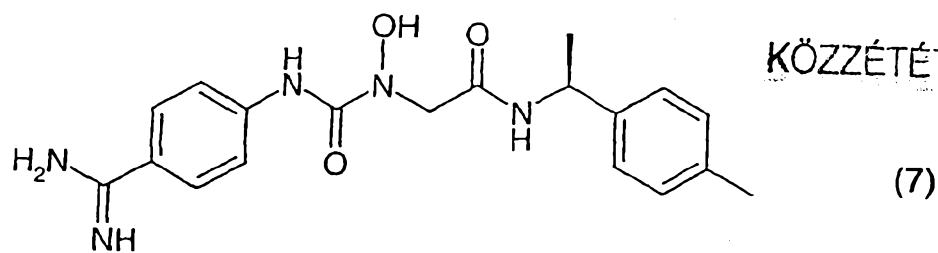
5 lap rajz.

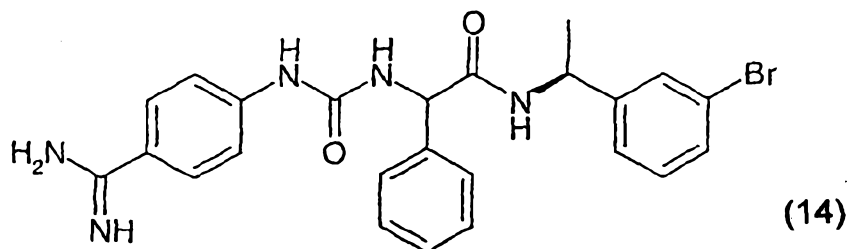
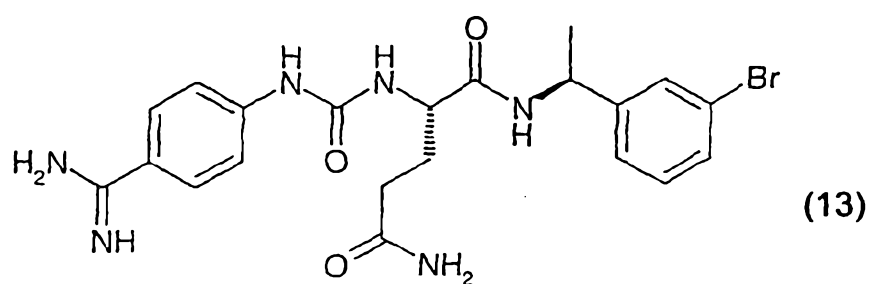
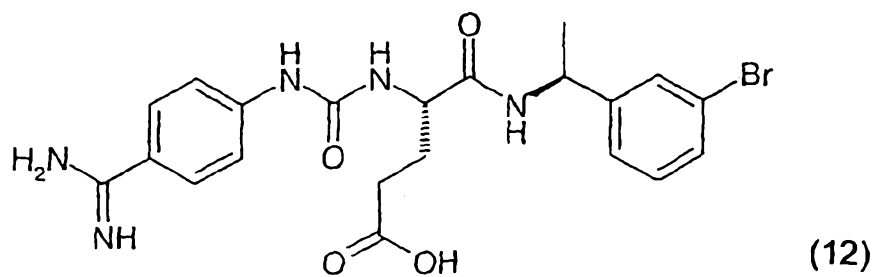


Dr. BÓROS ISTVÁN









1. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Véralvadási kaszkád

