

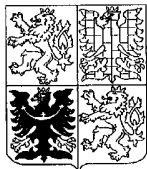
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2000 -3473**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/079002**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**  
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/06224**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/48870**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 211/68**

**C 07 D 211/26**

**C 07 D 211/28**

**C 07 D 211/32**

**A 61 K 31/445**

**A 61 K 31/47**

**A 61 P 7/02**

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.,  
Collegeville, PA, US;

(72) Původce:

Klein Scott I., Norristown, PA, US;  
Guertin Kevin R., Little Falls, NJ, US;

(74) Zástupce:

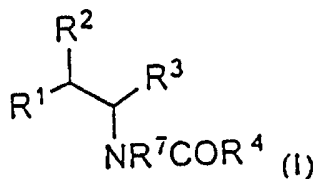
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Piperidinylové a N-amidinopiperidinylové  
deriváty a farmaceutický prostředek, který je  
obsahuje**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin vzorce I, které jsou užitečné pro inhibici aktivity faktoru Xa, dále se týká prostředků, obsahujících sloučeniny vzorce I, způsobu jejich přípravy, a jejich použití, jako je inhibice tvorby trombinu nebo léčba pacientů trpících nebo ohrožených chorobným stavem spojeným s fyziologicky škodlivým nadměrným množstvím trombinu.





2000-3443

Piperidinylové a N-amidinopiperidinylové deriváty a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

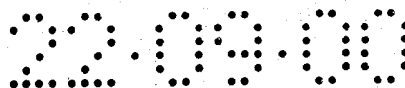
#### Oblast techniky

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné pro inhibici aktivity faktoru Xa a rovněž vykazují užitečnou farmakologickou aktivitu. Tyto sloučeniny jsou proto součástí farmaceutických prostředků a používají se při léčbě pacientů, trpících určitými poruchami. Přesněji řečeno, tyto sloučeniny jsou inhibitory faktoru Xa. Předložený vynález se týká sloučenin vzorce I, jejich meziproduktů, prostředků obsahujících sloučeniny vzorce I, a jejich použití, včetně inhibice faktoru Xa a léčby pacientů, trpících nebo ohrožených fyziologickými stavy, které je možno zlepšit podáváním farmaceuticky přijatelného množství tohoto inhibitoru faktoru Xa.

Faktor Xa je předposledním enzymem v koagulační kaskádě. Volný faktor Xa i faktor Xa vázaný v protrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, kalcium a fosfolipid) jsou inhibovány sloučeninami vzorce I. Inhibice faktoru Xa je způsobena přímou tvorbou komplexu mezi inhibitorem a enzymem a není proto závislá na plasmovém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice faktoru Xa se dosáhne podáním sloučenin buď orálně, kontinuální intravenózní infuzí, jednorázovým intravenózním podáním, nebo jakoukoliv jinou parenterální cestou, která zabrání faktorem Xa vyvolané tvorbě trombinu z protrombinu.

#### Současný stav techniky

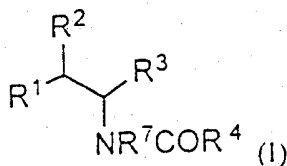
Antikoagulační terapie je indikována při léčbě a profylaxi různých trombotických stavů žilního i arteriálního systému. V arteriálním systému je abnormální tvorba trombů primárně spojena s koronárními, mozkovými a periferními arteriemi. Onemocnění, spojená s trombotickou okluzí těchto arterií, v podstatě zahrnují akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní



srdeční anginu, tromboembolii, akutní ucpání cév vyvolané trombolytickou terapií a perkutánní transluminární koronární angioplastikou (PTCA), přechodné ischemické záchvaty, mrtvici, občasnou klaudikaci a bypass pomocí štěpu koronárních (CABG) nebo periferních arterií. Chronická antikoagulační terapie může být rovněž prospěšná při prevenci zúžení cév (restenózy), které se často vyskytuje po PTCA a CABG, a při udržování průchodnosti cév u pacientů při dlouhodobé dialýze. Co se týče žilního systému, patologická tvorba trombů se objevuje u žil dolních končetin po chirurgickém zákroku v oblasti břicha, kolena a boku (trombóza hlubokých žil, DVT). DVT znamená pro pacienta vyšší riziko pulmonární tromboembolie. Systemická, roztroušená intravaskulární koagulopatie (DIC) se obvykle vyskytuje v obou cévních systémech během septického šoku, při určitých virových onemocněních a při rakovině. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, což vede k tvorbě životu nebezpečných sraženin v mikrovaskulatuře několika orgánových systémů. Výše uvedené indikace zahrnují některé z možných klinických situací, vyžadujících antikoagulační léčbu. Odborník v oboru si je dobře vědom okolností, vyžadujících buď akutní nebo chronickou profylaktickou antikoagulační terapii.

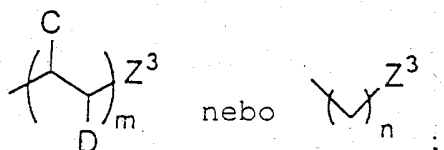
#### Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin vzorce I, které jsou užitečné pro inhibici aktivity faktoru Xa tím, že se tyto sloučeniny spojí s materiálem, obsahujícím faktor Xa, přičemž obecný vzorec těchto sloučenin je I



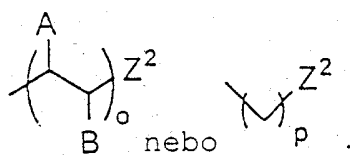
kde

$R^1$  je skupina vzorce



$R^2$  je atom vodíku, skupina  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ , skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ , skupina  $-\text{CONR}^5\text{R}^5$ , skupina  $-\text{CH}_2\text{OR}^6$  nebo skupina  $-\text{CH}_2\text{SR}^6$ ;

$R^3$  je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina,  $Z^1$ -alkylová skupina nebo skupina vzorce



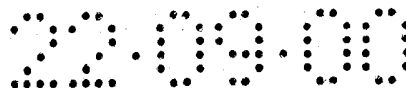
$R^4$  je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroaralkylová skupina, popřípadě substituovaná aralkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroaralkenylová skupina, popřípadě substituovaná aralkinylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroaralkinylová skupina;

$R^5$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

$R^6$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina,  $Z^2$ -(nižší alkylová skupina), nižší acylová skupina, aroylová skupina nebo heteroaroylová skupina;

$R^7$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

A a B jsou atomy vodíku nebo spolu tvoří vazbu;



C a D jsou atomy vodíku nebo spolu tvoří vazbu;

Z<sup>1</sup> je skupina R<sup>6</sup>O-, nebo skupina R<sup>6</sup>S-, nebo skupina Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N-;

Z<sup>2</sup> je popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, a popřípadě substituovaná heterocyklylenylová skupina;

Z<sup>3</sup> je substituovaná arylová skupina, substituovaná cykloalkylová skupina, substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylenylová skupina, substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylenylová skupina, kde přinejmenším jeden ze substituentů na kruhu obsahuje alespoň jeden bázecký atom dusíku, nebo alespoň jeden atom dusíku je součástí cyklického systému v heteroarylovém, heterocyklylovém nebo heterocyklylenylovém zbytku;

Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, acylová skupina nebo aroylová skupina; a

m a o jsou nezávisle na sobě 1 nebo 2;

n a p jsou nezávisle na sobě 0, 1 nebo 3;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich N-oxidů, jejich solvátů, jejich kyselinových bioizosterů, a jejich profarmak,

za podmínky, že Z<sup>3</sup> je jiná skupina než fenylová skupina, je-li

22.09.00

substituována zbytkem vzorce  $\begin{array}{c} R^8 \quad R^9 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ / \\ NHR^{10} \end{array}$  kde  $R^8$  a  $R^9$  jsou atomy vodíku nebo spolu tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , kde skupiny  $R^{10}$  a  $R^{11}$  jsou atomy vodíku.

Předložený vynález se rovněž týká prostředků, obsahujících sloučeniny vzorce I, způsobu jejich přípravy, jejich použití, jako je inhibice tvorby trombinu nebo při léčbě pacientů trpících nebo ohrožených chorobnými stavy, spojenými s fyziologicky škodlivým přebytečným množstvím trombinu.

#### Definice použitých termínů

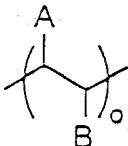
V přihlášce vynálezu jsou použity následující termíny, které (pokud není stanoveno jinak) mají následující význam:

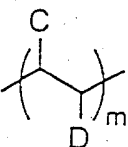
„Kyselinově bioizosterní“ znamená skupinu, která v důsledku chemické a fyzikální podobnosti s karboxylovou skupinou vykazuje zhruba podobné biologické vlastnosti jako karboxylová skupina (viz Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, str. 283, „Bioisosterism in Drug Design“; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, str. 576-579: „Application of Bioisosterism to New Drug Design“; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, str. 34-38: „Bioisosteric Replacement and Development of Lead Compounds in Drug Design“; Graham, Theochem, 1995, 343, str. 105-109: „Theoretical Studies Applied to Drug Design: ab initio Electronic Distributions in Bioisosteres“). Mezi příklady vhodných kyselinových bioizosterů patří: skupina  $-C(=O)-NHOH$ , skupina  $-C(=O)-CH_2OH$ , skupina  $-C(=O)-CH_2SH$ , skupina  $C(=O)-NH-CN$ , sulfoskupina, fosfonová skupina, alkylsulfonylkarbamoylová skupina, tetrazolylová skupina, arylsulfonylkarbamoylová skupina, heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina, N-methoxykarbamoylová skupina, 3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinylová skupina nebo heterocyklické

fenoly jako je 3-hydroxyisoxazolylová skupina a 3-hydroxy-1-methylpyrazolylová skupina.

„Acylaminová skupina“ je skupina acyl-NH-, ve které je acylová skupina, jak je na příslušném místě definována.

„Alkenylová skupina“ znamená skupinu alifatického uhlovodíku, obsahujícího dvojnou vazbu uhlík-uhlík, který může být rovný nebo rozvětvený, a který má přibližně 2 až přibližně 15 atomů uhlíku v řetězci. Preferované alkenylové skupiny mají přibližně 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci, přičemž přednost se dává přibližně 2 až 4 atomům uhlíku v řetězci. Rozvětvený řetězec znamená, že k lineárnímu alkenylovému řetězci je připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina. „Nižší alkenylová skupina“ znamená skupinu, mající přibližně 2 až přibližně 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být rovný nebo rozvětvený. Alkenylová skupina může být substituována jedním nebo více atomy halogenu, nebo cykloalkylovou skupinou. Jako příklady alkenylových skupin je možno uvést ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu, n-butenylovou skupinu, isobutenylovou skupinu, 3-methylbut-2-enylovou skupinu, n-pentenylovou skupinu, heptenylovou skupinu, oktenylovou skupinu, cyklohexylbutenylovou skupinu a decenylovou skupinu.

„Alkenylenová skupina“ znamená skupinu  , ve které A a B tvoří přímou vazbu a o je 1 nebo 2;

nebo skupinu  , ve které C a D tvoří přímou vazbu a m je 1 nebo 2.

„Alkoxylová skupina“ znamená skupinu alkyl-O-, ve které alkylová skupina je definována níže. Mezi příklady alkoxylových skupin patří methoxylová skupina, ethoxylová skupina, n-propoxylová skupina, isopropoxylová skupina, n-butoxylová skupina, a heptoxylová skupina.



„Alkoxyalkylová skupina“ znamená skupinu alkyl-O-alkyl-, ve které alkylové skupiny jsou na sobě nezávislé a jsou definovány níže. Mezi příklady alkoxyalkylových skupin patří methoxyethyllová skupina, ethoxymethyllová skupina, n-butoxymethyllová skupina a cyklopentylmethoxyethyllová skupina.

„Alkoxykarbonylová skupina“ znamená skupinu alkyl-O-CO-, kde alkylová skupina je definována níže. Mezi příklady alkoxykarbonylových skupin patří methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo terc-butyloxykarbonylová skupina.

„Alkylová skupina“ znamená skupinu alifatického uhlovodíku, který může být nerozvětvený nebo rozvětvený, a který obsahuje přibližně 1 až 20 atomů uhlíku v řetězci. Preferovaný počet je přibližně 1 až 12 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvený znamená, že k lineárnímu alkylovému řetězci je připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methyllová skupina, ethyllová skupina nebo propyllová skupina. „Nižší alkylová skupina“ znamená skupinu, mající přibližně 1 až přibližně 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být rovný nebo rozvětvený. Alkylová skupina může být substituována jedním nebo více „alkylovými substituenty“, které mohou být stejné nebo různé a zahrnují atom halogenu, cykloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, heteroaralkoxykarbonylovou skupinu nebo skupinu  $Y^1Y^2NCO-$ , kde  $Y^1$  a  $Y^2$  jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná aryllová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroalkylová skupina, nebo  $Y^1$  a  $Y^2$  spolu s atomem dusíku, přes který jsou spolu vázány, tvoří 4 až 7 členou heterocyklylovou skupinu. Mezi příklady alkylových skupin patří methyllová skupina, trifluormethyllová skupina, cyklopropylmethyllová skupina, cyklopentylmethyllová skupina, ethyllová skupina, n-propyllová skupina, isopropyllová skupina, n-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentyllová



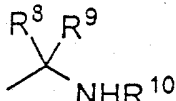
skupina, 3-pentylová skupina, karboxymethylová skupina, methoxykarbonylethylová skupina, benzyloxykarbonylmethylová skupina, nebo pyridylmethyloxykarbonylmethylová skupina.

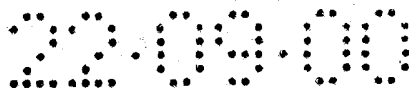
„Alkylsulfinylová skupina“ znamená skupinu alkyl-SO-, ve které alkylová skupina je definována výše. Preferované skupiny jsou takové, ve kterých alkylová skupina je nižší alkylová skupina.

„Alkylsulfonylová skupina“ znamená skupinu alkyl-SO<sub>2</sub>-, ve které alkylová skupina je definována výše. Preferované skupiny jsou takové, ve kterých alkylová skupina je nižší alkylová skupina.

„Alkylthioskupina“ znamená skupinu alkyl-S-, ve které alkylová skupina je definována výše. Mezi příklady alkylthioskupin patří methylthioskupina, ethylthioskupina, isopropylthioskupina, a heptylthioskupina.

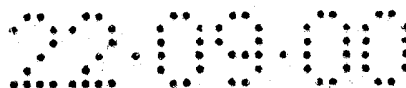
„Alkinylová skupina“ znamená skupinu alifatického uhlovodíku, který obsahuje trojnou vazbu uhlík-uhlík, který může být nerozvětvený nebo rozvětvený, a který může obsahovat přibližně 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Preferované alkinylové skupiny mají přibližně 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci, nejlépe přibližně 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci. Rozvětvený řetězec znamená, že k lineárnímu alkinylovému řetězci je připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina. „Nižší alkinylová skupina“ znamená skupinu, mající přibližně 2 až přibližně 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být rovný nebo rozvětvený. Alkinylová skupina může být substituována jedním nebo více atomy halogenu. Mezi příklady alkinylových skupin patří ethinylová skupina, propinylová skupina, n-butinylová skupina, 2-butinylová skupina, 3-methylbutinylová skupina, n-pentinylová skupina, heptinylová skupina, oktinylová skupina a decinylová skupina.

„Amidinová skupina“ či „amidin“ znamená skupinu vzorce 



ve které  $R^8$  a  $R^9$  společně tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , kde skupina  $R^{11}$  je zvolena z atomu vodíku, skupiny  $R^{12}O_2C-$ , skupiny  $R^{12}O-$ , skupiny  $HO-$ , skupiny  $R^{12}C(O)-$ , skupiny  $HCO-$ , kyanové skupiny, popřípadě substituované nižší alkylové skupiny, nitroskupiny, nebo skupiny  $Y^{1a}Y^{2a}N-$ ;  $R^{10}$  je zvoleno z atomu vodíku, skupiny  $HO-$ , popřípadě substituované nižší alkylové skupiny, popřípadě substituované aralkylové skupiny, popřípadě substituované heteroalkylové skupiny a skupiny  $R^{12}O_2C-$ ; přičemž  $R^{12}$  je nezávisle alkylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroaralkylová skupina; a  $Y^{1a}$  a  $Y^{2a}$  jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina. Preferované amidinové skupiny jsou takové, ve kterých  $R^8$  a  $R^9$  tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , kde  $R^{11}$  je zvoleno z atomu vodíku, skupiny  $HO-$ , skupiny  $R^{12}O-$ , nebo popřípadě substituované nižší alkylové skupiny, a  $R^{10}$  je definováno výše. Více preferované amidinové skupiny jsou ty, ve kterých  $R^8$  a  $R^9$  tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , a  $R^{10}$  a  $R^{11}$  jsou nezávisle na sobě atom vodíku, skupina  $HO-$  a skupina  $R^{12}O_2C-$ .

„Aminokyselina“ znamená aminokyselinu, zvolenou ze skupiny, obsahující přirozené i nepřirozené aminokyseliny, jak jsou zde definovány. Preferovány jsou aminokyseliny, které obsahují  $\alpha$ -aminoskupinu. Aminokyseliny mohou být neutrální, pozitivní nebo negativní, podle toho, jaké substituenty mají v postranním řetězci. „Neutrální aminokyselina“ znamená aminokyselinu, jejíž substituenty v postranním řetězci nenesou náboj. Mezi příklady neutrálních aminokyselin patří alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methionin, glycin, serin, threonin a cystein. „Pozitivní aminokyselina“ znamená aminokyselinu, jejíž substituenty v postranním řetězci nesou při fyziologickém pH kladný náboj. Mezi příklady pozitivních aminokyselin patří lysin, arginin a histidin. „Negativní aminokyselina“ znamená aminokyselinu, jejíž substituenty v postranním řetězci nesou při fyziologickém pH záporný náboj. Mezi příklady negativních aminokyselin patří kyselina asparagová a kyselina glutamová. Preferované aminokyseliny jsou

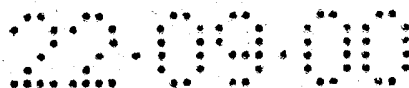


$\alpha$ -aminokyseliny. Více jsou preferovány  $\alpha$ -aminokyseliny, mající na  $\alpha$ -uhlíkovém atomu konfiguraci L. Mezi příklady přirozených aminokyselin patří isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methionin, glycin, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, histidin, kyselina asparagová a kyselina glutamová.

„Skupina, chránící aminy“ znamená snadno odstranitelnou skupinu, o níž je v oboru známo, že chrání aminovou skupinu proti nežádoucí reakci během syntetických pochodů, která může být selektivně odstraněna. Je známo mnoho takových skupin, chránících aminy; viz například publikaci T.H. Greene a P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), na kterou zde odkazujeme.

Preferované skupiny, chránící aminy, jsou acylové skupiny včetně formylové skupiny, acetylové skupiny, chloracetylové skupiny, trichloracetylové skupiny, o-nitrofenylacetylové skupiny, o-nitrofenoxyacetylové skupiny, trifluoracetylové skupiny, acetoacetylové skupiny, 4-chlorbutyrylové skupiny, isobutyrylové skupiny, o-nitrocinnamoylové skupiny, pikolinoylové skupiny, acylisothiokyanátové skupiny, aminokaproylové skupiny, benzoylové skupiny apod., a acyloxylové skupiny včetně methoxykarbonylové skupiny, 9-fluorenylmethoxykarbonylové skupiny, 2,2,2-trifluorethoxykarbonylové skupiny, 2-trimethylsilylethoxykarbonylové skupiny, vinyloxykarbonylové skupiny, allyloxykarbonylové skupiny, terc-butyloxykarbonylové skupiny (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxykarbonylové skupiny, benzyloxykarbonylové skupiny (CBZ), p-nitrobenzyloxykarbonylové skupiny, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylové skupiny apod.

„Acidolabilní skupina, chránící aminy“ znamená skupinu, chránící aminy, jak je definována výše, která je snadno odstranitelná působením kyseliny, zatímco je relativně stálá vůči jiným činidlům. Preferovanou acidolabilní skupinou, chránící aminy, je terc-butoxykarbonylová skupina (BOC).



„Skupina, chránící aminy, která je labilní vůči hydrogenaci“ znamená skupinu, chránící aminy, jak je definována výše, kterou je možno snadno odstranit hydrogenací, zatímco vůči jiným činidlům je relativně stálá. Preferovanou skupinou tohoto typu je benzyloxykarbonylová skupina (CBZ).

„Skupina, chránící kyseliny, která je labilní vůči hydrogenaci“ znamená skupinu, která chrání kyselé skupiny, jak jsou definovány výše, která je snadno odstranitelná hydrogenací, zatímco je relativně stálá vůči jiným činidlům. Preferovanou skupinou tohoto typu je benzylová skupina.

„Aralkoxykarbonylová skupina“ znamená skupinu aralkyl-O-CO-, ve které aralkylové skupiny jsou definovány níže. Příkladem aralkoxykarbonylové skupiny může být benzyloxykarbonylová skupina.

„Aralkylová skupina“ znamená skupinu aryl-alkyl-, ve které arylová skupina a alkylová skupina jsou na příslušných místech definovány. Preferované aralkylové skupiny obsahují nižší alkylové zbytky. Příkladem aralkylových skupin je benzylová skupina, 2-fenethyllová skupina a naftalenmethylová skupina.

„Aralkylaminová skupina“ znamená skupinu aryl-alkyl-NH-, ve které arylová skupina a alkylová skupina jsou definovány na příslušných místech.

„Aralkylthioskupina“ znamená skupinu aralkyl-S-, ve které aralkylová skupina je definována výše. Příkladem aralkylthioskupiny je benzylthioskupina.

„Aromatická skupina“ znamená arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, jak jsou definovány níže. Preferovanými aromatickými skupinami jsou fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná atomem halogenu a azaheteroarylová skupina.

„Aroylová skupina“ znamená skupinu aryl-CO-, ve které arylová skupina je definována níže. Příkladem aroylové skupiny je benzoylová skupina a 1- a 2-naftylová skupina.



„Aroylaminová skupina“ znamená skupinu aroyl-NH-, kde aroylová skupina je definována výše.

„Arylová skupina“ znamená aromatický monocyklický nebo multicyklický systém o přibližně 6 až 14 atomech uhlíku, s výhodou o přibližně 6 až 10 atomech uhlíku. Arylová skupina je popřípadě substituována jedním nebo více „substituentů na kruhu“, které mohou být stejné nebo různé, a které jsou definovány níže. Mezi reprezentativní arylové skupiny patří fenylová skupina, naftylová skupina, nebo substituovaná fenylová skupina, nebo substituovaná naftylová skupina.

„Aryldiazoskupina“ znamená skupinu aryl-azo-, kde arylová skupina a azoskupina jsou definovány na příslušných místech.

„Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina“ znamená kondenzovanou arylovou a cykloalkenylovou skupinu, které jsou na příslušných místech definovány. Preferovanými kondenzovanými arylcykloalkenylovými skupinami jsou takové skupiny, v nichž arylovou skupinou je fenylová skupina a cykloalkenylová skupina sestává z přibližně 5 až 6 atomů v kruhu. Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, jenž je toho schopen. Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, jak jsou definovány níže. Reprezentativními kondenzovanými arylcykloalkenylovými skupinami jsou 1,2-dihydronaftalen, inden apod.

„Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina“ znamená kondenzovanou arylovou a cykloalkylovou skupinu, jak jsou definovány výše. Preferované kondenzované arylcykloalkylové skupiny jsou takové, ve kterých je arylovou skupinou fenyl a cykloalkylová skupina se skládá z přibližně 5 až 6 atomů v kruhu. Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, jenž je toho schopen. Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, jak jsou definovány

22.09.00

níže. Reprezentativní kondenzovanou arylcykloalkylovou skupinou je 1,2,3,4-tetrahydronaftalen a podobné sloučeniny.

„Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina“ znamená kondenzovanou arylovou a heterocyklylovou skupinu, jak jsou definovány na příslušných místech. Preferované kondenzované arylheterocyklylové skupiny jsou takové, ve kterých je arylovou skupinou fenyl a heterocyklylová skupina se skládá z přibližně 5 až 6 atomů v kruhu. Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, jenž je toho schopen. Označení aza, oxa nebo thia jako předpona před heterocyklylovou částí kondenzované arylheterocyklylové skupiny definuje, že systém obsahuje přinejmenším atom dusíku, kyslíku nebo síry v kruhu. Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, jak jsou definovány níže. Atom dusíku v kondenzované arylheterocyklylové skupině může mít bázičkový charakter. Atom dusíku nebo atom síry v heterocyklylové části kondenzované arylheterocyklylové skupiny může být také popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Mezi reprezentativní kondenzované arylheterocyklylové skupiny patří 3H-indolinylová skupina, 1H-2-oxochinolylová skupina, 2H-1-oxoisoquinolylová skupina, 1,2-dihydrochinolinylová skupina, 3,4-dihydrochinolinylová skupina, 1,2-dihydroisoquinolinylová skupina, 3,4-dihydroisoquinolinylová skupina apod.

„Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina“ znamená kondenzovanou arylovou a heterocyklylovou skupinu, jak jsou definovány na příslušných místech. Preferované kondenzované arylheterocyklylové skupiny jsou takové, ve kterých je arylovou skupinou fenyl a heterocyklylová skupina se skládá z přibližně 5 až 6 atomů v kruhu. Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, jenž je toho schopen. Označení aza, oxa nebo thia jako předpona před heterocyklylovou částí kondenzované arylheterocyklylové skupiny

22.09.00

označuje, že systém obsahuje přinejmenším atom dusíku, kyslíku nebo síry v kruhu. Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, jak jsou definovány níže. Atom dusíku v kondenzované arylheterocyklylové skupině může mít bázičkový charakter. Atom dusíku nebo atom síry v heterocyklylové části kondenzované arylheterocyklylové skupiny může být také popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Mezi reprezentativní preferované kondenzované arylheterocyklylové skupiny patří indolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinová skupina, 1H-2,3-dihydroisoindol-2-ylová skupina, 2,3-dihydrobenz[f]isoindol-2-ylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]isochinolin-2-ylová skupina apod.

„Aryloxylová skupina“ znamená skupinu aryl-O-, kde arylová skupina je definována výše. Příkladem takových skupin je fenoxyllová skupina a 2-naftyloxylová skupina.

„Aryloxykarbonylová skupina“ znamená skupinu aryl-O-CO-, kde arylová skupina je definována výše. Mezi příklady aryloxykarbonylových skupin patří fenoxycarbonylová skupina a naftoxykarbonylová skupina.

„Arylsulfonylová skupina“ znamená skupinu aryl-SO<sub>2</sub>-, kde arylová skupina je definována výše.

„Arylsulfinylová skupina“ znamená skupinu aryl-SO-, kde arylová skupina je definována výše.

„Arylthioskupina“ znamená skupinu aryl-S-, kde arylová skupina je definována výše.

„Bázičkový atom dusíku“ znamená sp<sup>2</sup>- nebo sp<sup>3</sup>-hybridizovaný atom dusíku, mající volný elektronový pár, schopný protonace. Mezi příklady bázičkových atomů dusíku patří popřípadě substituovaná iminová skupina, popřípadě substituovaná aminová skupina a popřípadě substituovaná amidinová skupina.

22.09.00

„Karboxylová skupina“ znamená skupinu  $\text{HO(O)C-}$  (skupinu karboxylové kyseliny).

„Sloučeniny podle vynálezu“ a ekvivalentní výrazy zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou popsány výše, včetně profarmak, farmaceuticky přijatelných solí a solvátů, například hydrátů, všude kde to kontext dovoluje. Podobně zmínka o meziproduktech, ať již jsou samy předmětem patentu či nikoliv, zahrnuje jejich soli a solváty všude, kde to kontext dovoluje. Pro objasnění jsou v textu, když to kontext dovoluje, uvedeny speciální případy, ale ty jsou pouze ilustrativní a nevyklučují jiné příklady, kde to kontext dovoluje.

„Cykloalkylová skupina“ znamená nearomatický cyklický systém o jednom nebo více kruzích, který obsahuje přibližně 3 až 10 atomů uhlíku, s výhodou asi 5 až 10 atomů uhlíku. Preferovány jsou systémy s pětičlennými nebo šestičlennými kruhy. Cykloalkylová skupina je popřípadě substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, které mohou být stejné nebo různé, a které jsou definovány níže. Reprezentativními příklady monocyklických cykloalkylových skupin jsou cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina apod. Reprezentativními příklady vícekruhových cykloalkylových skupin jsou 1-dekalinová skupina, norbornylová skupina, adamant-(1-nebo 2-)-ylová skupina apod. Preferovanými substituenty na kruhu cykloalkylové skupiny jsou amidinová skupina nebo skupina  $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N-}$ , jak je definována níže.

„Cykloalkenylová skupina“ znamená nearomatický cyklický systém o jednom nebo více kruzích, který obsahuje přibližně 3 až 10 atomů uhlíku, s výhodou asi 5 až 10 atomů uhlíku, a který obsahuje přinejmenším jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Preferovány jsou systémy s pětičlennými nebo šestičlennými kruhy. Cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, které mohou být stejné nebo různé, a které jsou definovány níže. Reprezentativními příklady monocyklických cykloalkenylových skupin jsou cyklopentenylová

skupina, cyklohexenylová skupina, cykloheptenylová skupina apod. Reprezentativním příkladem vícekruhových cykloalkenylových skupin je norbornylenylová skupina. Preferovanými substituenty na krhu cykloalkenylové skupiny jsou amidinová skupina nebo skupina  $Y^1Y^2N-$ , jak je definována výše.

„Derivát“ znamená pro běžného chemika rutinním postupem chemicky modifikovanou sloučeninu, jako je ester nebo amid pro kyselinu, chránicí skupiny jako benzylová skupina pro alkoholickou nebo thiolovou skupinu, a terc-butoxykarbonylová skupina pro aminovou skupinu.

„Dialkylaminová skupina“ znamená (alkyl)(alkyl)aminovou skupinu, kde alkylové skupiny jsou na sobě nezávislé a jsou definovány výše.

„Diazoskupina“ znamená dvojnásobnou skupinu  $-N=N-$ .

„Účinné množství“ znamená množství sloučeniny nebo prostředku podle předloženého vynálezu, které vyvolá žádaný terapeutický účinek.

„Atom halogenu“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Preferovány jsou atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, nejvíce preferovány jsou atom fluoru nebo atom chloru.

„Heteroaralkenylová skupina“ znamená heteroaryl-alkenylovou skupinu, kde heteroarylová skupina a alkenylová skupina jsou definovány na příslušných místech. Preferované heteroaralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylový zbytek. Příklady heteroaralkenylových skupin mohou být 4-pyridylvinylová skupina, thienylethylenylová skupina, pyridylethylenylová skupina, imidazolylethylenylová skupina a pyrazinylethylenylová skupina.

„Heteroaralkylová skupina“ znamená heteroaryl-alkylovou skupinu, kde heteroarylová skupina a alkylová skupina jsou definovány na příslušných místech. Preferované heteroaralkylové skupiny obsahují nižší alkylový zbytek. Příkladem

22.09.00

heteroaralkylových skupin mohou být thienylmethylová skupina, pyridylmethylová skupina, imidazolylmethylová skupina a pyrazinylmethylová skupina.

„Heteroaralkinylová skupina“ znamená heteroaryl-alkinylovou skupinu, kde heteroarylová skupina a alkinylová skupina jsou definovány na příslušných místech. Preferované heteroaralkinylové skupiny obsahují nižší alkinylový zbytek. Příkladem heteroaralkinylové skupiny mohou být pyrid-3-ylacetylenylová skupina, chinolin-3-ylacetylenylová skupina a 4-pyridylethinylová skupina.

„Heteroaroylová skupina“ znamená skupinu heteroaryl-CO-, kde heteroarylová skupina je definována níže. Příkladem mohou být thiofenoylová skupina, nikotinoylová skupina, pyrrol-2-ylkarbonylová skupina, 1- a 2-naftoylová skupina a pyridinoylová skupina.

„Heteroarylová skupina“ znamená aromatický cyklický systém o jednom nebo více kruzích, mající přibližně 5 až 14 atomů uhlíku, s výhodou přibližně 5 až 10 atomů uhlíku, ve kterém jeden nebo více atomů v cyklickém systému je prvek jiný než uhlík, například atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry. Preferovaná velikost kruhů v cyklickém systému je 5 až 6 atomů v kruhu. „Heteroarylová skupina“ může být rovněž substituována jedním nebo více „substituenty na kruhu“, které jsou definovány níže, a které mohou být stejné nebo různé. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Atom dusíku v heteroarylové skupině může mít bázecký charakter. Atom dusíku v heteroarylové skupině může být též popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid. Reprezentativní heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny zahrnují pyrazinylovou skupinu, furanylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou

200900

skupinu, furazanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, imidazo[1,2-a]pyridinylovou skupinu, imidazo[2,1-b]thiazolylovou skupinu, benzofurazanylovou skupinu, indolylovou skupinu, azaindolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, thienopyrimidylovou skupinu, pyrrolopyridylovou skupinu, imidazopyridylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu, benzoazaindolovou skupinu, 1,2,4-triazinylovou skupinu apod. Preferované heteroarylové skupiny zahrnují pyrazinylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, a isothiazolylovou skupinu.

„Heteroarylalkenylová skupina“ znamená skupinu heteroaryl-alkenyl-, kde heteroarylová a alkenylová skupina jsou definovány výše. Preferované heteroarylalkenylové skupiny obsahují alkenylový zbytek o 2 až 12 atomech uhlíku. Příklady heteroarylalkenylových skupin zahrnují pyridylpentenylovou skupinu, pyridylhexenylovou skupinu a pyridylheptenylovou skupinu.

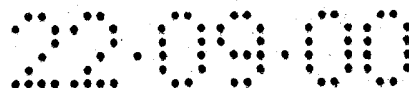
„Heteroarylalkinylová skupina“ znamená skupinu heteroaryl-alkinyl-, kde heteroarylová skupina a alkinylová skupina jsou definovány výše. Preferované heteroarylalkinylové skupiny obsahují alkinylový zbytek o 2 až 12 atomech uhlíku. Příklady heteroarylalkinylových skupin zahrnují 3-pyridylbut-2-inylovou skupinu a pyridylpropinylovou skupinu.

„Heteroaryldiazoskupina“ znamená skupinu heteroaryl-azo-, kde heteroarylová skupina a azoskupina jsou definovány výše.

„Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina“ znamená kondenzovanou heteroarylovou a cykloalkenylovou skupinu, jak jsou definovány výše. Preferované kondenzované

heteroarylcykloalkenylové skupiny jsou takové skupiny, ve kterých heteroarylová skupina je fenylová skupina a cykloalkenylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy. Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, který je schopen takové vazby. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty na kruhu, přičemž pojem „substituent na kruhu“ je definován níže. Atom dusíku v kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupině může mít bázecký charakter. Atom dusíku v heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny může být též popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid. Reprezentativní příklady kondenzovaných heteroarylcykloalkenylových skupin zahrnují 5,6-dihydrochinolylovou skupinu, 5,6-dihydroisochinolylovou skupinu, 5,6-dihydrochinoxalinylovou skupinu, 5,6-dihydrochinazolinyllovou skupinu, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolylovou skupinu, 4,5-dihydrobenzoxazolylovou skupinu apod.

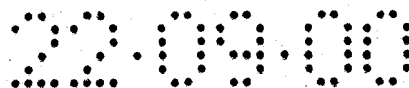
„Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina“ znamená kondenzovanou heteroarylovou a cykloalkenylovou skupinu, jak jsou definovány výše. Preferované kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny jsou takové skupiny, ve kterých heteroarylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy a cykloalkenylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy. Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, který je schopen takové vazby. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina může být popřípadě



substituována jedním nebo více substituenty na kruhu, přičemž pojem „substituent na kruhu“ je definován níže. Atom dusíku v kondenzované heteroarylcykloalkylové skupině může mít bázičský charakter. Atom dusíku v heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny může být též popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid. Reprezentativní příklady kondenzovaných heteroarylcykloalkylových skupin zahrnují

- 5,6,7,8-tetrahydrochinolinylovou skupinu,
- 5,6,7,8-tetrahydroisochinolylovou skupinu,
- 5,6,7,8-tetrahydrochinoxalinylovou skupinu,
- 5,6,7,8-tetrahydrochinazolylovou skupinu,
- 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylovou skupinu,
- 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolylovou skupinu,
- 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onylovou skupinu,
- 1,3-dihydroimidazol[4,5]pyridin-2-onylovou skupinu apod.

„Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina“ znamená kondenzovanou heteroarylovou a heterocyklylovou skupinu, jak jsou definovány výše. Preferované kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny jsou takové skupiny, ve kterých heteroarylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy a heterocyklylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy. Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, který je schopen takové vazby. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové nebo heterocyklylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty na kruhu, přičemž pojem „substituent na kruhu“ je definován níže. Atom dusíku v kondenzované heteroarylazaheterocyklylové skupině může mít bázičský charakter. Atom dusíku nebo atom síry v heteroarylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny může být též popřípadě oxidován na odpovídající oxid. Atom dusíku nebo



síry v heteroarylové nebo heterocyklylové části kondenzované heterocyklylové skupiny může být také popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupin zahrnují 7,8-dihydro[1,7]naftyridinylovou skupinu,

1,2-dihydro[2,7]naftyridinylovou skupinu,

6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridylovou skupinu,

1,2-dihydro-1,5-naftyridinylovou skupinu,

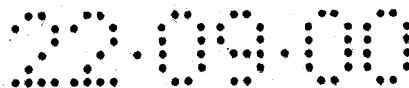
1,2-dihydro-1,6-naftyridinylovou skupinu,

1,2-dihydro-1,7-naftyridinylovou skupinu,

1,2-dihydro-1,8-naftyridinylovou skupinu,

1,2-dihydro-2,6-naftyridinylovou skupinu apod.

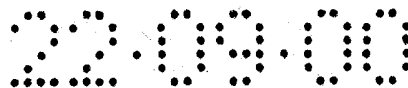
„Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina“ znamená kondenzovanou heteroarylovou a heterocyklylovou skupinu, jak jsou definovány výše. Preferované kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny jsou takové skupiny, ve kterých heteroarylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy a heterocyklylová skupina je tvořena asi 5 až 6 kruhovými atomy. Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina může být vázána přes kterýkoliv atom cyklického systému, který je schopen takové vazby. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové nebo heterocyklylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty na kruhu, přičemž pojem „substituent na kruhu“ je definován níže. Atom dusíku v kondenzované heteroarylheterocyklylové skupině může mít bázecký charakter. Atom dusíku nebo atom síry v heteroarylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny může být též popřípadě oxidován na odpovídající oxid. Atom dusíku nebo atom síry v heteroarylové nebo heterocyklylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny může být též popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid nebo S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní příklady kondenzovaných



heteroarylheterocyklylových skupin zahrnují následující skupiny:

2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]chinolin-2-ylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,7]naftyridin-2-ylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]naftyridin-2-ylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-ylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-ylovou skupinu,  
2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-ylovou skupinu,  
1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-ylovou skupinu,  
1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-ylovou skupinu,  
1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-ylovou skupinu,  
5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naftyridinylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naftyridylovou skupinu,  
2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridylovou skupinu,  
3,4-dihydro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenylovou skupinu,  
4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridylovou skupinu,  
6,7-dihydro[5,8]diazanaftalenylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftyridinylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridinylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naftyridinylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro[1,8]naftyridinylovou skupinu,  
1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naftyridinylovou skupinu, a podobně.

„Heterocyklenylová skupina“ znamená skupinu nearomatického cyklického uhlovodíku s jedním nebo více kruhy, mající přibližně 3 až 10 atomů uhlíku, s výhodou asi 5 až 10 atomů uhlíku, ve které jeden nebo více atomů uhlíku v kruhovém systému je (jsou) heteroatom(y) jiné(jiný) než atom(y) uhlíku, například atom(y) dusíku, kyslíku nebo síry, a která obsahuje přinejmenším jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo uhlík-dusík. Preferovaná velikost kruhů cyklického systému je pětičlenný nebo šestičlenný kruh. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem



heterocyklylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Heterocyklylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty na kruhu, přičemž pojem „substituent na kruhu“ je definován níže. Atom dusíku v heterocyklylové skupině může mít bázičkový charakter. Atom dusíku nebo atom síry v heterocyklylové skupině může být též popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní monocyklické heterocyklylové skupiny zahrnují 1,2,3,4-tetrahydropyridinylovou skupinu, 1,2-dihydropyridinylovou skupinu, 1,4-dihydropyridinylovou skupinu, 1,2,3,6-tetrahydropyridinylovou skupinu, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinylovou skupinu, 3,4-dihydro-2H-pyranylovou skupinu, 2-pyrrolinylovou skupinu, 3-pyrrolinylovou skupinu, 2-imidazolinylovou skupinu, 2-pyrazolinylovou skupinu, tetrahydrothiofenylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu apod. Mezi preferované substituenty na heterocyklylové skupině patří amidinová skupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxykarbonylalkylová skupina, karboxyalkylová skupina nebo skupina  $Y^1Y^2N$ - jak je definována níže.

„Heterocyklylová skupina“ znamená skupinu nearomatického nasyceného cyklického uhlovodíku s jedním nebo více kruhy, mající přibližně 3 až 10 atomů uhlíku, s výhodou asi 5 až 10 atomů uhlíku, ve které jeden nebo více atomů uhlíku v kruhovém systému je(jsou) heteroatom(y) jiný(jiné) než atom(y) uhlíku, například atom(y) dusíku, kyslíku nebo síry. Preferované velikosti kruhů v cyklickém systému jsou 5 až 6 atomů v kruhu. Předpony aza, oxa nebo thia před názvem heterocyklylové skupiny definují, že přinejmenším atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry je přítomen jako součást kruhu. Heterocyklylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty na kruhu, přičemž pojem „substituent na kruhu“ je definován níže. Atom dusíku v heterocyklylové skupině může mít bázičkový charakter. Atom dusíku nebo atom síry v heterocyklylové skupině

může být též popřípadě oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní monocyklické heterocyklylové skupiny jsou piperidylová skupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, thiomorfolinylová skupina, thiazolidinylová skupina, 1,3-dioxolanylová skupina, 1,4-dioxanylová skupina, tetrahydrofuranlylová skupina, tetrahydrothiofenylová skupina, tetrahydrothiopyranylová skupina apod. Preferované substituenty na heterocyklylové skupině zahrnují amidinovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu nebo skupinu  $Y^1Y^2N^-$  jak je definována níže.

„Hydrát“ znamená solvát, ve kterém molekula (molekuly) rozpouštědla je (jsou)  $H_2O$ .

„Hydroxyalkylová skupina“ znamená skupinu HO-alkyl-, přičemž alkylová skupina je definována výše. Preferované hydroxyalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Příklady hydroxyalkylových skupin zahrnují hydroxymethylovou skupinu a 2-hydroxyethylovou skupinu.

„Modulovat“ znamená schopnost sloučeniny buď přímo (vazbou k receptoru jako ligand) nebo nepřímo (jako prekurzor ligandu nebo jako induktor, vyvolávající produkci ligandu z prekurzoru) indukovat expresi genu(ů), udržovaného(ných) pod hormonální kontrolou, nebo reprimovat expresi genu(ů), který(é) je(jsou) pod touto kontrolou.

„N-oxid“ znamená skupinu struktury  $\begin{array}{c} O^- \\ | \\ =N^+- \end{array}$

„Pacient“ zahrnuje lidi i ostatní savce.

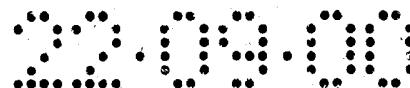
„Farmaceuticky přijatelný kation“ znamená takové kationty v solích, které jsou podle dobrého lékařského uvážení vhodné pro použití, aniž by při kontaktu s lidskými tkáněmi nebo s tkáněmi nižších zvířat byly nepřiměřeně toxické, nebo dráždivé, nebo by vyvolávaly alergickou reakci a podobně, a které mají rozumný poměr léčebné výhody k riziku. Farmaceuticky

22.09.00

přijatelné kationty jsou v oboru velmi dobře známy. Tak například S.M. Berge a spoluautoři podrobně popisují farmaceuticky přijatelné kationty v časopisu J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66; str. 1-19. Mezi reprezentativní farmaceuticky přijatelné kationty patří kationty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako sodíku, lithia, draslíku, vápníku, hořčíku apod., právě tak jako netoxické amoniové kationty, kvarterní amoniové kationty a kationty aminů, jako jsou (aniž by tento výčet byl omezující) kationty amonia, tetramethylamonia, tetraethylamonia, methylaminu, dimethylaminu, trimethylaminu, triethylaminu, ethylaminu apod.

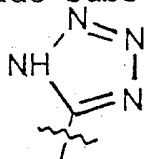
„Farmaceuticky přijatelný ester“ znamená ester, který se hydrolyzuje in vivo, a který se v lidském organismu rychle štěpí na matečnou sloučeninu nebo na její sůl. Mezi vhodné esterové skupiny patří například takové, které jsou odvozeny od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zvláště alkanových, alkenových, cykloalkanových a alkandiových kyselin. Preferované kyseliny jsou takové, ve kterých každý alkylový nebo alkenylový zbytek nemá více než 6 atomů uhlíku. Mezi příklady takových esterů patří mravenčany, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

„Farmaceuticky přijatelná profarmaka“ znamenají taková profarmaka sloučenin podle předloženého vynálezu, která podle rozumné lékařské úvahy jsou vhodná pro použití, aniž by při kontaktu s lidskými tkáněmi, nebo s tkáněmi nižších zvířat byla nepřiměřeně toxická nebo dráždivá, vyvolávala by alergickou reakci a podobně, která mají rozumný poměr léčebné výhody k riziku, a která jsou pro zamýšlené užití účinná, právě tak jako zwitteriontové formy sloučenin podle vynálezu, pokud jsou možné. Výraz „profarmakum“ znamená sloučeniny, které se rychle přeměňují in vivo na matečnou sloučeninu výše uvedeného vzorce, například hydrolyzou v krvi. Funkční skupiny, které se mohou rychle přeměnit metabolickým štěpením in vivo, tvoří třídu skupin, reaktivních vůči karboxylové skupině sloučenin podle vynálezu. Zahrnují (aniž by výčet byl omezující) takové skupiny

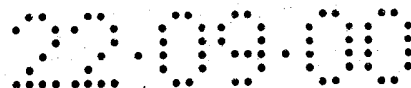


jako alkanoylové skupiny (jako acetylovou skupinu, propionyllovou skupinu, butyrylovou skupinu apod.), nesubstituované a substituované aroylové skupiny (jako benzoylovou skupinu a substituované benzoylové skupiny), alkoxykarbonylové skupiny (jako ethoxykarbonylovou skupinu), trialkylsilylové skupiny (jako trimethylsilylovou skupinu a triethylsilylovou skupinu), monoestery tvořené s dikarboxylovými kyselinami (jako s kyselinou jantarovou) apod. V důsledku snadného štěpení, kterému podléhají in vivo tyto metabolicky štěpitelné skupiny v sloučeninách podle vynálezu, sloučeniny s takovými skupinami působí jako profarmaka. Sloučeniny, obsahující metabolicky štěpitelné skupiny mají tu výhodu, že mohou mít lepší biologickou dostupnost ve srovnání s matečnou sloučeninou v důsledku vyšší rozpustnosti a/nebo rychlosti absorpce, způsobené přítomností metabolicky štěpitelné skupiny. Podrobnou diskusi profarmak je možno najít v následujících publikacích, na které zde odkazujeme: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder a spol. ed., Academic Press, 42, str. 309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen a H. Bundgaard, ed., kapitola 5: „Design and Applications of Prodrugs“, str. 113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, str. 1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, str. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya a spol., 32, str. 692, 1984; „Pro-drugs as Novel Delivery Systems“, T. Higuchi a V. Stella, sv. 14, A.C.S. Symposium Series; a „Bioreversible Carriers in Drug Design“, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

„Popřípadě substituovaná tetrazolylová skupina“ znamená skupinu vzorce



ve které atom vodíku může být substituován alkylovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou nebo karbalkoxylovou skupinou.



„Substituenty na kruhu“ znamenají substituenty vázané na aromatický nebo nearomatický cyklický systém, včetně atomu vodíku, alkylové skupiny, arylové skupiny, heteroarylové skupiny, aralkylové skupiny, heteroaralkylové skupiny, hydroxylové skupiny, hydroxyalkylové skupiny, alkoxylové skupiny, aryloxylové skupiny, aralkoxylové skupiny, acylové skupiny, aroylové skupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, kyanové skupiny, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, aryloxykarbonylové skupiny, aralkoxykarbonylové skupiny, alkylsulfonylové skupiny, arylsulfonylové skupiny, heteroarylsulfonylové skupiny, alkylsulfinylové skupiny, arylsulfinylové skupiny, heteroarylsulfinylové skupiny, alkylthioskupiny, arylthioskupiny, heteroarylthioskupiny, aralkylthioskupiny, heteroaralkylthioskupiny, cykloalkylové skupiny, cykloalkenylové skupiny, heterocyklylové skupiny, heterocyklenylové skupiny, aryldiazoskupiny, heteroaryldiazoskupiny, amidinové skupiny, skupin  $Y^1Y^2N-$ ,  $Y^1Y^2N$ -alkyl-,  $Y^1Y^2NCO-$  nebo  $Y^1Y^2NSO_2-$ , ve kterých  $Y^1$  a  $Y^2$  jsou nezávisle atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroaralkylová skupina; nebo skupin  $Y^1Y^2N-$ ,  $Y^1Y^2N$ -alkyl-, ve kterých jeden ze substituentů  $Y^1$  a  $Y^2$  může být acylová skupina nebo aroylová skupina jak jsou definovány výše; nebo skupin  $Y^1Y^2NCO-$  nebo  $Y^1Y^2NSO_2-$ , ve kterých substituenty  $Y^1$  a  $Y^2$  mohou také s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvořit čtyř- až sedmičlennou heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu. Když cyklický systém je nasycený nebo částečně nasycený, „substituenty na kruhu“ dále zahrnují skupinu methylenovou ( $H_2C=$ ), oxoskupinu ( $O=$ ) a thioxoskupinu ( $S=$ ). Substituenty na kruhu, obsahující bázecký atom dusíku, zahrnují popřípadě substituovanou amidinovou skupinu, popřípadě substituovanou iminovou skupinu a popřípadě substituovanou aminovou skupinu. Preferované substituenty na kruhu zahrnují atom halogenu,



alkoxylovou skupinu, skupinu  $Y^1Y^2N$ -alkyl-, skupinu  $Y^1Y^2NCO$ -, a oxoskupinu (O=).

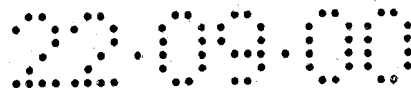
„Solvát“ znamená fyzikální spojení sloučeniny podle předloženého vynálezu s jednou nebo více molekulami rozpouštědla. Toto fyzikální spojení zahrnuje různé stupně iontové i kovalentní vazby, včetně vazby vodíkovým můstkem. V určitých případech je možno solvát izolovat, například když jedna nebo více molekul rozpouštědla je zabudována do krystalové mřížky v krystalické pevné látce. Pojem „solvát“ se týká solvátů v roztoku i izolovatelných solvátů. Reprezentativní solváty jsou například ethanoláty, methanoláty apod.

„Skupina  $Y^1Y^2N$ -“ znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu, ve které substituenty  $Y^1$  a  $Y^2$  jsou definovány výše. Příkladem může být aminová skupina ( $H_2N$ -), methylaminová skupina, dimethylaminová skupina, diethylaminová skupina, pyrrolidinová skupina, piperidinová skupina, benzylaminová skupina nebo fenethylaminová skupina.

„Skupina  $Y^1Y^2NCO$ -“ znamená substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, ve které substituenty  $Y^1$  a  $Y^2$  jsou definovány výše. Příkladem může být karbamoylová skupina ( $H_2NCO$ -) a dimethylaminokarbamoylová skupina ( $Me_2NCO$ -).

„Skupina  $Y^1Y^2NSO_2$ -“ znamená substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu, ve které substituenty  $Y^1$  a  $Y^2$  jsou definovány výše. Příkladem může být aminosulfamoylová skupina ( $H_2NSO_2$ -) a dimethylaminosulfamoylová skupina ( $Me_2NSO_2$ -).

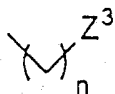
Výraz „přibližně“ nebo „asi“ znamená v rozmezí 20 %, lépe v rozmezí 10 % a nejlépe v rozmezí 5 % dané hodnoty nebo rozmezí.



Preferované varianty vynálezu

Preferovaným aspektem vynálezu je způsob léčby pacienta, jehož chorobný stav je spojen se škodlivě nadměrnou aktivitou faktoru Xa, který se vyznačuje tím, že se pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde R<sup>1</sup> je skupina vzorce



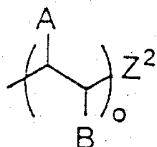
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde R<sup>2</sup> je atom vodíku, skupina -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, skupina -C(O)R<sup>5</sup>, skupina -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup> nebo skupina -CH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup>.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde R<sup>2</sup> je atom vodíku, skupina -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, skupina -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup> nebo skupina -CH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup>, přičemž přednost se dává skupině R<sup>2</sup> která je atom vodíku, skupina -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, nebo skupina -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>.

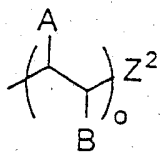
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde R<sup>2</sup> je skupina -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> a R<sup>5</sup> je nižší alkylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde R<sup>2</sup> je skupina -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup> nebo skupina -CH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup> a R<sup>6</sup> je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde R<sup>3</sup> je nižší alkylová skupina, skupina R<sup>6</sup>O(nižší alkyl)-, nebo skupina vzorce



Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^3$  je atom vodíku, alkylová skupina,  $Z^1$ -alkylová skupina, nebo skupina vzorce



Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^4$  je popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheteroarylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylarylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocykloalkenylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^4$  je popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, nebo popřípadě substituovaná aralkinylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^4$  je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná naftylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^4$  je fenylová skupina, bifenylová skupina, naftylová skupina, nebo heterobifenylová skupina.



Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^4$  je popřípadě substituovaná fenyl-substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroaryl-fenylová skupina, popřípadě substituovaná fenyl-heteroarylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroaryl-heteroarylová skupina (přičemž výraz „popřípadě substituovaná“ znamená, že fenylová nebo heteroarylová část může být dále substituována, jak je definováno).

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^5$  je nižší alkylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^6$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $R^7$  je atom vodíku.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde A a B spolu tvoří přímou vazbu.

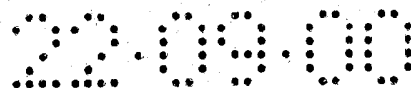
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde C a D spolu tvoří přímou vazbu.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde A a B jsou atomy vodíku.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde C a D jsou atomy vodíku.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^1$  je skupina  $R^{6O-}$ .

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je popřípadě substituovaná azaheteroarylová skupina, popřípadě substituovaná azaheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná azaheteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná azaheteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná azaheteroarylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná azaheteroarylheterocyklenylová skupina, popřípadě

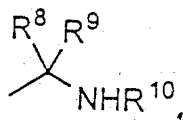


substituovaná kondenzovaná azaheteroarylazaheterocyklylová skupina, nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná azaheteroarylazaheterocyklylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je popřípadě substituovaná dihydropyridinylová skupina, popřípadě substituovaná tetrahydropyridinylová skupina, popřípadě substituovaná piperidinylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno přinejmenším skupinou  $Y^1Y^2N-$  nebo skupinou  $Y^1Y^2N-$ alkyl-.

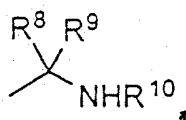
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



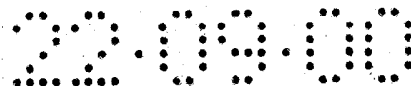
kde  $R^{10}$  je atom vodíku, skupina  $HO-$ , nebo skupina  $R^{12}O_2C-$ , a  $R^8$  a  $R^9$  jsou atomy vodíku nebo spolu tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , a  $R^{11}$  je zvoleno z atomu vodíku, skupiny  $R^{12}O_2C-$ , skupiny  $R^{12}O-$ , skupiny  $HO-$ , skupiny  $R^{12}C(O)-$ , skupiny  $HCO-$ , kyanoskupiny, popřípadě substituované nižší alkylové skupiny, nitroskupiny, nebo skupiny  $Y^{1a}Y^{2a}N-$ , kde  $R^{12}$  je alkylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroaralkylová skupina, a  $Y^{1a}$  a  $Y^{2a}$  nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno přinejmenším amidinovou skupinou.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno přinejmenším amidinovou skupinou vzorce



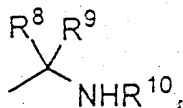
kde  $R^8$  a  $R^9$  spolu tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , a  $R^{11}$  je atom vodíku.



Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituovaná azaheterocyklylová skupina nebo substituovaná azaheterocyklylenylová skupina, a přinejmenším jeden ze substituentů na substituovaném azaheterocyklylovém nebo substituovaném azaheterocyklylenylovém kruhu je amidinová skupina.

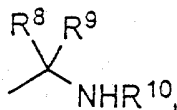
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno přinejmenším amidinovou skupinou v meta- nebo para-poloze cyklického systému  $Z^3$  vzhledem k poloze připojení  $Z^3$  ke zbytku molekuly.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



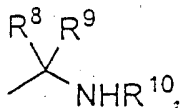
kde  $R^8$  a  $R^9$  jsou atomy vodíku.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



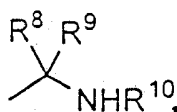
kde  $R^8$  a  $R^9$  tvoří skupinu  $=\text{NR}^{11}$  a  $R^{11}$  je skupina  $\text{HO}-$ .

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



kde  $R^{10}$  je atom vodíku.

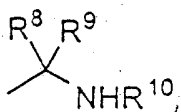
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



kde  $R^{10}$  je skupina  $\text{HO}-$ .

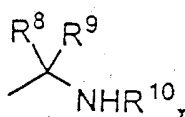


Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



kde  $R^{10}$  je skupina  $R^{12}O_2C-$ .

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $Z^3$  je substituováno zbytkem vzorce



kde  $R^8$  a  $R^9$  tvoří skupinu  $=NR^{11}$  a  $R^{11}$  je zvoleno z atomu vodíku, skupiny  $R^{12}O_2C-$ , skupiny  $R^{12}O-$ , skupiny  $HO-$ , a skupiny  $R^{12}C(O)-$ , kde  $R^{12}$  je nižší alkylová skupina.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $m$  je 1.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $o$  je 1.

Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $n$  je 1 nebo 3.

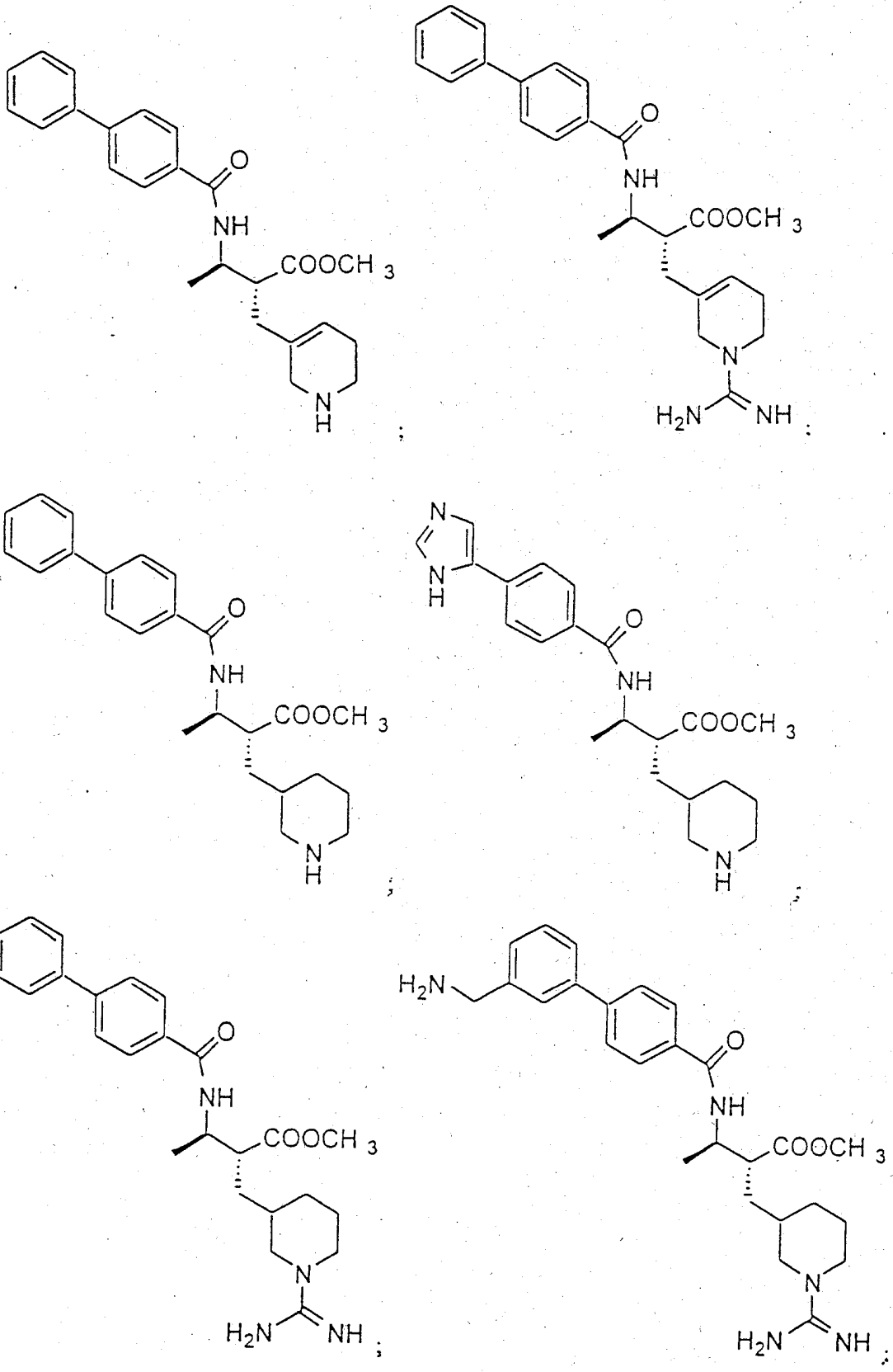
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $p$  je 1 nebo 3.

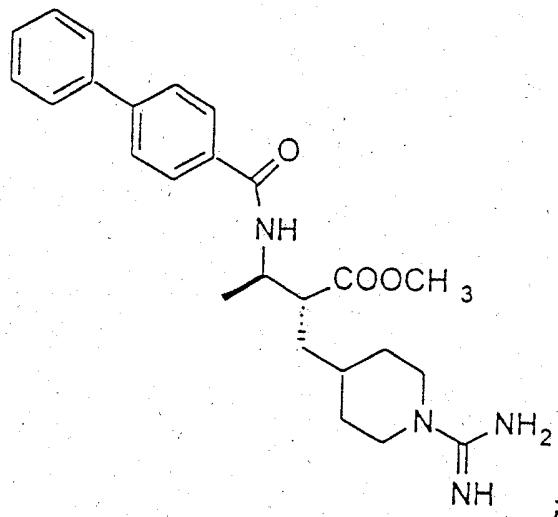
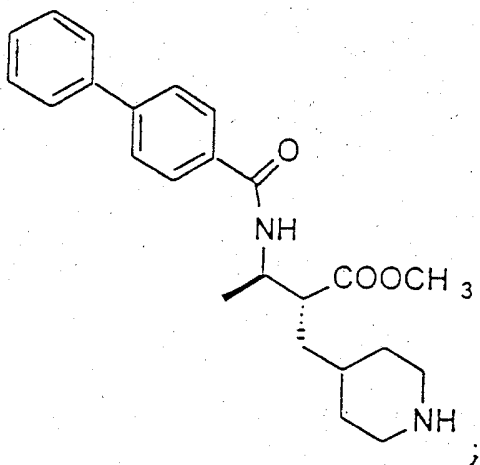
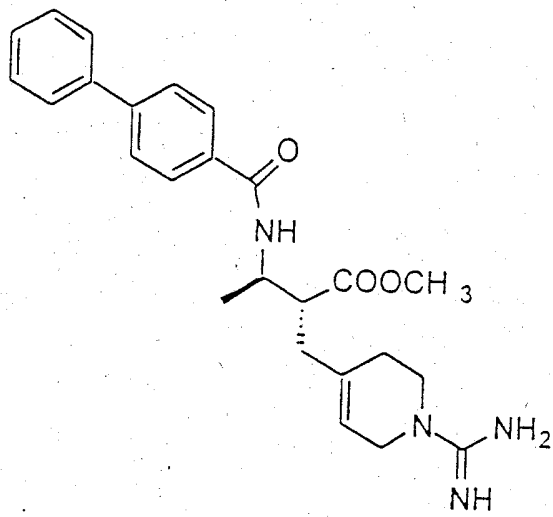
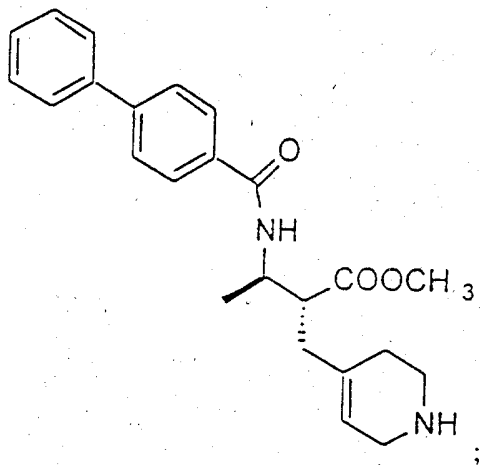
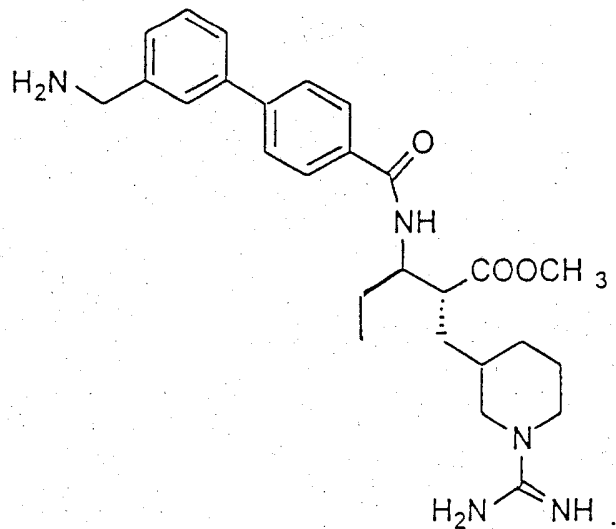
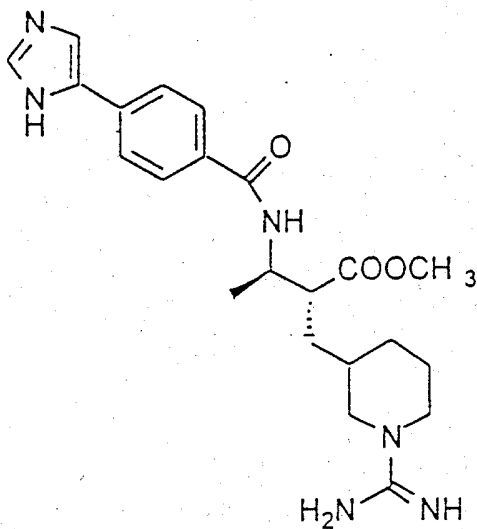
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $p$  je 1.

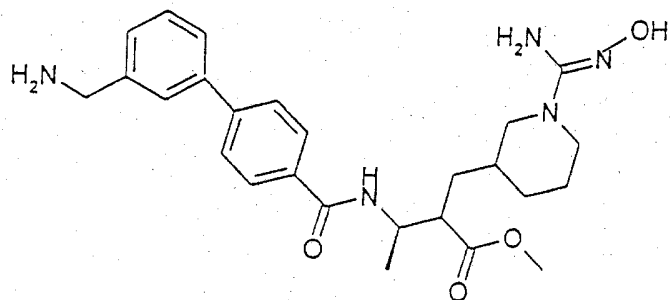
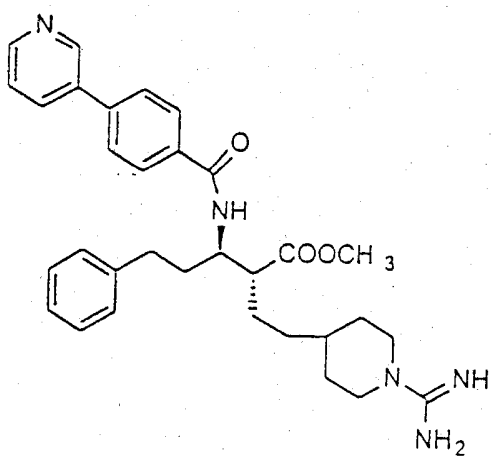
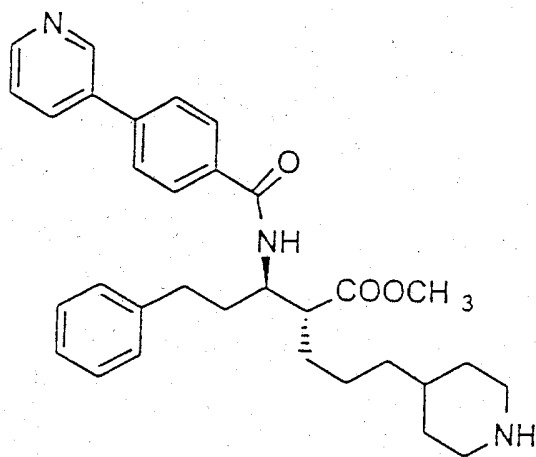
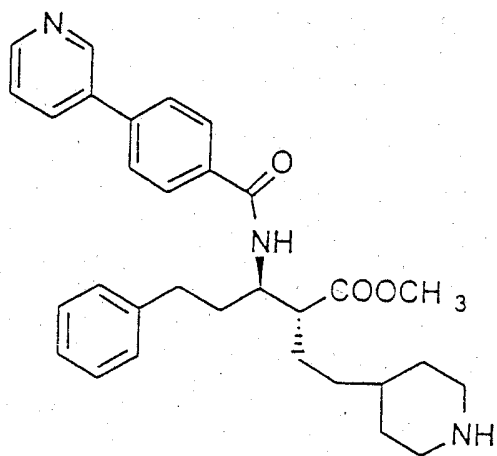
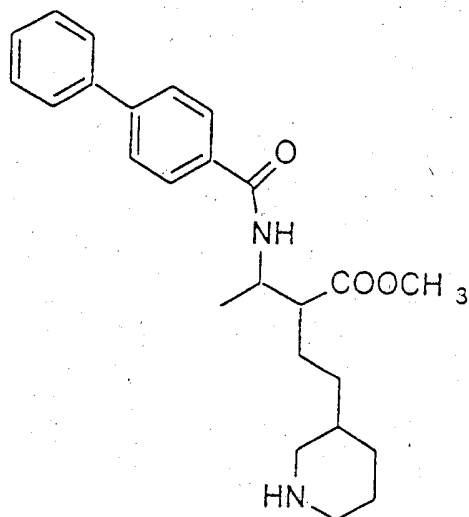
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $A$  a  $B$  jsou atomy vodíku a  $o$  je 1.

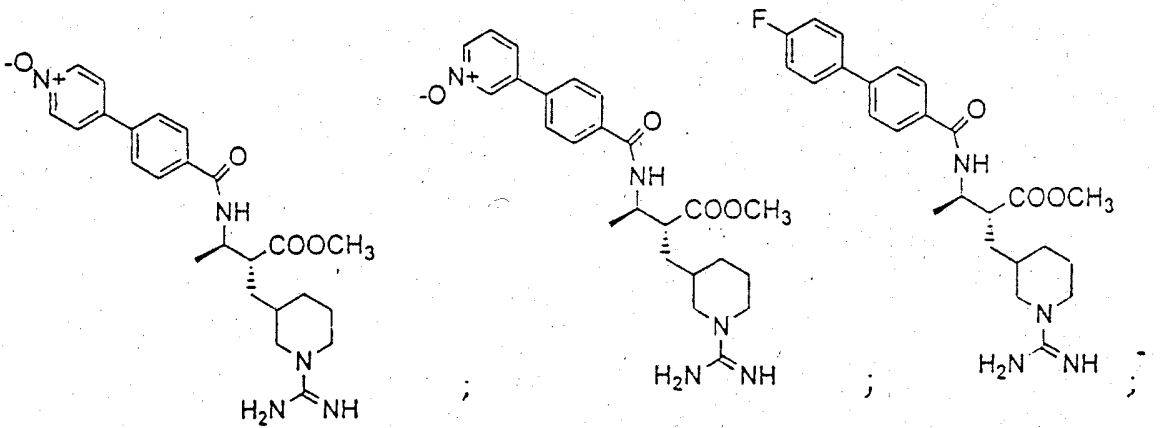
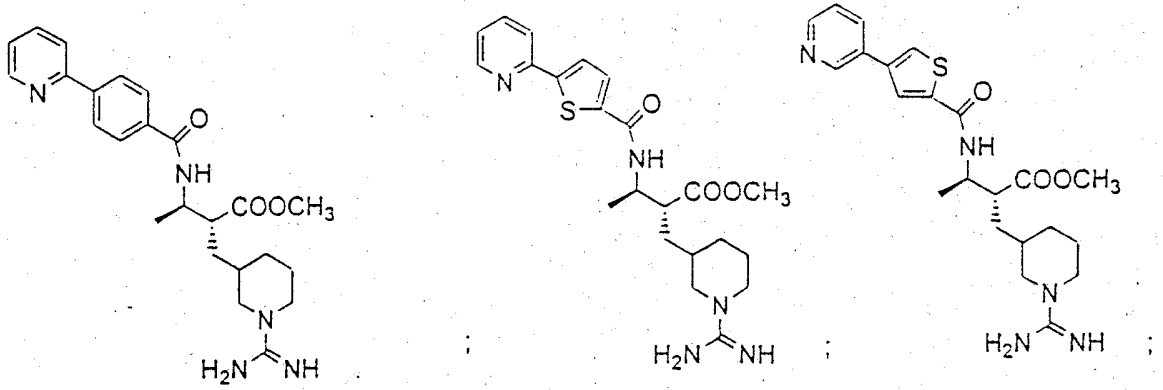
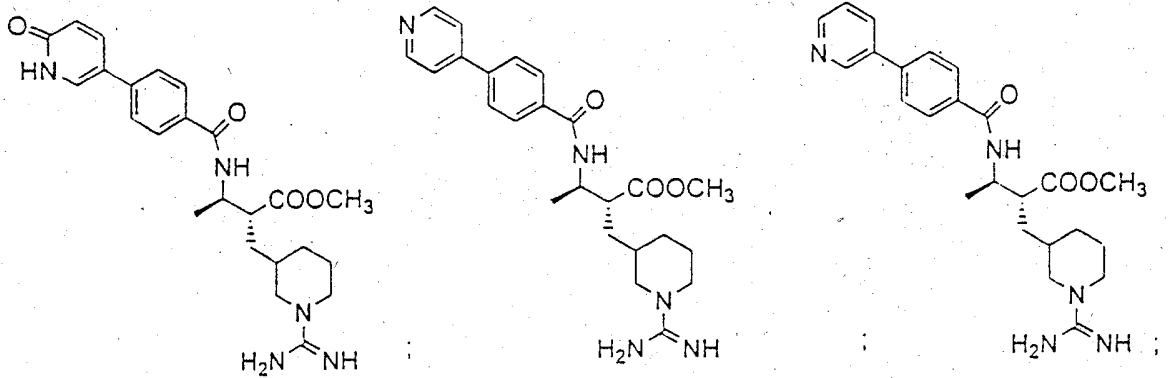
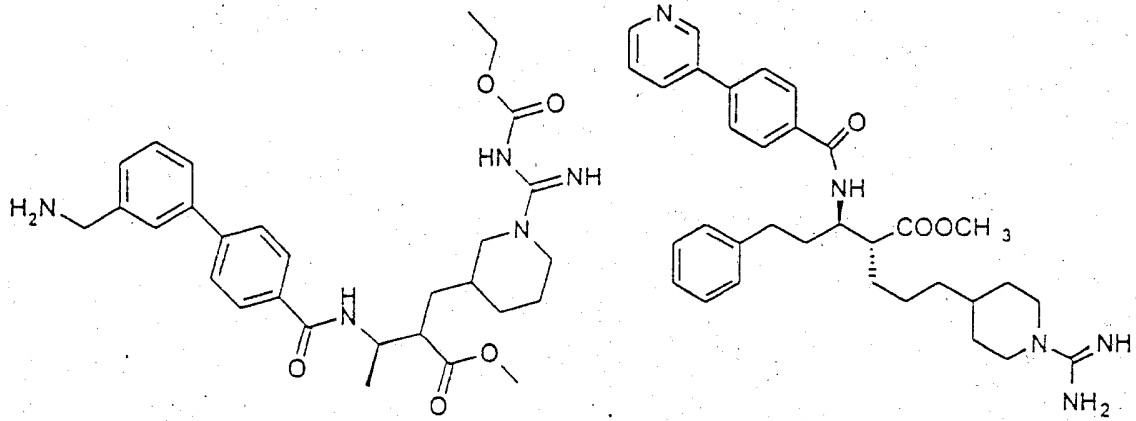
Další preferovaný aspekt vynálezu se týká sloučeniny vzorce I, kde  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $R^7$  a  $R^{10}$  jsou atomy vodíku.

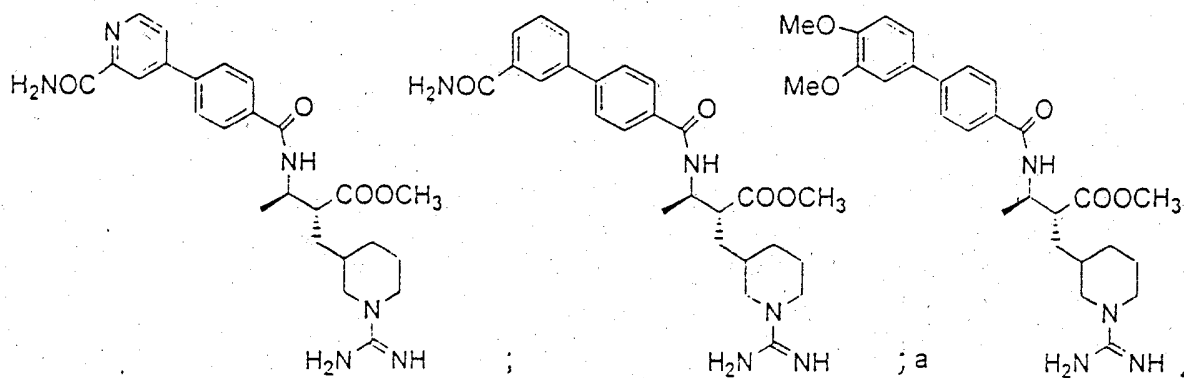
Sloučeniny podle vynálezu jsou zvoleny z následujících:



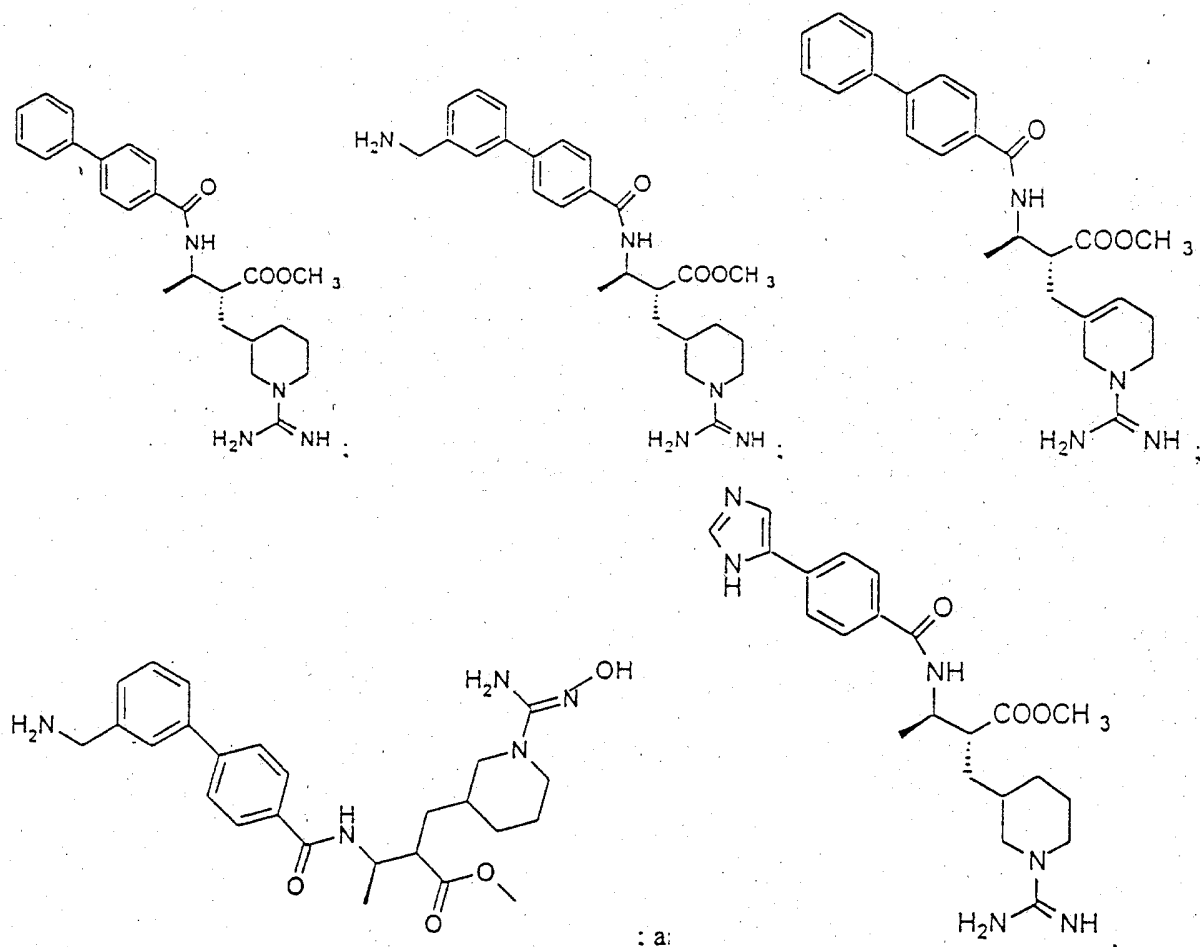








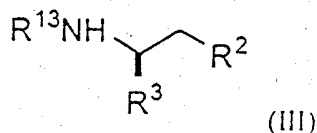
Preferovány jsou následující sloučeniny:



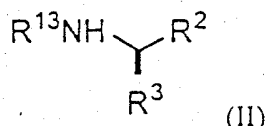
Tento vynález rovněž zahrnuje všechny kombinace uvedených preferovaných aspektů vynálezu.

Sloučeniny vzorce I se mohou připravit aplikací nebo adaptací známých postupů, čímž jsou míněny metody, popsané v literatuře, nebo metodami podle předloženého vynálezu.

Sloučeniny vzorce III



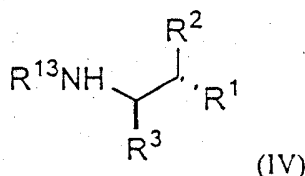
kde  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  jsou definovány výše a  $\text{R}^{13}$  je vhodná skupina, chránící aminy, mohou být připraveny převedením odpovídající na aminu chráněné  $\alpha$ -aminosloučeniny vzorce II



kde  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^{13}$  jsou definovány výše,  $\text{R}^2$  je skupina  $-\text{COOR}^5$  a  $\text{R}^5$  je atom vodíku,

pomocí metody, známé jako Arndtova-Eistertova syntéza (viz J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, Wiley Interscience; Meier a spol., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, str. 32-43, 1975). Tak například se přemění  $\text{R}^2$  na acylhalogenid který následně reaguje s diazomethanem apod., ve vhodném rozpouštědle, čímž vznikne derivát diazoketonu. Na tento derivát diazoketonu se působí vodou (nebo alkoholem) a oxidem stříbrným apod, čímž se získá sloučenina vzorce III.

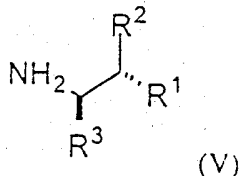
Sloučenina vzorce IV



kde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^{13}$  jsou definovány výše,  $\text{R}^2$  je skupina  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , kde  $\text{R}^5$  je nižší alkylová skupina, se může připravit alkylací

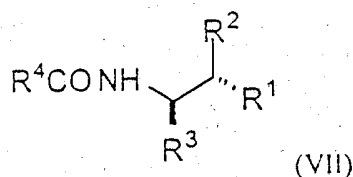
sloučeniny III v  $\alpha$ -poloze deprotonací v  $\alpha$ -poloze vhodnou bází a následnou alkylací vhodným alkylhalogenidem  $R^1-X$ , kde  $R^1$  je definováno výše.

Sloučenina vzorce V

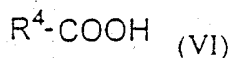


kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  jsou definovány výše, se může syntetizovat selektivním odstraněním skupiny  $R^{13}$ , která chrání aminovou skupinu ve sloučenině vzorce IV, za použití známých pochodů pro deprotektci aminoskupin. Tak například tam, kde  $R^{13}$  je acidolabilní skupina, chránící aminy (například terc-butoxykarbonylová skupina, BOC), může se tato skupina odstranit působením kyseliny.

Amid vzorce VII



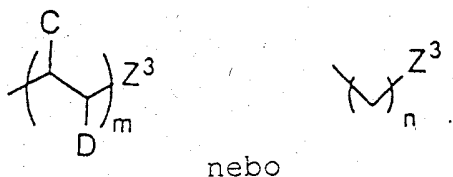
kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  a  $R^4$  jsou definovány výše, je možno syntetizovat reakcí sloučeniny vzorce V se sloučeninou vzorce VI



kde  $R^4$  je definováno výše, za použití standardních pochodů peptidické kondenzace, jako je působení karbodiimidu, například dicyklohexylkarbodiimidu nebo 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumfluoroborátu, za přítomnosti báze, například triethylaminu, v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran, přibližně při teplotě místnosti.

22.09.00

Sloučenina vzorce VII, kde  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou definovány výše;  $R^1$  je skupina vzorce



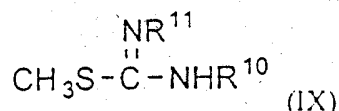
a  $Z^3$  je substituovaná arylová skupina, substituovaná cykloalkylová skupina, substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kde přinejmenším jeden ze substituentů na kruhu obsahuje alespoň jeden nechráněný atom dusíku, nebo alespoň jeden nechráněný atom dusíku je součástí cyklického systému v heteroarylovém, heterocyklylovém nebo heterocyklylovém zbytku;

může být syntetizována selektivním odstraněním skupiny, chránící aminy, ze sloučeniny vzorce VII, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou definovány výše a kde alespoň jeden ze substituentů na kruhu ve skupině  $Z^3$  obsahuje přinejmenším jeden chráněný atom dusíku, nebo je chráněný aminový atom dusíku součástí cyklického systému heteroarylové, heterocyklylové nebo heterocyklylové skupiny, za použití známých postupů pro deprotekcí aminových skupin. Tak například, když skupina, chránící aminy, je labilní vůči hydrogenaci, může být odstraněna hydrogenací. Preferovanou skupinou, chránící aminy, která je citlivá vůči hydrogenaci, je benzyloxykarbonylová skupina (CBZ).



skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kde přinejmenším jeden z atomů dusíku, zabudovaných do cyklického systému, je báze atom dusíku;

se sloučeninou vzorce IX



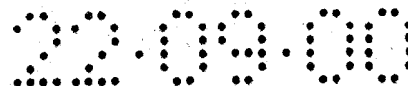
kde R<sup>10</sup> a R<sup>11</sup> jsou definovány výše, za přítomnosti chloridu rtuťnatého a aminové báze, ve vhodném rozpouštědle při teplotě přibližně 0 °C až teplota místnosti.

V uvedených reakcích může být nutné chránit reaktivní funkční skupiny, například hydroxylovou skupinu, aminovou skupinu, iminovou skupinu, thioskupinu, nebo karboxylovou skupinu, a to v případech, kdy konečný produkt má tyto skupiny obsahovat, aby se zabránilo jejich nežádoucím reakcím v průběhu syntézy. Mohou se použít obvyklé chránicí skupiny a standardní metody.

Příklady je možno najít například v publikaci T.W. Green a P.G.M. Wuts v „Protective Groups in Organic Chemistry“, John Wiley and Sons, 1991.

Odborníkovi v oboru je jasné, že určité sloučeniny vzorce I mohou vykazovat izomerii, například geometrickou izomerii (například E- a Z-izomerii), nebo optickou izomerii (například R a S konfiguraci). Geometrické izomery zahrnují cis- a trans-formy sloučenin podle vynálezu, mající alkenylové zbytky. Individuální geometrické izomery a stereoizomery, zahrnuté vzorcem I, a jejich směsi jsou zahrnuty v rozsahu předloženého vynálezu.

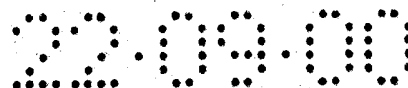
Tyto izomery se mohou separovat ze svých směsí aplikací nebo adaptací známých metod, například chromatografickými a rekrytalizačními technikami, nebo je možno je odděleně připravit z příslušných izomerních meziproductů, například aplikací nebo adaptací zde popsaných metod.



Sloučenina vzorce I, která obsahuje heteroarylovou skupinu, obsahující jeden nebo více atomů dusíku v kruhu, zvláště iminových (=N-), se může převést na odpovídající sloučeninu, ve které jeden nebo více atomů dusíku v heteroarylovém zbytku je oxidován na N-oxid, s výhodou reakcí s perkyselinou, například s kyselinou peroctovou v kyselině octové, nebo kyselinou m-chlorperoxybenzoovou v inertním rozpouštědle jako dichlormethanu, při teplotě místnosti až při teplotě refluxu, s výhodou při zvýšené teplotě.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou užitečné ve formě volné báze nebo kyseliny, nebo ve formě svých farmaceuticky přijatelných solí. Vynález se týká všech těchto forem.

Tam, kde je sloučenina podle předloženého vynálezu substituována bázeickým zbytkem, tvoří adiční soli s kyselinami, přičemž tyto soli jsou prostě výhodnější formou pro použití; v praxi použití solí zákonitě znamená použití formy volné báze. Kyseliny, které je možno použít k přípravě adičních solí, zahrnují přednostně takové, které při kombinaci s volnou bází tvoří farmaceuticky přijatelné soli, t.j. soli, jejichž anionty jsou ve farmaceutických dávkách pro pacienta netoxické, takže příznivé účinky volné báze na inhibici faktoru Xa nejsou snižovány vedlejšími účinky, které by bylo možno přisoudit aniontům. I když jsou preferovány farmaceuticky přijatelné soli uvedených bázeických látek, všechny adiční soli s kyselinami jsou užitečné jako zdroje volné báze, i když samotná daná sůl je použita jen jako meziproduct, jako je tomu v případech, kdy se sůl připraví pouze pro přečištění nebo identifikaci, nebo kdy se použije jako meziproduct při přípravě farmaceuticky přijatelné soli za použití postupů výměny iontů. Farmaceuticky přijatelné soli v rozsahu tohoto vynálezu jsou odvozeny od následujících kyselin: minerální kyseliny jako kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, a kyselina sulfamová; organické kyseliny jako kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová,

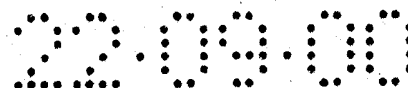


kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina chinová, apod. Odpovídající adiční soli zahrnují následující: hydrohalogenidy, například hydrochloridy a hydrobromidy, sírany, fosforečnany, dusičnany, sulfamáty, acetáty, citráty, laktáty, vinany, malonáty, oxaláty, salicyláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, methylen-bis-B-hydroxynaftoáty, gentisáty, mesyláty, isethionáty, a di-p-toluyltartráty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty.

Podle další varianty vynálezu se adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami připraví reakcí volné báze s příslušnou kyselinou za použití známých postupů. Tak například soli sloučenin podle tohoto vynálezu s kyselinami se připraví buď rozpuštěním volné báze ve vodě nebo vodném alkoholu nebo v jiném vhodném rozpouštědle, obsahujícím příslušnou kyselinu, načež se sůl izoluje odpařením; nebo reakcí volné báze s kyselinou v organickém rozpouštědle, přičemž se sůl přímo vyloučí nebo se může získat zahuštěním roztoku.

Volné sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou regenerovat ze solí aplikací nebo adaptací známých postupů. Tak například matečné sloučeniny podle vynálezu se mohou regenerovat se svých adičních solí s kyselinami působením alkálií, například vodného roztoku bikarbonátu nebo vodného roztoku čpavku.

Jestliže je sloučenina podle vynálezu substituována kyselým zbytkem, mohou se připravit adiční soli s bázemi, přičemž tyto soli jsou prostě výhodnější formou pro použití; v praxi použití soli zákonitě znamená použití formy volné kyseliny. Báze, které je možno použít pro přípravu adičních solí, zahrnují především ty, které při kombinaci s volnou kyselinou tvoří farmaceuticky přijatelné soli, t.j. soli, jejichž anionty jsou ve farmaceutických dávkách pro živý organizmus netoxické, takže příznivé účinky volné kyseliny na inhibici faktoru Xa nejsou

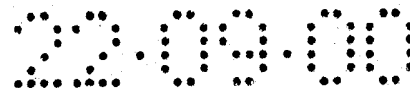


snížovány vedlejšími účinky, které by bylo možno přisoudit aniontům. Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu, včetně například solí s alkalickými kovy a solí s kovy alkalických zemin, zahrnují soli, odvozené od následujících bází: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, čpavek, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenylethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid, apod.

Kovové soli sloučenin podle předloženého vynálezu se mohou získat působením hydridu, hydroxidu, uhličitanu nebo podobné reaktivní sloučeniny zvoleného kovu ve vodném nebo organickém rozpouštědle na volnou kyselou formu sloučeniny. Použité vodné rozpouštědlo může být voda nebo směs vody s organickým rozpouštědlem, s výhodou alkoholem jako je methanol nebo ethanol, ketonem jako je aceton, alifatickým etherem jako je tetrahydrofuran, nebo s esterem jako je ethylacetát. Tyto reakce se obvykle provádějí při teplotě místnosti, ale pokud je to žádoucí, mohou se provádět i zatepla.

Soli sloučenin podle předloženého vynálezu s aminy se mohou získat působením aminu ve vodném nebo organickém rozpouštědle na volnou kyselou formu sloučeniny. Vhodná vodná rozpouštědla zahrnují vodu a směsi vody s alkoholy jako je methanol nebo ethanol, ethery jako je tetrahydrofuran, nitrily jako je acetonitril, nebo ketony jako aceton. Soli s aminokyselinami se mohou připravit podobným způsobem.

Volná forma sloučenin podle vynálezu se může regenerovat ze solí aplikací nebo adaptací známých postupů. Tak například matečné sloučeniny podle vynálezu se mohou regenerovat z jejich adičních solí působením kyselin, například kyseliny chlorovodíkové.



Farmaceuticky přijatelné soli také zahrnují kvarterní amoniové soli, obsahující nižší alkylové skupiny. Kvarterní soli se připraví totální alkylací bázičkových dusíkových atomů v sloučeninách podle vynálezu, které obsahují nearomatické i aromatické bázičkové atomy dusíku, t.j. alkylací volného elektronového páru dusíkatých zbytků pomocí alkylačního činidla jako je methylhalogenid, zvláště methyljodid nebo dimethylsulfát. Dusíkatý zbytek získá kvarternizací kladný náboj a je spojen se záporným proti-iontem.

Jak je odborníkovi jasné, některé sloučeniny podle tohoto vynálezu nebudou tvořit stabilní soli. Je pravděpodobnější, že se adiční soli s kyselinami budou snáze tvořit u sloučenin podle vynálezu, které obsahují dusíkatou heteroarylovou skupinu a/nebo které obsahují jako substituent aminovou skupinu. Preferovány jsou takové adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami, které neobsahují žádnou acidolabilní skupinu.

Vedle použití jako účinné látky jsou soli sloučenin podle vynálezu rovněž užitečné pro čištění těchto sloučenin, například při využití rozdílné rozpustnosti solí, volných matečných sloučenin, vedlejších produktů a/nebo výchozích sloučenin, přičemž se používá postupů, odborníkovi dobře známých. Výchozí sloučeniny a meziprodukty se připraví aplikací nebo adaptací známých postupů, například postupů, popsanych v příkladech provedení, nebo jejich zřejmých chemických analogií, nebo za použití postupů podle předloženého vynálezu.

Předložený vynález je dále ilustrován, avšak nikoliv omezen, níže uvedenými příklady, které popisují přípravu sloučenin podle vynálezu.

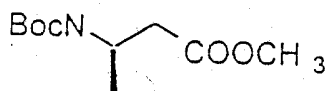
Příklady provedení vynálezu

V údajích spekter magnetické rezonance (NMR) jsou chemické posuny udány v ppm a jsou vztaženy na tetramethylsilan. Jsou použity následující zkratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, dd = dublet dubletů, ddd = dublet dubletu dubletů, dt = dublet tripletů, b = široký.

„Obvyklé zpracování“ znamená vysušení nad síranem hořečnatým, filtraci a zahuštění ve vakuu.

## Meziprodukty - příklad 1

Methylester N-terc-butoxykarbonylamino-3-(R)-methyl-β-alaninu



K roztoku N-α-Boc-D-alaninu (38 mmol) v 80 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá při -20 °C v jedné dávce N-methylmorfolin (38 mmol) a po něm isobutyl-chlorformiát (38 mmol), rovněž v jedné dávce. Reakční směs se míchá 10 minut při -20 °C a pak se zfiltruje do předem připraveného roztoku diazomethanu (~70 mmol) při 0 °C. Získaný roztok se nechá stát 20 minut při 0 °C, přebytečný diazomethan se rozloží přikapáním ledové kyseliny octové a rozpouštědla se odpaří ve vakuu.

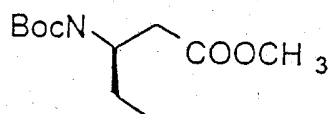
Zbýlý olej se rozpustí ve 150 ml suchého methanolu. K roztoku se pak pomalu za míchání při teplotě místnosti přidá roztok benzoátu stříbrného (8 mmol) v 17 ml triethylaminu. Vzniklá černá reakční směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Methanol se odpaří ve vakuu a zbytek se smíchá se 700 ml ethylacetátu. Směs se přefiltruje přes celit, který se pak postupně promyje nasyceným roztokem bikarbonátu sodného



(3 x 150 ml), vodou (1 x 150 ml) a 1 N bisulfátem draselným (3 x 150 ml) a solankou (1 x 150 ml). Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje se, zahustí se ve vakuu a přečistí se flash chromatografií ve směsi hexany-ethylacetát (3:1).

Meziprodukty - příklad 2

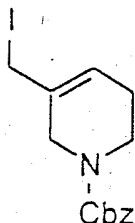
Methylester N-terc-butoxykarbonylamino-3-(R)-ethyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v experimentu „Meziprodukty - příklad 1“ s tím rozdílem, že se místo N-α-Boc-D-alaninu použije kyselina 2-(R)-aminobutanová.

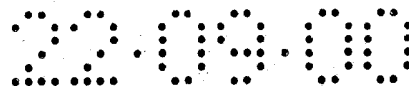
Meziprodukty - příklad 3

N-Benzyloxykarbonyl-3-jodmethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



(A) K roztoku 3-pyridylkarbinolu (100 mmol) ve 30 ml ethanolu se přikape z kapací nálevky při teplotě místnosti benzylbromid (110 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti dvě hodiny a pak se rozpouštědla odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v acetonitrilu (100 ml) a promyje se hexanem (3 x 100 ml). Acetonitrilová vrstva se zahustí ve vakuu a zbytek se vysuší ve vakuu. Získá se tak bromid N-benzyl-3-pyridylkarbinolu.

(B) Tento produkt (54 mmol) se rozpustí ve 250 ml ethanolu a k roztoku se při 0 °C přidá po malých dávkách borohydrid sodný



(161 mmol) během 10 minut. Směs se míchá 90 minut při 0 °C. Pak se ethanol odpaří ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid (600 ml) a nasycený roztok bikarbonátu sodného (150 ml). Organická vrstva se pak dále promyje nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (3 x 100 ml) a solankou. Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem a produkt se přečistí preparativní chromatografií ve směsi ethylacetát-hexany (1:1). Získá se tak N-benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 - 7,25 (m, 5H), 5,67 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,54 (t,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H).

(C) Produkt z předešlého pokusu (27 mmol) se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu. K tomuto roztoku se při 0 °C přidá najednou triethylamin (51 mmol) a pak se při 0 °C přikape z kapací nálevky acetanhydrid (51 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další dvě hodiny. Pak se rozpouštědla odpaří ve vakuu a zbytek se vysuší ve vakuu.

(D) Získaný produkt se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu. Přidá se "protonová houba" (2,5 mmol) v jedné dávce a reakční směs se ochladí na 0 °C. Pak se z kapací nálevky přikape benzylchloroformiát (53 mmol) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje dvě hodiny. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem (200 ml) a promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vodou a solankou. Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá N-benzyloxykarbonyl-3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 - 7,25 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,54 (t,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

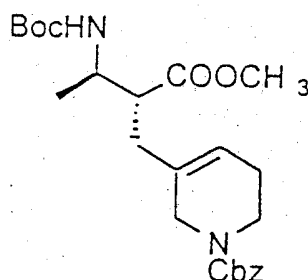
(E) K roztoku acetátu, získaného v předešlé preparaci (20 mmol) v 75 ml methanolu se přidá po částech methoxid sodný (20 mmol) při 0 °C. V míchání při 0 °C se pokračuje 30 minut. Pak se reakční směs zředí 1 N kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a methanol se odpaří ve vakuu. Zbytek se vezme do ethylacetátu.

(200 ml) a promyje se vodou (3 x 50 ml). Zpracováním organické fáze se získá alkohol. Ten se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a při 0 °C se přidá najednou trifenylofosfin (22 mmol), následovaný tetrabrommethanem (22 mmol), rovněž v jedné dávce. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě 16 hodin. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se zfiltruje přes sloupec silikagelu za použití methylenchloridu jako eluentu. Takto získaný bromid se rozpustí ve 200 ml acetonu, spolu s jodidem sodným (30 mmol) a reakční směs se refluxuje 90 minut. Po ochlazení se aceton odpaří ve vakuu, zbytek se vezme do ethylacetátu (300 ml) a promyje se vodou (2 x 100 ml). Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá

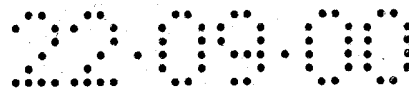
N-benzyloxykarbonyl-3-jodmethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin, který se použije bez dalšího čištění.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 - 7,25 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,53 (t,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 2H).

#### Meziprodukty - příklad 4

Methylester N-terc-butoxykarbonylamino-2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu



Produkt, připravený v experimentu „Meziprodukty - příklad 1“ (11 mmol), se rozpustí v 70 ml suchého tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na -78 °C. Pak se přidá injekční stříkačkou roztok lithiumhexamethyldisilazidu v tetrahydrofuranu (33 mmol)

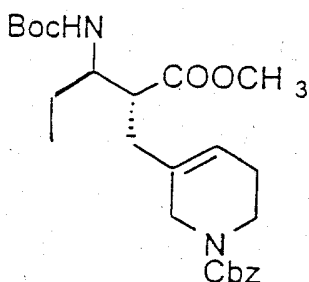


tak rychle, aby teplota nepřestoupila  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se nechá ohřát na  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  během 40 minut a znovu se ochladí na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Injekční jehlou se přidá roztok sloučeniny, připravené v experimentu „Meziprodukty - příklad 3“ (27 mmol), ve 20 ml tetrahydrofuranu, a to tak rychle, aby teplota nepřestoupila  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě ještě 1 hodinu.

Přidá se 125 ml nasyceného roztoku bikarbonátu sodného a tetrahydrofuran se oddestiluje ve vakuu. Zbytek se roztřepe mezi 500 ml ethylacetátu a 150 ml nasyceného roztoku bikarbonátu sodného. Organická fáze se dále promyje nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (2 x 100 ml) a solankou. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí ve vakuu. Odparek se rozmíchá se 40 ml směsí hexany-ethylacetát (4:1) a pevný materiál se odfiltruje a zlikviduje. Filtrát, který obsahuje žádaný produkt, se zahustí ve vakuu.

#### Meziprodukty - příklad 5

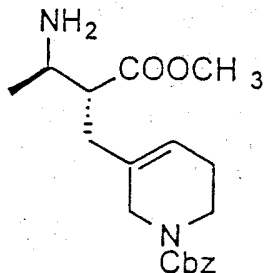
Methylester N-terc-butoxykarbonylamino-2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-ethyl- $\beta$ -alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem, jak je popsáno v experimentu „Meziprodukty - příklad 4, s tím rozdílem, že místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 1“ se použije sloučenina, připravená v experimentu „Meziprodukty - příklad 2“.

## Meziprodukty - příklad 6

Methylester 2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydro-pyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninu

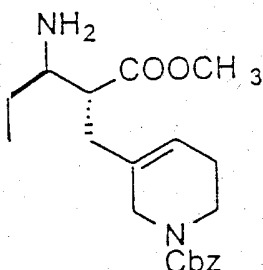


K roztoku sloučeniny, připravené v experimentu „Meziprodukty - příklad 4 (5 mmol), v 60 ml methylenchloridu se přikape 20 ml kyseliny trifluoroctové při 0 °C. Vzniklý roztok se míchá dvě hodiny při 0 °C. Pak se odpaří rozpouštědla ve vakuu a zbytek se přečistí HPLC na reverzní fázi za použití gradientu 30 % až 70 % acetonitrilu ve vodě, obsahující 0,1 % kyseliny trifluoroctové.

Acetonitril se odpaří ve vakuu a odparek se roztřepe mezi nasycený roztok bikarbonátu sodného a ethylacetát. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu.

## Meziprodukty - příklad 7

Methylester 2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydro-pyridylmethyl))-3-(R)-ethyl-β-alaninu

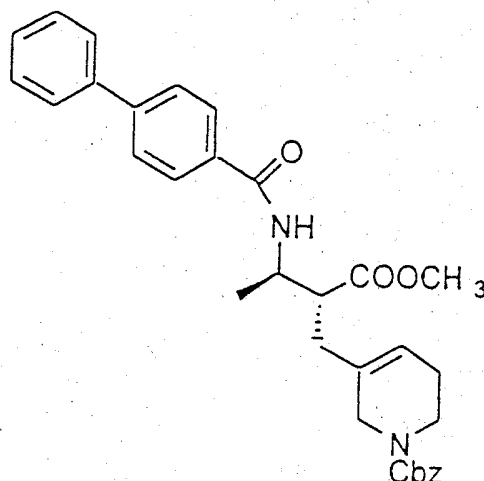


Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem, jak je popsáno v experimentu „Meziprodukty - příklad 6“, s tím rozdílem, že

místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 4“ se použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 5“.

#### Meziprodukty - příklad 8

Methylester N-(4-fenyl)benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninu

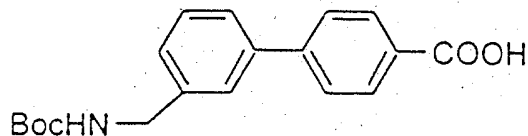


K roztoku kyseliny 4-fenylbenzoové (2 mmol) v 10 ml DMF se přidá diisopropylethylamin (2 mmol) v jedné dávce při teplotě místnosti. Pak se přidá 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborát (2 mmol), rovněž v jedné dávce. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 minuty a pak se přidá najednou roztok produktu, připraveného v experimentu „Meziprodukty - příklad 6“ (2 mmol) v 15 ml dimethylformamidu. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc.

Pak se reakční směs zředí 300 ml ethylacetátu a promyje se postupně 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 75 ml), vodou, nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (3 x 75 ml) a solankou, a organická fáze se zpracuje obvyklým způsobem.

## Meziprodukty - příklad 9

Kyselina 4-((3-N-(terc-butoxykarbonyl)aminomethyl)fenyl)-benzoová



(A) Ke směsi roztoku 11,8 ml n-butyllithia v hexanech (19 mmol) a 13 ml tetrahydrofuranu se při  $-78^{\circ}\text{C}$  přikape injekční stříkačkou roztok 1-brom-3-kyanbenzenu (19 mmol) ve 2 ml tetrahydrofuranu a v míchání při  $-78^{\circ}\text{C}$  se pokračuje jednu hodinu. Pak se přidá při  $-78^{\circ}\text{C}$  roztok chloridu zinečnatého (19 mmol) v 38 ml tetrahydrofuranu během 2 minut. Vzniklý roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti během 40 minut.

(B) K roztoku bis(trifenylfosfin)palladiumdichloridu (1 mmol) v 11 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá roztok diisobutylaluminiumhydridu (1 mmol) v hexanech, a potom se při teplotě místnosti přidá najednou methyl-jodbenzoát (16 mmol).

Roztok (A) se přidá k roztoku (B), načež se reakční směs míchá při teplotě místnosti přes noc. Druhý den se reakční směs zředí 300 ml diethyletheru a roztok se promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 75 ml) a solankou. Obvyklé zpracování organické vrstvy poskytne methyl-4-(3-kyanofenyl)benzoát.

Do suspenze tohoto nitrilu (24 mmol) ve 200 ml methanolu se 5 minut uvádí plynný amoniak. Ke vzniklému roztoku se přidá rhodium na  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (5 g) a suspenze se třepe pod přetlakem vodíku 36 hodin. Pak se katalyzátor odfiltruje a methanol se odpaří ve vakuu. Zbýlý olej se rozmíchá s etherem a produkt se odsaje.

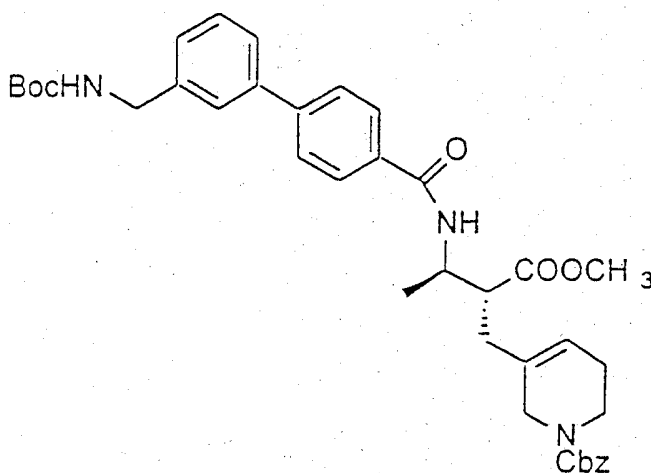
Roztok získaného aminu (15,4 mmol), triethylaminu (17 mmol), di-terc-butyldikarbonátu (15,4 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (1,5 mmol) v 60 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti přes noc. Pak se roztok zředí 800 ml ethylacetátu a promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 150 ml) a solankou.

Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem a produkt se přečistí flash chromatografií ve směsi hexany-ethylacetát 3:2.

Tento materiál (1,6 mmol) se suspenduje v 10 ml methanolu a 20 ml tetrahydrofuranu. K této suspenzi se přikape při teplotě místnosti 10 ml 2 N hydroxidu sodného. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Organická rozpouštědla se odpaří ve vakuu, odparek se zředí 20 ml vody a nastaví se na pH 2 přidáním 1 N kyseliny chlorovodíkové. Pevný produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se tak kyselina 4-((3-N-(terc-butoxykarbonyl)aminomethyl)fenyl)benzoová.

Meziprodukty - příklad 10

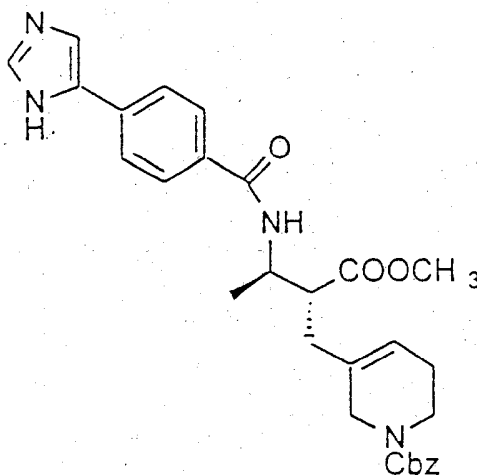
Methylester N-4-((3-N-terc-butoxykarbonyl)aminomethyl)fenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem, jak je popsáno v experimentu „Meziprodukty - příklad 8, s tím rozdílem, že místo kyseliny 4-fenylbenzoové se použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 9“.

## Meziprodukty - příklad 11

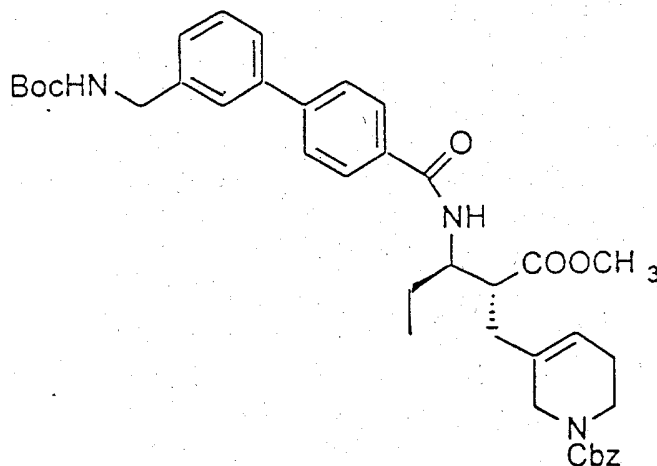
Methylester 4-(5-imidazolyl)benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem, jak je popsáno v experimentu „Meziprodukty - příklad 8“, s tím rozdílem, že místo kyseliny 4-fenylbenzoové se použije kyselina 4-(5-imidazolyl)benzoová.

## Meziprodukty - příklad 12

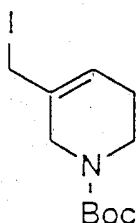
Methylester N-4-((3-N-terc-butoxykarbonyl)aminomethyl)fenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-ethyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem, jak je popsáno v experimentu „Meziprodukty - příklad 10“, s tím rozdílem, že místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 6“ se použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 7“.

### Meziprodukty - příklad 13

N-terc-Butoxykarbonyl-3-jodmethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



Sloučenina, připravená v odstavci (C) postupu „Meziprodukty - příklad 3“, se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá „protonová houba“ (2,5 mmol) v jedné dávce při 0 °C. Pak se přikape z kapací nálevky 1-chlorethyl-chloroformiát (53 mmol), reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se při této teplotě míchá 2 hodiny. Reakční směs se zředí ethylacetátem (200 ml) a promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vodou a solankou. Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá N-2-chlor-ethoxykarbonyl-3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin. Tento materiál se rozpustí ve 150 ml methanolu a roztok se refluxuje 1 hodinu. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin.

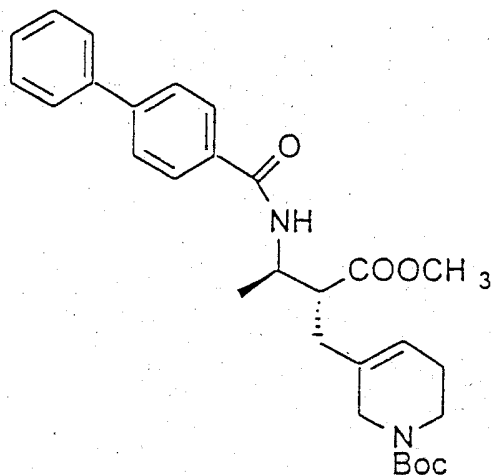
Směs tohoto produktu (15,4 mmol), triethylaminu (17 mmol), di-terc-butyldikarbonátu (15,4 mmol), 4-dimethylaminopyridinu (1,5 mmol) a 60 ml dimethylformamidu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se zředí 800 ml ethylacetátu a promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 150 ml) a solankou. Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem a produkt se přečistí flash chromatografií ve směsi

hexany-ethylacetát 3:2, čímž se získá N-terc-butoxykarbonyl-3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin.

Tento produkt se převede na N-terc-butoxykarbonyl-3-jodmethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin s použitím postupů, popsaných v experimentu „Meziprodukty - příklad 3 (E)“.

Meziprodukty - příklad 14

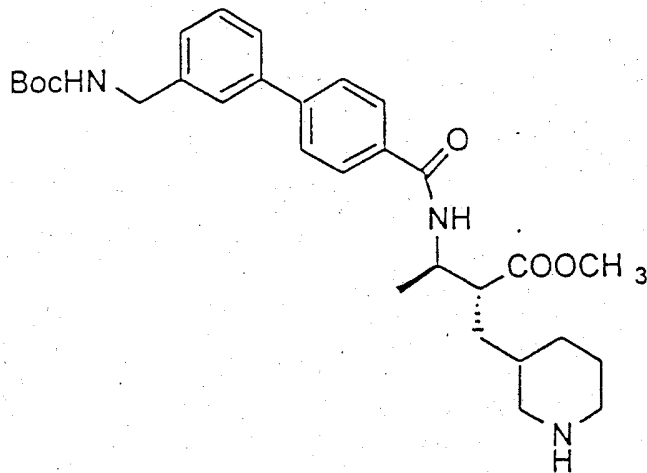
Methylester N-(4-fenyl)benzoyl-2-(R)-((N-terc-butoxykarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví v podstatě podobným způsobem jako sloučenina v experimentu „Meziprodukty - příklad 8“, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 3“ v reakčním sledu použije sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 13“.

Meziprodukty - příklad 15

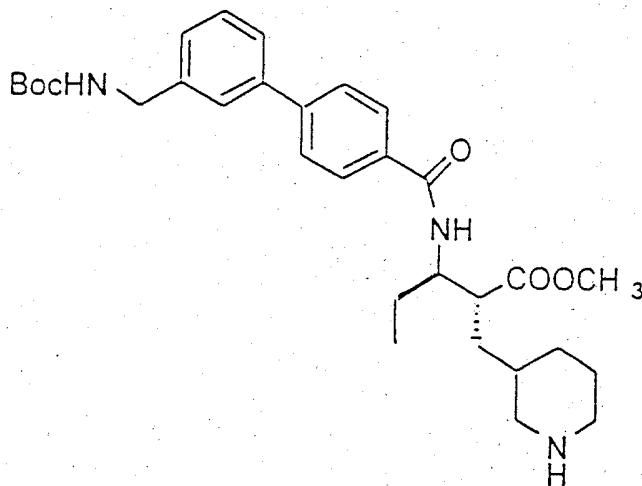
Methylester N-4-((3-N-(terc-butoxykarbonyl)aminomethyl)fenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 3, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 8“ použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 10“.

Meziprodukty - příklad 16

Methylester N-4-((3-N-(terc-butoxykarbonyl)aminomethyl)fenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinyethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu

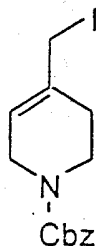


Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 3, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny

z experimentu „Meziprodukty - příklad 8“ použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 12“.

Meziprodukty - příklad 17

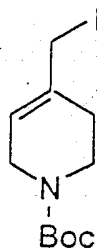
N-Benzyloxykarbonyl-4-jodmethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v experimentu „Meziprodukty - příklad 3“, s tím rozdílem, že se jako výchozí sloučenina použije 4-pyridylkarbinol.

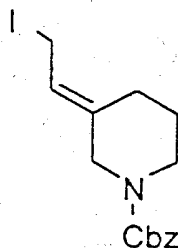
Meziprodukty - příklad 18

N-terc-butoxykarbonyl-4-jodmethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin

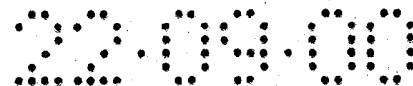


Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v experimentu „Meziprodukty - příklad 13“, přičemž výchozí sloučeninou je 4-pyridylkarbinol.

Meziprodukty - příklad 19



K roztoku 3-piperidonu (12 mmol) ve 200 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá triethylamin (18 mmol) v jedné



dávce a reakční směs se ochladí na 0 °C. Kapací nálevkou se přikape benzylchloroformiát (12 mmol), reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě dvě hodiny. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem (200 ml) a promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vodou a solankou. Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá N-benzyloxykarbonyl-3-piperidon.

Roztok tohoto produktu (12 mmol) a methyl-trifenylfosforanylidenacetátu (12 mmol) v toluenu se refluxuje 16 hodin. Toluén se odpaří ve vakuu a zbytek se podrobí flash chromatografii ve směsi ethylacetát:hexany (1:9), čímž se získá (N-benzyloxykarbonyl)-3-piperidinyldenacetát.

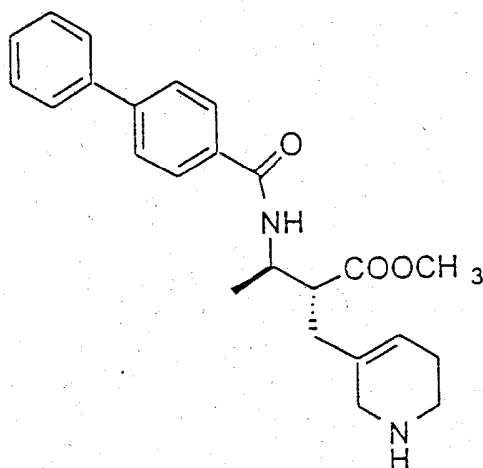
K roztoku takto získaného methylesteru (3 mmol) ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá diisobutylaluminiumhydrid (6 mmol) ve formě 1 M roztoku v tetrahydrofuranu pomocí injekční stříkačky při -20 °C. Reakční směs se ohřeje na 0 °C a míchá se 2 hodiny. Pak se ochladí na -78 °C a přebytek diisobutylaluminiumhydridu se zlikviduje přikapáním methanolu. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a odparek se vezme do ethylacetátu (200 ml) a promyje se nasyceným roztokem vinanu sodného (3 x 100 ml) a vodou (2 x 100 ml). Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá (N-benzyloxykarbonyl)-3-piperidinyldenethanol.

K roztoku tohoto alkoholu ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá trifénylfosfin (3 mmol) v jedné dávce při 0 °C. Pak se přidá tetrabrommethan (3 mmol), rovněž v jedné dávce. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 16 hodin při této teplotě. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se přefiltruje přes sloupec silikagelu s methylenchloridem jako eluentem. Takto získaný bromid se rozpustí ve 200 ml acetonu spolu s jodidem sodným (30 mmol) a reakční směs se refluxuje 90 minut. Po ochlazení se aceton odpaří ve vakuu, odparek se vezme do ethylacetátu (300 ml) a promyje se vodou (2 x 100 ml). Organická vrstva se zpracuje obvyklým způsobem a získaný

2-((N-benzyloxykarbonyl)-3-piperidinylden)-1-jodethan se použije bez dalšího čištění.

#### Příklad 1

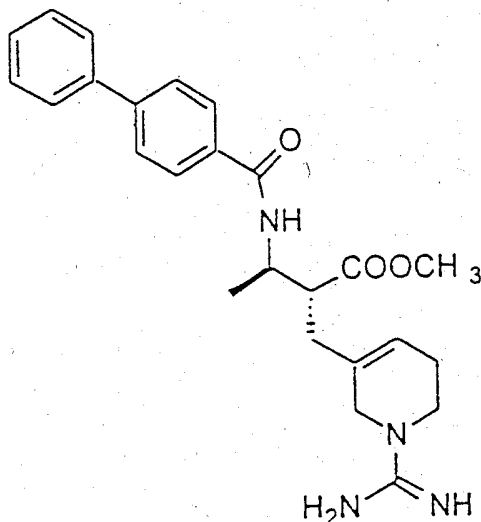
Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-(3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl)-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu



K roztoku sloučeniny, připravené v experimentu „Meziprodukty - příklad 14“ (5 mmol), v 60 ml methylenchloridu se přidá po kapkách 20 ml kyseliny trifluoroctové při 0 °C a vzniklý roztok se míchá při 0 °C 2 hodiny. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se přečistí HPLC na reverzní fázi za použití gradientu 10 % až 60 % acetonitrilu ve vodě, obsahující 0,1 % kyseliny trifluoroctové. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,4 - 7,6 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 3,6 - 3,7 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 - 3,6 (m, 2H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 2,8 - 2,9 (m, 1H), 2,3 - 2,6 (m, 4H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 3H). MS(FAB): (M+H)<sup>+</sup> 394.

## Příklad 2

Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-(3-(N-aminoiminomethyl)-  
-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu

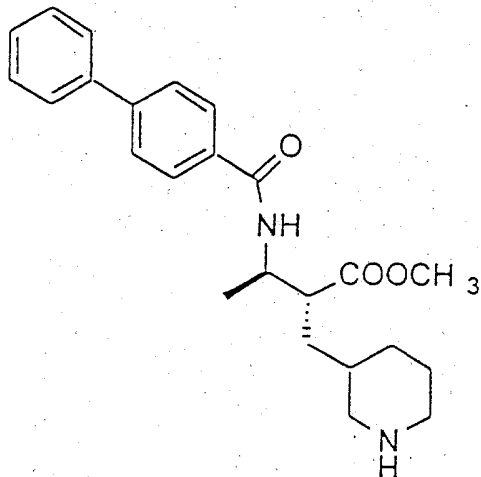


Část 1: K roztoku sloučeniny, připravené v příkladu 1 (0,3 mmol), ve 2 ml methylenchloridu se přidá při 0 °C v jedné dávce triethylamin (1,2 mmol). Pak se přidá po částech (N-Boc-amino-N-Boc-iminomethyl)methylthioether (0,33 mmol) při 0 °C, a pak chlorid rtuťnatý (0,33 mmol), rovněž po částech. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 16 hodin. Pak se směs zfiltruje a filtrát se zředí methylenchloridem (25 ml) a promyje se 5% kyselinou chlorovodíkovou (1 x 10 ml) a solankou (1 x 25 ml). Organická fáze se zpracuje obvyklým způsobem.

Část 2: K roztoku tohoto produktu v 6 ml methylenchloridu se přidají po kapkách 2 ml kyseliny trifluoroctové při 0 °C a vzniklý roztok se míchá při 0 °C 2 hodiny. Po odpaření rozpouštědel ve vakuu se odparek přečistí HPLC na reverzní fázi za použití gradientu 10 % až 60 % acetonitrilu ve vodě, obsahující 0,1 % kyseliny trifluoroctové.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,2 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,8 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,7 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,3 - 7,5 (m, 3H), 5,6 (s, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 3,8 - 3,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5 - 3,7 (m, 1H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 2,9 - 3,0 (m, 1H), 2,2 - 2,6 (m, 4H), 1,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H). MS(FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+$  432.

## Příklad 3

Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-  
-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu

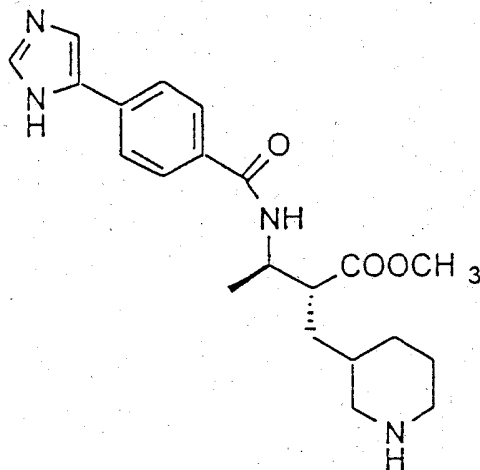


K roztoku sloučeniny, připravené v experimentu „Meziprodukty -  
- příklad 8“ (5 mmol), ve 100 ml methanolu a 10 ml kyseliny  
octové se přidá 10%ní palladium na aktivním uhlí (50 %  
hmotnostních). Reakční směs se třepe 16 hodin pod přetlakem  
vodíku (45 psi), pak se zfiltruje přes celit a filtrát se  
zahustí ve vakuu. Zbytek se vezme do ethylacetátu (200 ml) a  
promyje se nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (3 x 100 ml).  
Obvyklé zpracování organické vrstvy poskytne methylester  
N-(4-fenyl)benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-

-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereoisomerů  
v poměru 1:1)  $\delta$  8,2 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H),  
7,8 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,3 - 7,5  
(m, 3H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 3,8 - 3,9 (m, 2H), 3,9 (s, 1,5H),  
3,7 (s, 1,5H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 2,7 - 3,0 (m, 3H), 1,8 - 2,0  
(m, 2H), 1,5 - 1,8 (m, 7H), 1,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1,5H),  
1,0 - 1,2 (m, 1H). MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+$  396.

Příklad 4

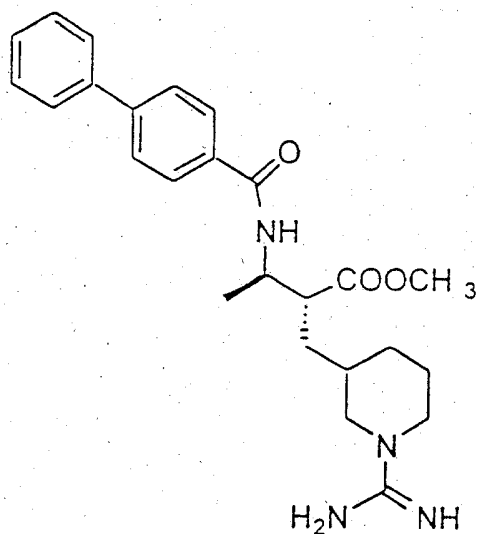
Methylester 4-(5-imidazolyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinyl-methyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 3, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 8“ použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 11“.

Příklad 5

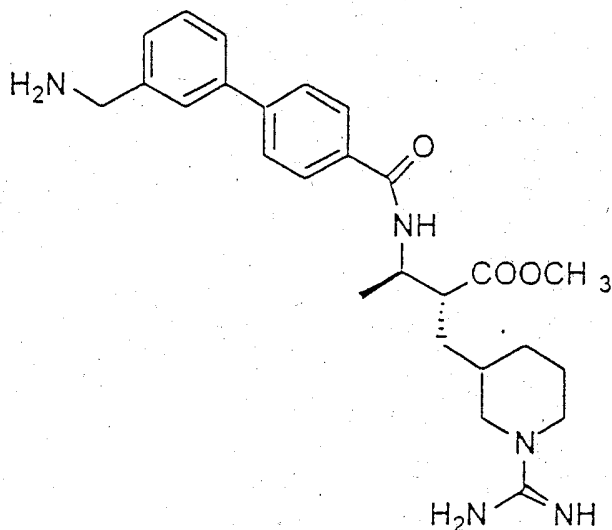
Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny z příkladu 1 použije sloučenina z příkladu 3.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereoisomerů v poměru 1:1)  $\delta$  8,3 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,8 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,7 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,4 - 7,6 (m, 3H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 1,5H), 3,6 (s, 1,5H), 2,8 - 3,1 (m, 3H), 1,4 - 2,0 (m, 8H), 1,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H). MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+$  434.

## Příklad 6

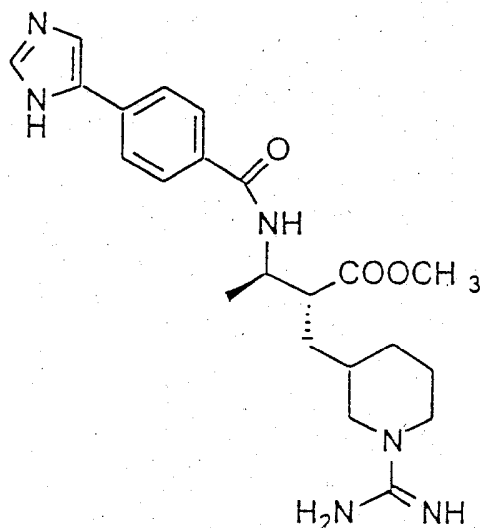
Methylester N-4-((3-aminomethyl)-fényl)benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl-3-(R)-methyl-- $\beta$ -alaninu



Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny z příkladu 1 použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 15“.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereo-isomerů v poměru 1:1)  $\delta$  8,3 (dd,  $J = 4,0$  a  $10,0$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,8 - 7,9 (m, 4H), 7,4 - 7,6 (m, 2H), 4,4 - 4,6 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,7 - 3,8 (m, 1H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 1,5H), 3,6 (s, 1,5H), 3,2 - 3,0 (m, 1H), 2,8 - 3,1 (m, 2H), 1,4 - 2,0 (m, 8H), 1,30 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1,5H), 1,27 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1,5H). MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+$  581.

## Příklad 7

Methylester 4-(5-imidazolyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoimino-  
methyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu



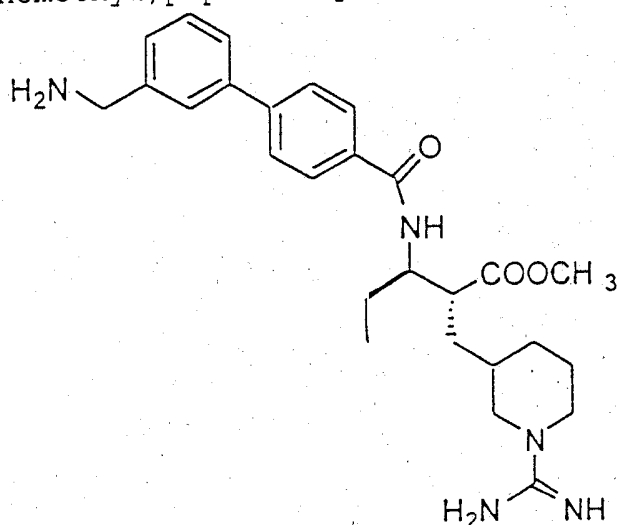
Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny, připravené v příkladu 1, použije sloučenina z příkladu 4.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (směs diastereoisomerů v poměru 1:1) δ 9,0 (s, 1H), 8,4 (dd, J = 4,0 a 10,0 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 3,8 - 3,9 (m, 2H), 3,9 (s, 1,5H), 3,7 (s, 1,5H), 3,1 - 3,2 (m, 1H), 2,8 - 3,0 (m, 2H), 1,4 - 2,0 (m, 8H), 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 1,5H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 1,1 - 1,3 (m, 1H). MS

(FAB): (M+H)<sup>+</sup> 542.

## Příklad 8

Methylester N-4-((3-aminomethyl)-fenyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoiminomethyl)piperidinylmethyl)-3-(R)-ethyl- $\beta$ -alaninu

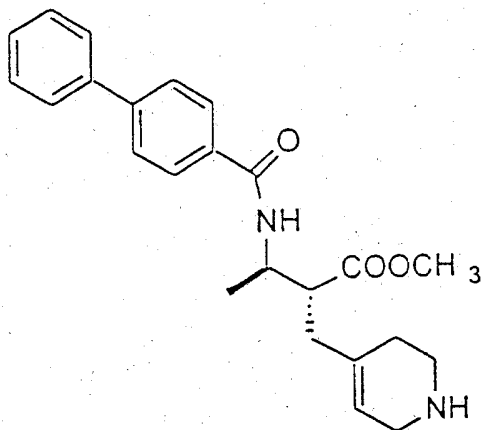


Titulní sloučenina se připraví stejně, jako sloučenina v příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo sloučeniny z příkladu 1 použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 16“.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereoisomerů 1:1)  $\delta$  7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,70 - 3,1 (m, 3H), 2,07 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,38 (m, 7H), 1,35 - 1,12 (m, 1H), 0,98 (t,  $J = 8,4$  Hz, 3H).

## Příklad 9

Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu

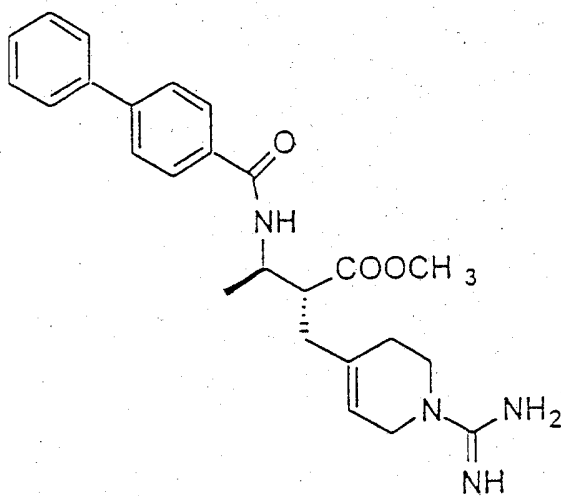


Titulní sloučenina se připraví stejným způsobem, jako sloučenina v příkladu 1, s tím rozdílem, že se ve sledu reakcí místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 13“ použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 18“.

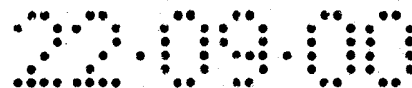
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,8 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,7 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,4 - 7,6 (m, 3H), 5,8 (s, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,2 - 3,4 (m, 2H), 2,8 - 2,9 (m, 1H), 2,3 - 2,5 (m, 4H), 1,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H). MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+$  394.

#### Příklad 10

Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-(4-(N-aminoimino-methyl)-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu



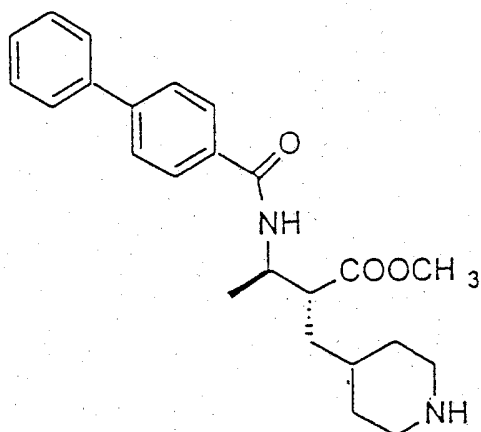
Titulní sloučenina se připraví stejně jako sloučenina v příkladu 2, s tím rozdílem, že se ve sledu reakcí místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 13“ použije sloučeniny z experimentu „Meziprodukty -příklad 18“.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,3 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,8 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,7 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 5,8 (s, 1H), 4,4 - 4,5 (m, 1H), 3,8 - 4,0 (m, 2H),



3,7 (s, 3H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 3,2 - 3,3 (m, 1H), 2,9 - 3,1 (m, 1H), 2,4 - 2,5 (m, 2H), 2,2 - 2,3 (m, 2H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 3H). MS (FAB): (M+H)<sup>+</sup> 436.

### Příklad 11

Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-4-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu



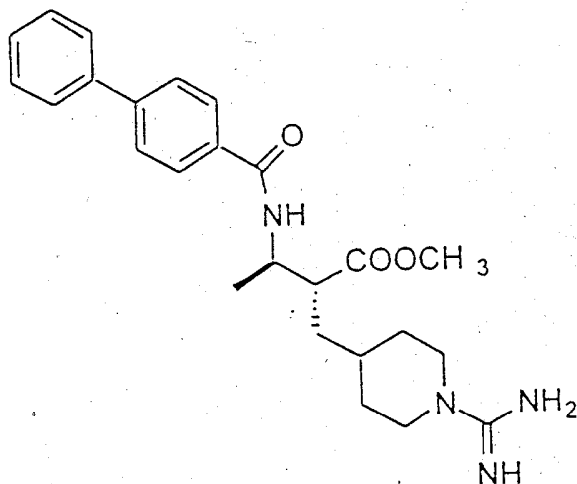
Titulní sloučenina se připraví v podstatě podobnými postupy jako při přípravě sloučeniny v příkladu 3, s tím rozdílem, že se ve sledu reakcí místo sloučeniny z experimentu

„Meziprodukty - příklad 3“ použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty -příklad 18“. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (směs

diastereoisomerů 1:1) δ 8,3 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 4,4 - 4,5 (m, 1H), 3,7 - 3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 1,3 - 2,1 (m, 8H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 3H). MS (FAB): (M+H)<sup>+</sup> 396.

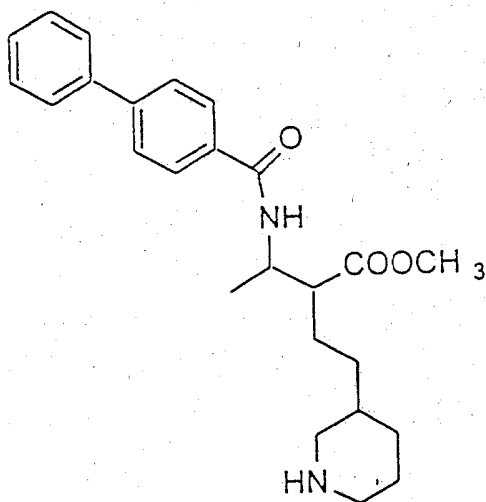
## Příklad 12

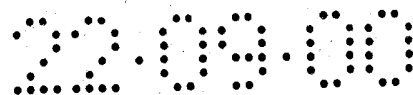
Methylester N-(4-fenyl)-benzoyl-2-(R)-4-(N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl- $\beta$ -alaninu



Titulní sloučenina se připraví v podstatě podobnými postupy jako při přípravě produktu v příkladu 5, s tím rozdílem, že se ve sledu reakcí místo sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 3“ použije sloučeniny z experimentu „Meziprodukty - příklad 18“.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereoisomerů 1:1)  $\delta$  8,3 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,7 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,6 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,3 - 7,5 (m, 3H), 4,4 - 4,5 (m, 1H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,8 - 3,1 (m, 3H), 1,4 - 2,1 (m, 7H), 1,2 - 1,3 (m, 1H), 1,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H). MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+$  438.

## Příklad 13

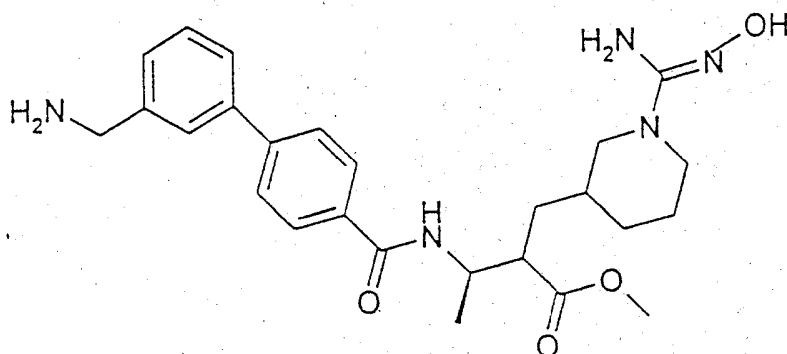




Titulní sloučenina se připraví stejně jako sloučenina v příkladu 3, s tím rozdílem, že se ve sledu reakcí použije sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 19“.

#### Příklad 14

Di-trifluoracetát methylesteru kyseliny 3-(R)-[(3-aminomethyl-bifenyl-4-karbonyl)amino]-2-[1-(N-hydroxykarbamidoyl)-piperidin-3-ylmethyl]máselné

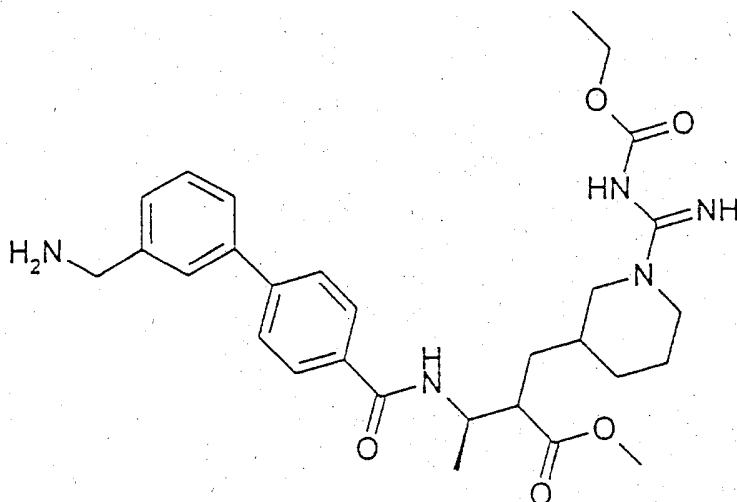


Sloučenina z experimentu "Meziprodukty - příklad 15" (2,5 mmol) se nechá reagovat s methanolem (20 ml), octanem sodným (12,5 mmol) a bromkyanem (5 mmol) jednu hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs roztřepe mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí. Zbytek (~1,82 mmol) se smíchá s roztokem hydroxylaminu (tj. s filtrátem z reakce mezi hydroxylaminhydrochloridem (1,82 mmol) a uhličitánem sodným (0,91 mmol) v methanolu během 0,5 hodiny). Po 3 hodinách se reakční směs roztřepe mezi nasycený roztok bikarbonátu a ethylacetát. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Získaný odparek (1 g) se smíchá s kyselinou trifluoroctovou (15 ml) a methylenchloridem (45 ml) při 0 °C a nechá se reagovat 3 hodiny. Těkavé podíly se odpaří ve vakuu, odparek se podrobí HPLC a lyofilizací poskytne žádaný produkt.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereoisomerů 1:1)  $\delta$  8,35, 8,2 (2 x d, 1H), 7,9 - 8,0 (m, 2H), 7,7 - 7,8 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,35 - 4,5 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,7 - 3,9

(m, 5H), 3,0 - 3,1 (m, 1H), 2,7 - 3,0 (m, 2H), 1,9 - 2,1 (m, 1H), 1,4 - 1,8 (m, 8H), 1,2 - 1,3 (m, 4H). MS: (M+H) = 482.

### Příklad 15

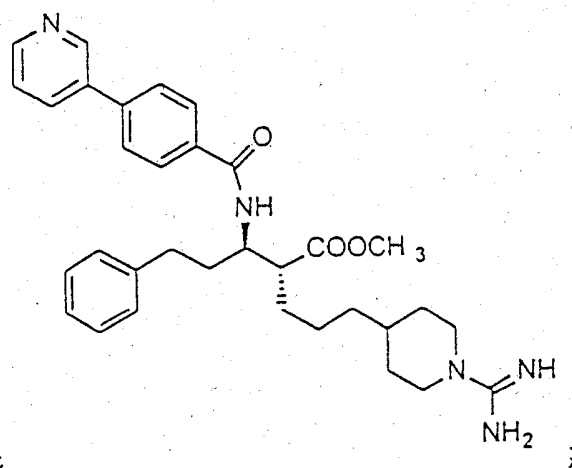
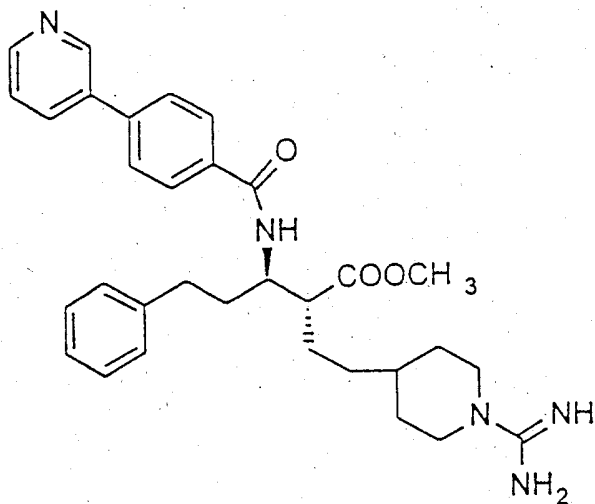
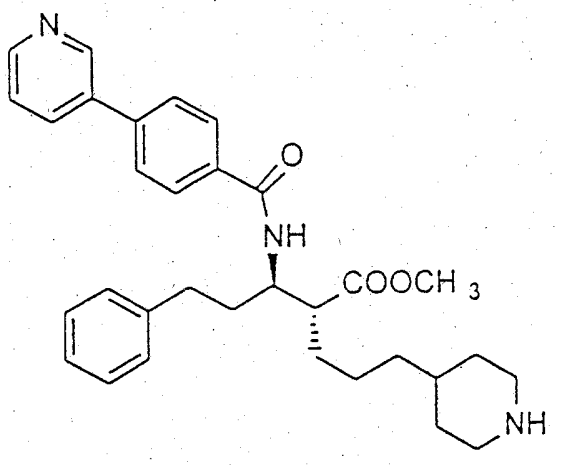
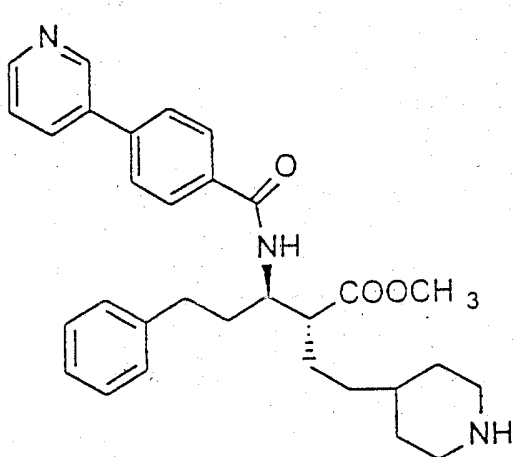
Di-trifluoracetát methylesteru kyseliny 3-(R)-[(3-aminomethyl-bifenyl-4-karbonyl) amino]-2-[1-(N-ethoxykarbonylamino-iminomethyl)-piperidin-3-ylmethyl]-máselné

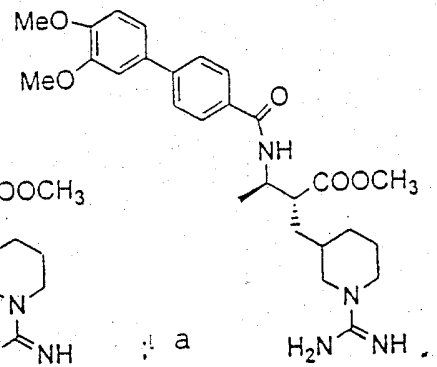
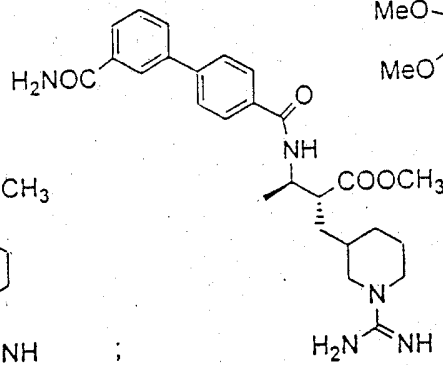
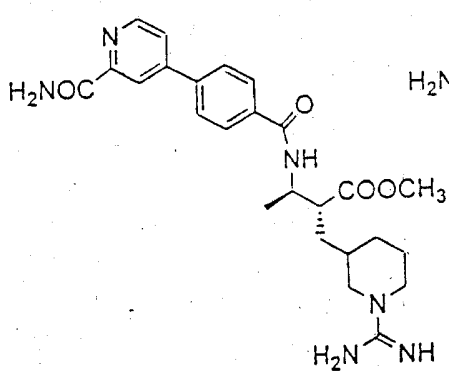
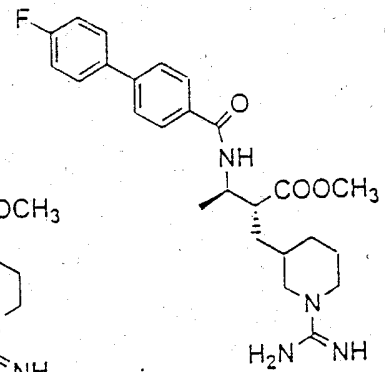
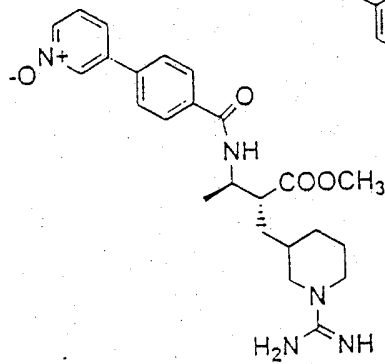
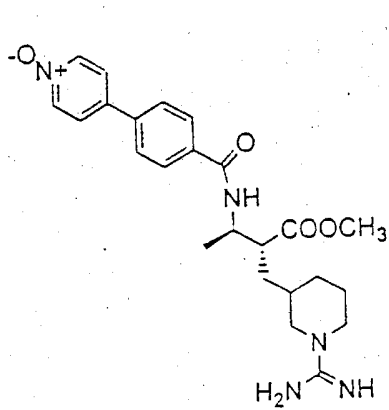
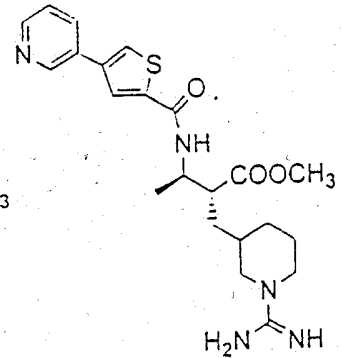
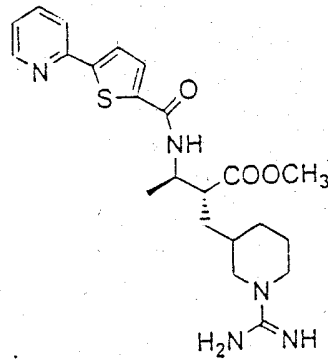
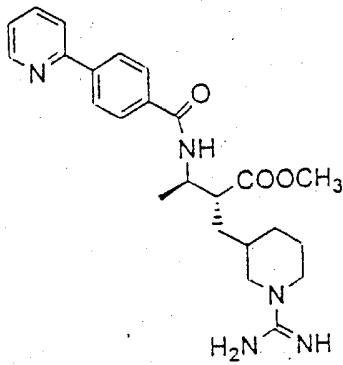
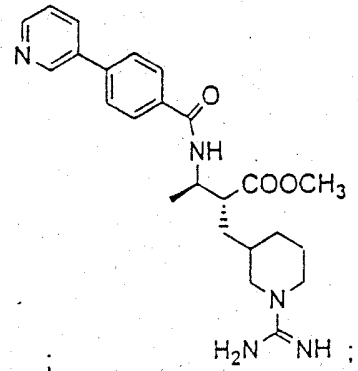
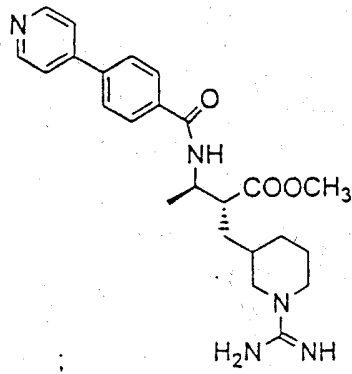
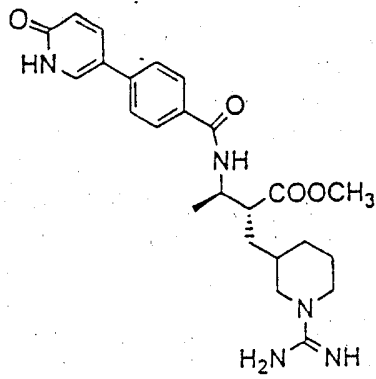


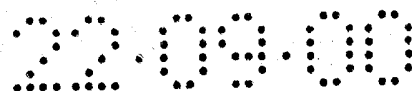
Sloučenina z experimentu „Meziprodukty - příklad 15“ se podrobí reakci, jak je popsáno v příkladu 2, část 1, čímž se získá 0,18 mmol methylesteru N-4-((3-terc-butoxykarbonylamino-methyl)-fenyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoiminomethyl)piperidinyl-methyl)-3-(R)-methyl-β-alaninu. Tento produkt se smíchá s N-methylpiperidinem (87 μl, 0,18 mmol), ethylchloroformiátem (18 μl, 0,72 mmol), dimethylformamidem (1 ml) a methylenchloridem (9 ml). Roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá čerstvý N-methylpiperidin (20 μl) a ethylchloroformiát (18 μl) a reakční směs se míchá ještě další 2 hodiny. Roztok se zředí ethylacetátem, promyje se vodou a 10% roztokem bikarbonátu, vysuší se síranem sodným a odpaří, čímž se získá přibližně 110 mg (0,17 mmol) odparku. Produkty několika pokusů se spojí (0,83 mmol) a nechají se reagovat s kyselinou trifluoroctovou v methylenchloridu, jak je popsáno v příkladu 14. Získaný odparek se přečistí HPLC a získá se tak

titulní sloučenina (0,64 mmol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (směs diastereoisomerů 1:1)  $\delta$  8,5, 8,4 (dva d, 1H), 8,0 - 8,1 (m, 2H), 7,8 - 7,9 (m, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,3 (s, 2H), 3,9 - 4,1 (m, 2H), 3,8 (d, 3H), 3,2 - 3,3 (m, 1H), 2,9 - 3,1 (m, 2H), 1,9 - 2,1 (m, 1H), 1,6 - 1,9 (m, 8H), 1,3 - 1,5 (m, 7H). MS:(M+H) = 538.

Podobným způsobem se výšepopsanými postupy připraví následující sloučeniny:







Molekuly popsaných sloučenin inhibují srážení krve, a to proto, že mají schopnost inhibovat aktivitu faktoru Xa. Faktor Xa je inhibován ve volném stavu i v protrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, kalcium a fosfolipid). Inhibice faktoru Xa je způsobena přímou tvorbou komplexu mezi inhibitorem a enzymem a nezávisí proto na plasmovém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice faktoru Xa se dosáhne podáním sloučenin podle vynálezu buď orálně, kontinuální intravenózní infuzí, jednorázovým nitrožilním podáním nebo jakoukoliv parenterální aplikací, kterou se dosáhne žádaného účinku, kterým je prevence tvorby trombinu z protrombinu, indukované faktorem Xa.

Antikoagulační terapie je indikována při léčbě a profylaxi různých trombotických stavů žilního i arteriálního systému. V arteriálním systému je abnormální tvorba trombů primárně spojena s koronárními, mozkovými a periferními arteriemi. Onemocnění, spojená s trombotickou okluzí těchto arterií, v podstatě zahrnují akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní srdeční anginu, tromboembolii, akutní ucpání cév vyvolané trombolytickou terapií a perkutánní transluminární koronární angioplastikou (PTCA), přechodné ischemické záchvaty, mrtvici, občasné klaudikace a bypass pomocí štěpu koronárních (CABG) nebo periferních arterií. Chronická antikoagulační terapie může být rovněž prospěšná při prevenci zúžení cév (restenózy), které se často vyskytuje po PTCA a CABG, a při udržování průchodnosti cév u pacientů při dlouhodobé hemodialýze. Co se týče žilního systému, patologická tvorba trombů se objevuje u žil dolních končetin po chirurgickém zákroku v oblasti břicha, kolena a boku (trombóza hlubokých žil, DVT). DVT znamená pro pacienta vyšší riziko pulmonární tromboembolie. Systemická, roztroušená intravaskulární koagulopatie (DIC) se obvykle vyskytuje v obou cévních systémech během septického šoku, při určitých virových onemocněních a při rakovině. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, což vede k tvorbě život ohrožujících sraženin v mikrovaskulatuře několika orgánových systémů. Výše uvedené



indikace zahrnují některé z možných klinických situací, vyžadujících antikoagulační léčbu. Odborníci v oboru dobře znají okolnosti, vyžadující buď akutní nebo chronickou profylaktickou antikoagulační terapii.

Tyto sloučeniny se mohou použít buď samotné nebo v kombinaci s jinými diagnostickými, protisrážlivými, antiagregačními (antiplatelet) nebo fibrinolytickými činidly. Tak například současné podávání inhibitorů faktoru Xa se standardním heparinem, s nízkomolekulárním heparinem, s přímými inhibitory trombinu (jako například hirudin), s aspirinem, s antagonisty fibrinogenních receptorů, se streptokinázou, s urokinázou a/nebo s aktivátorem tkáňového plasminogenu může vést k vyšší antitrombotické nebo trombolytické účinnosti či výkonnosti. Popsané sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány za účelem léčby trombotických komplikací u mnoha živočichů, jako u primátů, včetně lidí; ovcí, koní, dobytka, prasat, psů, krysy a myši. Inhibice faktoru Xa je použitelná nejen v antikoagulační terapii jedinců s trombotickými stavy, ale je použitelná všude, kde je třeba inhibovat srážlivost krve, jako například zamezit koagulaci konzervované plné krve nebo zabránit její koagulaci v jiných biologických vzorcích pro testování nebo skladování. Jakýkoliv inhibitor faktoru Xa se tak může přidat nebo dát do styku s jakýmkoliv médiem, obsahujícím (nebo podezřelým, že obsahuje) faktor Xa, u kterého je žádoucí inhibice srážlivosti krve.

Vedle použití v antikoagulační terapii mohou inhibitory faktoru Xa najít uplatnění při léčbě nebo prevenci jiných onemocnění, při kterých bylo nalezeno, že tvorba trombinu hraje patologickou roli. Tak například existuje názor, že trombin přispívá k morbiditě a mortalitě takových chronických onemocnění jako je artritida, rakovina, ateroskleróza a Alzheimerova choroba, a to svou schopností regulovat mnoho různých typů buněk přes specifické dělení a aktivaci receptorů trombinu na povrchu buněk. Inhibice faktoru Xa bude účinně

blokovat tvorbu trombinu a tím neutralizovat jeho patologické účinky na různé typy buněk.

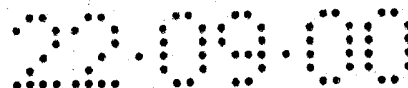
Další aspekt vynálezu se týká metody léčby lidského nebo zvířecího pacienta, trpícího nebo ohroženého stavu, které je možno odstranit podáním inhibitoru faktoru Xa, například stavu, popsanými výše, a to tak, že se pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo prostředku, obsahujícího sloučeninu vzorce I.

Předložený vynález rovněž zahrnuje farmaceutické prostředky, obsahující přinejmenším jednu ze sloučenin vzorce I spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo potahem.

V praxi se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu podávat parenterálně, intravenózně, subkutánně, intramuskulárně, kolonálně, nasálně, intraperitoneálně, rektálně nebo orálně.

Produkty podle předloženého vynálezu mohou být prezentovány ve formách, dovolujících nejvhodnější způsob podání, a vynález se rovněž týká farmaceutických léčebných prostředků, obsahujících přinejmenším jeden produkt podle vynálezu, které jsou vhodné pro použití v humánní i veterinární medicíně. Tyto léčebné prostředky se mohou připravit obvyklými metodami za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných adjuvantů nebo excipientů. Adjuvanty zahrnují mezi jiným ředidla, sterilní vodná media a různá netoxická organická rozpouštědla. Léčebné prostředky mohou být k dispozici ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injekčních roztoků, elixírů nebo sirupů a mohou obsahovat jednu nebo více přísad, zvolených ze skupiny obsahující sladidla, ochucující látky, barviva nebo stabilizátory za účelem získání farmaceuticky přijatelných preparátů.

Volba vehikulu a obsah aktivní látky v něm je obecně určována rozpustností a chemickými vlastnostmi produktu, způsobem podání, a obvyklými zásadami farmaceutické praxe. Tak například pro přípravu tablet se mohou používat excipienty jako laktóza, citrát sodný, uhličitán sodný, dikalciumfosfát, desintegrační

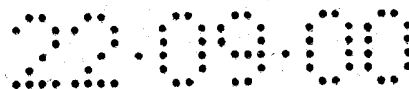


látky jako škrob, alginové kyseliny a určité komplexní silikáty v kombinaci s lubrikanty jako je magnesiumstearát, sodná sůl laurylsulfátu a talek. Pro přípravu kapslí je možno s výhodou použít laktózu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Pokud se mají použít vodné suspenze, mohou obsahovat emulgátory nebo činidla usnadňující suspenzi. Je možno též použít ředidla jako sacharózu, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform, nebo jejich směsi.

Pro parenterální aplikaci se používají emulze, suspenze nebo roztoky sloučenin podle vynálezu v rostlinném oleji, například v sezamovém oleji, v podzemnicovém oleji nebo v olivovém oleji, nebo se používají roztoky ve vodných organických rozpouštědlech jako je voda a propylenglykol, organických esterech vhodných pro injekce jako je ethyloléát, a rovněž sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí sloučenin podle vynálezu jsou zvláště užitečné pro intramuskulární nebo subkutánní injekce. Vodné roztoky, které rovněž obsahují roztoky těchto solí v čisté destilované vodě, se mohou použít pro intravenózní podání za podmínky, že mají vhodně nastavené pH, že jsou v rozumné míře pufovány, jsou isotonické (po nastavení přidáním dostatečného množství glukózy nebo chloridu sodného) a byly sterilizovány teplem, ozářením nebo mikrofiltrací.

Vhodné léčebné prostředky, obsahující sloučeniny podle vynálezu, se mohou připravit obvyklými způsoby. Tak například sloučeniny podle vynálezu se mohou rozpustit nebo suspendovat ve vhodném nosiči pro použití v nebulizéru nebo v aerosolu na bázi suspenze nebo roztoku, nebo se mohou absorbovat nebo adsorbovat na vhodný pevný nosič pro použití v práškovém inhalátoru.

Pevné prostředky pro rektální aplikaci zahrnují čípky, formulované podle známých metod, které obsahují přinejmenším jednu sloučeninu vzorce I.



Podíl aktivní složky v prostředku podle vynálezu může být různý, přičemž je nutné, aby odpovídal vhodné dávce. Samozřejmě, může být podáno i několik jednotlivých dávek najednou. Aplikovaná dávka, kterou určí lékař, závisí na žádaném léčebném účinku, na způsobu podání, na trvání léčby a na stavu pacienta. U dospělých pacientů se dávky při inhalační aplikaci obvykle pohybují přibližně od 0,01 do 100, s výhodou přibližně od 0,01 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den, při orálním podání přibližně od 0,01 do 100, s výhodou od 0,1 do 70, ještě lépe od 0,5 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den, a při intravenózní aplikaci přibližně od 0,01 do 50, s výhodou od 0,01 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den. V každém konkrétním případě se dávky určí podle faktorů, které jsou charakteristické pro léčeného pacienta, jako je věk, hmotnost, všeobecný zdravotní stav a ostatní faktory, které mohou ovlivnit účinnost léčebného prostředku.

Produkty podle vynálezu se mohou podávat tak často, jak je to nezbytné pro dosažení žádaného terapeutického účinku. Někteří pacienti mohou rychle reagovat na vyšší nebo nižší dávky a mohou pro ně stačit slabší udržovací dávky. U jiných pacientů může být nutné nasadit dlouhodobou léčbu při frekvenci 1 až 4 dávek denně, podle fyziologických potřeb daného pacienta. Všeobecně se aktivní produkt může podávat orálně 1 až 4 krát denně. Samo sebou se rozumí, že pro některé pacienty nebude možno předepsat více než dvě dávky denně.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být rovněž použity současně s jinými léčebnými prostředky nebo mohou být použity v souvislosti s aplikací léčebných metod, zaměřených na farmakologické stavy, které mohou být zlepšeny aplikací sloučenin vzorce I, jak jsou v tomto spise definovány.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou použít v kombinaci s jakýmkoliv antikoagulačním činidlem, činidlem zabraňujícím agregaci destiček, antitrombotickým činidlem nebo profibrinolytickým činidlem. Před zákrokem, v jeho průběhu i po

něm jsou pacienti často souběžně léčeni prostředky těchto typů, buď aby se bezpečně provedl zákrok, nebo aby se zabránilo škodlivým následkům tvorby trombů. K příkladům typů látek, které jsou známy jako antikoagulanty, antiagregační látky, antitrombotická nebo fibrinolytická činidla, patří jakékoliv prostředky obsahující heparin, nízkomolekulární heparin, pentasacharidy, antygonisty receptorů fibrinogenu, inhibitory trombinu, inhibitory faktoru Xa nebo inhibitory faktoru VIIa.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou používat v kombinaci s jakýmkoliv antihypertenzivním činidlem nebo činidlem regulujícím hladinu chlosterolu nebo lipidů, nebo souběžně při léčbě restenózy, aterosklerózy nebo vysokého krevního tlaku. Některé příklady činidel, užitečných v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu při léčbě vysokého krevního tlaku zahrnují sloučeniny následujících typů:

betablokátory, ACE inhibitory, antagonisty kalciových kanálů a antagonisty alfa-receptorů. Některé příklady činidel, užitečných v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu při léčbě zvýšené hladiny cholesterolu nebo nenormální hladiny lipidů zahrnují sloučeniny, známé jako inhibitory HMGCoA reductázy, nebo sloučeniny fibrátového typu.

Rozumí se, že předložený vynález zahrnuje i kombinace sloučenin podle předloženého vynálezu s jedním nebo více výše zmíněných typů léčebných látek.

Sloučeniny, jichž se předložený vynález týká, se vyznačují výraznými farmakologickými aktivitami v testech, popsáných v literatuře i v dalším textu. Máme za to, že výsledky těchto testů se vztahují i na fyziologickou aktivitu u lidí a ostatních savců.

#### Enzymové testy

Schopnost sloučenin podle vynálezu působit jako inhibitory faktoru Xa, trombinu, trypsinu, aktivátoru tkáňového

plasminogenu (t-PA), aktivátoru urokinázového plasminogenu (u-PA), plasminu a aktivovaného proteínu C, se hodnotí stanovením koncentrace inhibitoru, která u čistých enzymů způsobuje 50% ztrátu enzymové aktivity (IC50).

Všechna stanovení enzymových aktivit se provádějí při laboratorní teplotě v 96tíjankových mikrodestičkách, při výsledné koncentraci enzymů  $1 \text{ nmol.l}^{-1}$ . Koncentrace faktoru Xa a trombinu se stanoví titrací aktivního místa a koncentrace ostatních enzymů vycházejí z údajů o koncentraci bílkovin, uvedených výrobcem. Sloučeniny podle vynálezu se rozpustí v DMSO a zředí se příslušnými pufrů tak, aby výsledná koncentrace DMSO byla maximálně 1,25 %. Zředěné roztoky látek se přidávají do jamek, které obsahují pufr a enzym, a směs se preinkubuje 5 až 30 minut. Enzymatická reakce se iniciuje přidávkem substrátu. Vznikající zabarvení, vzniklé hydrolýzou peptid-p-nitroanilidového substrátu, se kontinuálně monitoruje po dobu 5 minut na mikrodestičkovém Vmax spektrometru (Molecular Devices) při 405 nm. Za těchto podmínek je ve všech případech konverze substrátu menší než 10%. Ze stanovených počátečních rychlostí se vypočítá množství inhibitoru, které způsobuje 50%ní snížení rychlosti ve srovnání s kontrolním vzorkem (IC50). Hodnoty zdánlivých  $K_i$  se určí ze vztahu dle Chenga a Prusoffa ( $IC_{50} = K_i[1+[S]/K_m]$ ), který předpokládá kompetitivní průběh inhibice.

Pro hodnocení účinnosti sloučenin podle vynálezu v normální lidské plasmě lze použít další, *in vitro* test. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas je test, založený na koagulaci plasmy, který využívá tvorbu faktoru Xa *in situ*, jeho spojení do protrombinázového komplexu a následného vzniku trombinu a fibrinu, což nakonec vede ke vzniku sraženiny jako ke konečnému bodu testu. Tento postup je obvykle používán pro klinické *ex vivo* monitorování účinku běžně používaného antikoagulantu heparinu, právě tak jako pro klinické zkoušky antitrombinových léčiv ve vývoji. Proto účinnost v tomto *in vitro* testu je považována za modelový marker antikoagulační aktivity *in vivo*.

Test založený na koagulaci lidské plasmy

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas se stanoví dvojmo na přístroji MLA Electra 800. Normální lidská plasma v citrátu (100  $\mu$ l; George King Biomedical) se přidá do kyvety, která obsahuje 100  $\mu$ l sloučeniny podle vynálezu v pufru Tris-NaCl (pH 7,5) a vloží se do přístroje. Po 3 minutovém nahřátí zařízení automaticky dávkuje 100  $\mu$ l aktivovaného cefaloplastinového činidla (Actin, Dade) a koagulace se pak iniciuje přidavkem 100  $\mu$ l 0,035 M  $\text{CaCl}_2$ . Tvorba sraženiny je monitorována spektrofotometricky a čas se měří v sekundách. Účinnost testované sloučeniny podle vynálezu se vyjadřuje jako její koncentrace, která zdvojnásobí koagulační čas, nalezený pro kontrolní vzorek lidské plasmy bez přidavku testované látky.

*In vivo* antitrombotická účinnost sloučenin podle vynálezu může být také vyhodnocena na dvou obecně prověřených zvířecích modelech akutní vaskulární trombózy. Modely trombózy jugulární vény králíka a trombózy karotidy potkana jsou užity k průkazu antitrombotické aktivity sloučenin podle vynálezu jako modely žilní a arteriální trombózy u člověka.

Experimentální *in vivo* model venózní trombózy králíka

Jde o dobře charakterisovaný, v odborné literatuře ověřený model fibrinem bohaté venózní trombózy, který je citlivý vůči některým antikoagulačním lékům včetně heparinu (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis - a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen a U. Hedner. *Thrombosis and Haemostasis*, 71, 214-219 (1994)). Tento model se používá k vyhodnocení *in vivo* schopnosti testovaných sloučenin předejít tvorbě žilních trombu (sraženin), tvořících se v místě poškození a parciální stáze jugulární žíly.

Samci a samice novozélandského bílého králíka o hmotnosti 1,5 - 2 kg se anestetizují 35 mg/kg ketaminu a 5 mg/kg xylazinu v celkovém objemu 1 ml/kg (i.m.). Do pravé jugulární vény se zavede kanyla pro infusi anestetika (ketamin/xylazin 17/2,5 mg/kg/hod, rychlostí přibližně 0,5 ml/hod) a testovaných látek. Arteriální krevní tlak se monitoruje prostřednictvím kanyly, zavedené do pravé karotidy, z které se též odebírají vzorky krve. Tělesná teplota se udržuje pomocí přístroje GYAMART T-PUMP na 39 °C. Potom se izoluje levá zevní jugulární véna a všechna cévní odvětvení se na 2 - 3 cm obnažené části zaškrtí. Dále se zavede kanyla do vnitřní jugulární vény těsně nad rozvětvením společné jugulární vény, přičemž špička kanyly je předsunuta blíže ke společné jugulární véně. Pomocí atraumatických cévních svorek se vymezí 1 cm izolované vény a relativní stenózy se docílí ligací vény na injekční jehlu 18G na celou vzdálenost svorek. Tím se v poškozeném místě vytvoří oblast s redukováným průtokem a parciální stází. Vymezený segment se kanylou, zavedenou do vnitřní vény, pomalu 2 - 3krát vypláchne fyziologickým roztokem. Potom se segment na 5 minut naplní 0,5 ml 0,5% polyoxyethylenetheru (W-1). Látka W-1 je detergent, který naruší endoteliální buňky segmentu a tím dojde k vytvoření trombogenního povrchu, který iniciuje tvorbu sraženiny. Po 5 min. působení se W-1 odčerpá a segment se znovu pomalu 2 - 3krát, vypláchne fyziologickým roztokem. Vaskulární svorky se odstraní, čímž se v izolované části cévy obnoví průtok krve. Po dobu 30 minut se nechá vytvářet krevní sraženina, potom se véna přeruší těsně pod stenotickou ligací a vyšetrí se průtok krve (nedochází-li k průtoku krve, stav se hodnotí jako úplná okluze). Dále se celý izolovaný cévní segment podváže a vyjme se vytvořená krevní sraženina, která se zváží (mokrá hmotnost). Vliv testovaných sloučenin na konečnou hmotnost krevních sraženin představuje primární výsledek. Experimentální zvířata jsou udržována za stejných podmínek po dobu dalších 30 minut, aby se stanovila konečná farmakodynamická míra antikoagulace. Podávání testovaných

sloučenin se zahájí 15 minut před vaskulárním poškozením, způsobeným W-1, a pokračuje po celou dobu tvorby a zrání sraženiny. Pro zhodnocení hemostatických parametrů se odeberou celkem tři vzorky krve (po 3 ml): první těsně před aplikací W-1, druhý 30 minut po odstranění vaskulárních svorek, a třetí v závěru experimentu. Antitrombotická účinnost se vyjadřuje jako redukce celkové hmotnosti sraženiny v preparátech po působení sloučenin podle vynálezu, vztažená ke kontrolním zvířatům, kterým bylo podáno jenom vehikulum.

Experimentální *in vivo* model arteriální trombózy potkana

Antitrombotická účinnost inhibitorů faktoru Xa proti destičkami bohaté arteriální trombóze může být vyhodnocena za použití dobře charakterizovaného modelu FeCl<sub>2</sub>-indukované trombózy potkaní karotidy (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef a M.L. Ogletree, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 22, 526-533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K.D. Kurtz, B.W. Main, and G.E. Sandusky, *Thrombosis Research*, 60, 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model, R.J. Broersma, L.W. Kutcher and E.F. Heminger, *Thrombosis Research*, 64, 405-412 (1991)). Tento model je široce využíván k zhodnocení antitrombotického potenciálu nejrůznějších agens, včetně heparinu a přímo působících inhibitorů trombinu.

Potkaní typu Sprague Dawley o hmotnosti 375 - 450 g se anestetizují pentobarbitalem sodným (50 mg/kg, i.p.). Po dosažení dostatečné anestezie se ventrální povrch krku oholí a připraví pro aseptickou chirurgii. Připojí se elektrody elektrokardiografu a během experimentu se snímá svod II. Do pravé femorální vény a arterie se zavedou kanyly s hadičkou PE-50 pro aplikaci sloučenin podle vynálezu, odběr krevních vzorků a snímání krevního tlaku. Ventrální povrch hrdla se chirurgicky otevře a obnaží se průdušnice, která se intubuje

hadičkou PE-240, aby se zabezpečila průchodnost dýchacích cest. Pravá karotida se izoluje a kolem cévy se aplikují dva stehy hedvábím typu 4-0, aby se usnadnila instrumentace. Kolem cévy se potom umístí elektromagnetická průtoková sonda (lumen 0,95 - 1,0 mm) na měření průtoku krve. Distálně k sondě se podvlékne proužek parafilmu 4 x 4 mm, aby se céva isolovala od obklopujícího svalového lůžka. Jakmile se nastaví základní čára průtokového měření, navrch cévy ve směru průtoku sondou se přiloží proužek filtračního papíru (2 x 5 mm), nasyceného 35%ním roztokem  $\text{FeCl}_2$ , který se po deseti minutách odstraní.  $\text{FeCl}_2$  difunduje do podložního segmentu arterie a způsobí deendotelializaci, jejímž výsledkem je vznik akutního trombu. Po aplikaci filtračního papíru, nasyceného  $\text{FeCl}_2$ , se po dobu 60 minut monitoruje krevní tlak, průtok krve karotidovou arterií a srdeční tep. Jakmile se céva uzavře (definuje se jako nulový průtok krve), nebo za 60 minut po aplikaci filtračního papíru (je-li udržena průchodnost) se arterie proximálně a distálně k ploše poškození liguje a vyřízne se. Trombus se vyjme, okamžitě se zváží a zaznamená se jako primární výsledek.

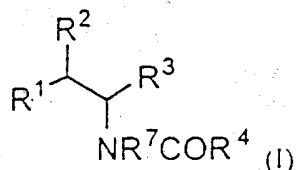
Po chirurgickém výkonu se odebere kontrolní vzorek krve (B1). Všechny krevní vzorky se odebírají z arteriálního katetru a smíchají se s citrátem sodným, aby se zabránilo koagulaci. Po každém odběru se katetr propláchne 0,5 ml 0,9%ního fyziologického roztoku. Sloučeniny podle vynálezu se začnou intravenózně (i.v.) podávat 5 minut před aplikací  $\text{FeCl}_2$ . Časový úsek mezi aplikací  $\text{FeCl}_2$  a dosažením nulového průtoku krve karotidou je označován jako čas okluze (TTO). Cévě, která neokluduje během 60 minut, se přiřadí hodnota TTO 60 minut. Pět minut po aplikaci  $\text{FeCl}_2$  se odebere druhý krevní vzorek (B2). Po desetiminutové expozici  $\text{FeCl}_2$  se filtrační papír z cévy odstraní a zvíře se po zbytek experimentu dále monitoruje. Po dosažení nulového krevního průtoku se odebere třetí krevní vzorek (B3) a oddělí se sraženina, která se zváží. Současně s odběrem vzorků krve se na bříšku palce přední končetiny provede zkouška krvácivosti. Ze všech krevních vzorků se

stanoví koagulační profily, které se skládají z aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) a protrombinového času (PT). V některých případech mohou být sloučeniny podle vynálezu aplikovány i perorálně. Potkani se manuálně standardním způsobem zadrží a testované sloučeniny se aplikují orální sondou pomocí zahnuté dávkovací jehly typu 18G (objem 5 ml/kg). Patnáct minut po nitrožilovém dávkování se zvířatům aplikuje anestezie, provede se výšepopsaná instrumentace a výsledky se vyhodnotí dle výše uvedeného protokolu.

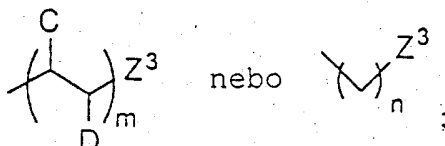
Předložený vynález může zahrnovat i jiné specifické varianty, aniž by se odchyloval od své podstaty nebo základních rysů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I

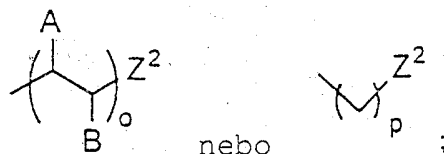


kde R<sup>1</sup> je skupina vzorce



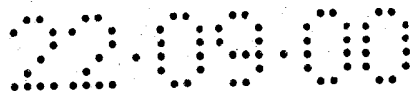
R<sup>2</sup> je atom vodíku, skupina -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, skupina -C(O)R<sup>5</sup>, skupina -CONR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, skupina -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup> nebo skupina -CH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, Z<sup>1</sup>-alkylová skupina nebo skupina vzorce



R<sup>4</sup> je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklenylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroaralkylová skupina, popřípadě substituovaná aralkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroaralkenylová skupina, popřípadě substituovaná aralkinylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroaralkinylová skupina;

R<sup>5</sup> je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;



$R^6$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina,  $Z^2$ - (nižší alkylová skupina), nižší acylová skupina, aroylová skupina nebo heteroaroylová skupina;

$R^7$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

A a B jsou atomy vodíku nebo spolu tvoří vazbu;

C a D jsou atomy vodíku nebo spolu tvoří vazbu;

$Z^1$  je skupina  $R^6O-$  nebo skupina  $R^6S-$ , nebo skupina  $Y^1Y^2N-$ ;

$Z^2$  je popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, a popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina;

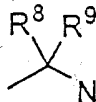
$Z^3$  je substituovaná arylová skupina, substituovaná cykloalkylová skupina, substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kde přinejmenším jeden ze substituentů na kruhu obsahuje alespoň jeden bázeický atom dusíku, nebo alespoň jeden atom dusíku je součástí kruhového systému v heteroarylovém, heterocyklylovém nebo heterocyklylovém zbytku;

$Y^1$  a  $Y^2$  jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, acylová skupina nebo aroylová skupina; a

m a o jsou nezávisle na sobě 1 nebo 2;

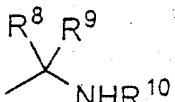
n a p jsou nezávisle na sobě 0, 1 nebo 3; nebo

jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich N-oxidy, jejich solváty, jejich kyselinové bioizostery, a jejich profarmaka, za podmínky, že skupina  $Z^3$  není fenylová skupina, je-li

substituována zbytkem vzorce  kde  $R^8$  a  $R^9$  jsou atomy vodíku nebo společně tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , přičemž skupiny  $R^{10}$  a  $R^{11}$  jsou atomy vodíku.

2. Sloučenina podle nároku 1, za předpokladu, že

$Z^3$  je jiná skupina než fenylová skupina, když je substituována

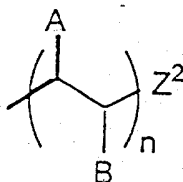
zbytkem vzorce , kde  $R^8$  a  $R^9$  spolu tvoří skupinu  $=NR^{11}$ , kde  $R^{10}$  a  $R^{11}$  jsou nezávisle popřípadě substituované nižší alkylové skupiny.

3. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^8$  a  $R^9$  společně tvoří skupinu  $=NR^{11}$ ; a  $R^{10}$  a  $R^{11}$  jsou nezávisle atom vodíku, skupina  $HO-$ , nebo skupina  $R^{12}O_2C-$ .

4. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^2$  je atom vodíku, skupina  $-CO_2R^5$ , skupina  $-CH_2OR^6$  nebo skupina  $-CH_2SR^6$ .

5. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^2$  je atom vodíku, skupina  $-CO_2R^5$ , nebo skupina  $-CH_2OR^6$ .

6. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^2$  je skupina  $-CO_2R^5$  a  $R^5$  je nižší alkylová skupina.
7. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^2$  je skupina  $-CH_2OR^6$  nebo skupina  $-CH_2SR^6$  a  $R^6$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina.
8. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^3$  je nižší alkylová skupina, skupina  $R^6O$  (nižší alkylová skupina) - nebo skupina vzorce



kde A a B jsou atomy vodíku a n je 1.

9. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^4$  je popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, nebo popřípadě substituovaná aralkinylová skupina.
10. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^4$  je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná naftylová skupina, nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina.
11. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^4$ , jako popřípadě substituovaná fenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, je

popřípadě substituovaná (fenylovou skupinou substituovaná fenylová) skupina, popřípadě substituovaná (heteroarylovou skupinou substituovaná fenylová) skupina, popřípadě substituovaná (fenylovou skupinou substituovaná heteroarylová) skupina, nebo popřípadě substituovaná (heteroarylovou skupinou substituovaná heteroarylová) skupina.

12. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^5$  je nižší alkylová skupina.

13. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^6$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina.

14. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^7$  je atom vodíku.

15. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^8$  a  $R^9$  jsou atomy vodíku.

16. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $R^{12}$  je nižší alkylová skupina.

17. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $n$  je 1.

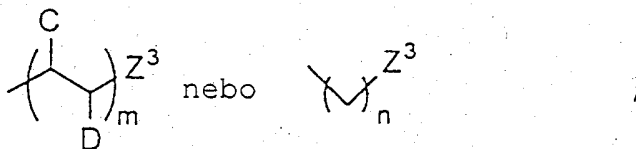
18. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $Z^1$  je substituováno přinejmenším amidinoskupinou v meta nebo para poloze cyklického systému  $Z^3$ , vztaženo na polohu připojení  $Z^3$  ke zbytku molekuly.



19. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že  $Z^1$  je popřípadě substituovaná arylová skupina.

20. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že  $Z^1$  je fenylová skupina.

21. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že  $R^1$  je skupina vzorce



ma n jsou 1;

C a D jsou atomy vodíku; a

$Z^3$  je popřípadě substituovaná azaheteroarylová skupina,  
popřípadě substituovaná azaheterocyklylová skupina, popřípadě  
substituovaná azaheterocyklenylová skupina, popřípadě  
substituovaná kondenzovaná arylazaheteroarylová skupina,  
popřípadě substituovaná kondenzovaná azaheteroarylarylová  
skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná  
azaheteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná  
kondenzovaná azaheteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě  
substituovaná kondenzovaná azaheteroarylheterocyklylová  
skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná  
azaheteroarylheterocyklenylová skupina, popřípadě  
substituovaná kondenzovaná azaheteroarylazaheterocyklylová  
skupina, nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná  
azaheteroarylazaheterocyklenylová skupina.

22. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že

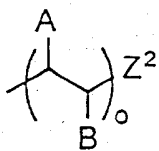
$R^8$  a  $R^9$  společně tvoří skupinu  $=NR^{11}$ ;

$R^{11}$  je atom vodíku;

$R^{10}$  je atom vodíku;

$R^2$  je atom vodíku, skupina  $-\text{CO}_2R^5$ , skupina  $-\text{C}(\text{O})R^5$ , skupina  $-\text{CH}_2\text{OR}^6$  nebo skupina  $-\text{CH}_2\text{SR}^6$ ;

$R^3$  je atom vodíku, alkylová skupina,  $Z^1$ -alkylová skupina nebo skupina vzorce



$R^4$  je popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná arylheteroarylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylarylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, nebo popřípadě substituovaná kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina;

$R^6$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

A, B, C a D,  $R^7$  jsou atomy vodíku;

$R^8$  a  $R^9$  spolu tvoří skupinu  $=\text{NR}^{11}$ ;

$R^{11}$  je atom vodíku;

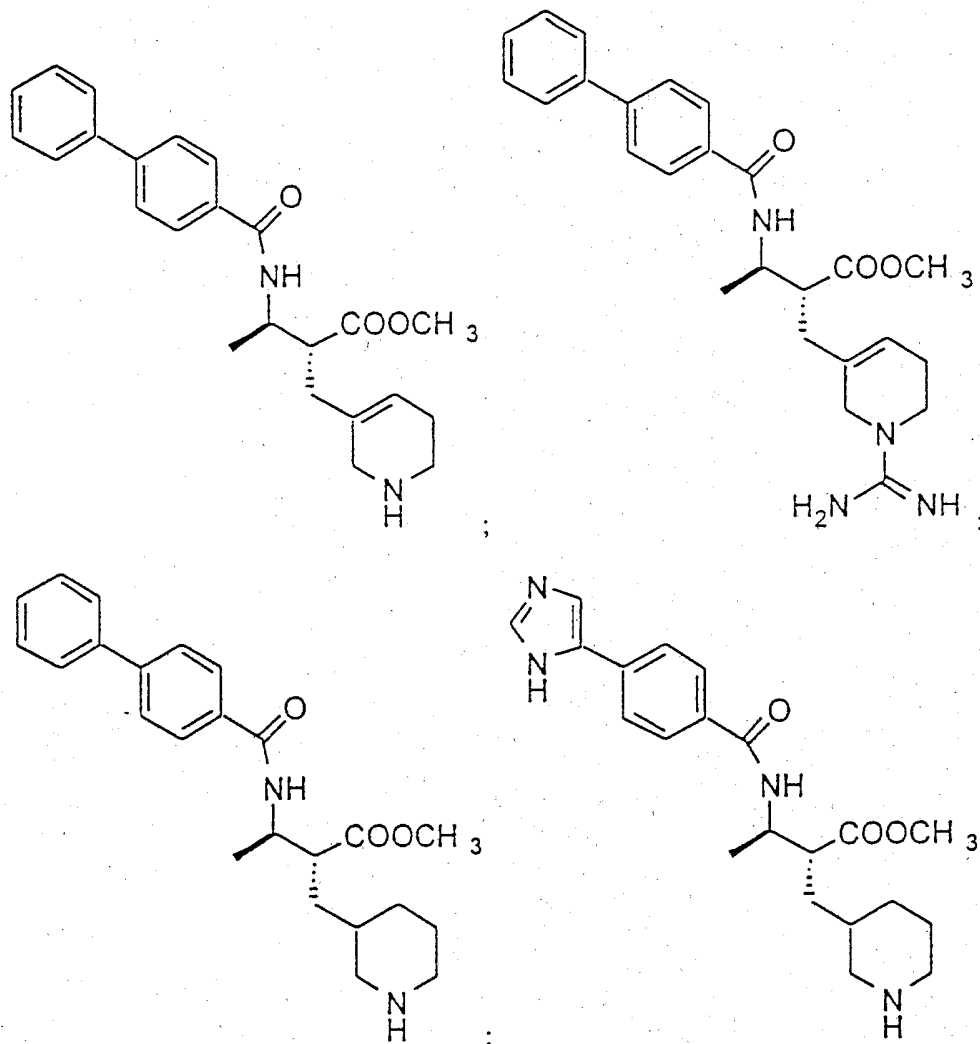
Q je skupina  $\text{R}^6\text{O}-$ ;

o a m jsou 1;

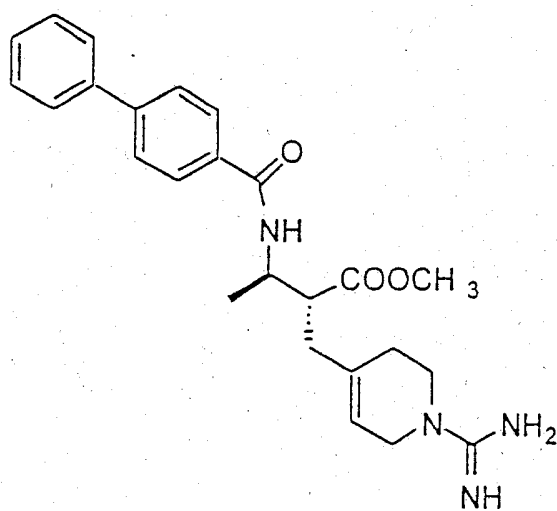
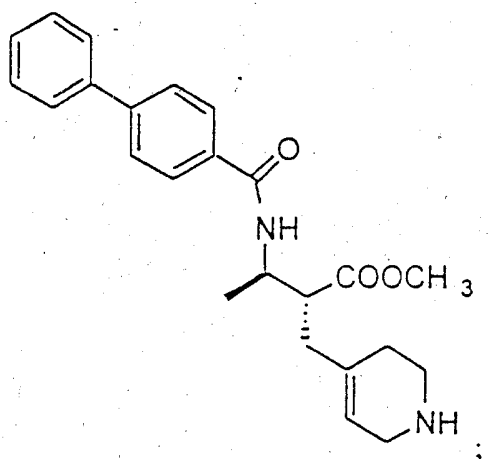
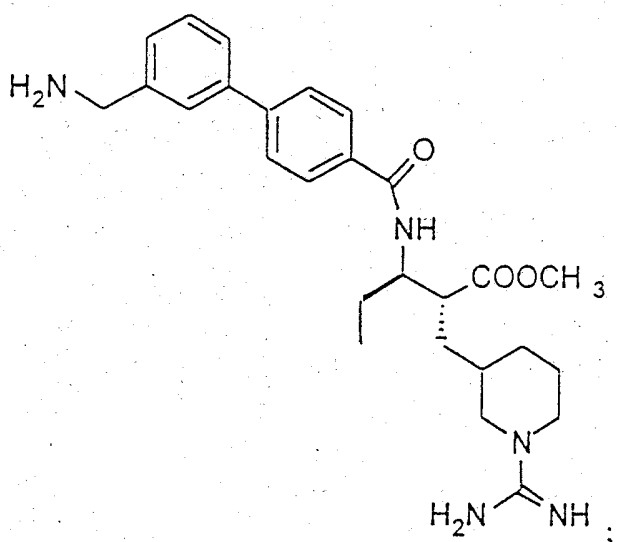
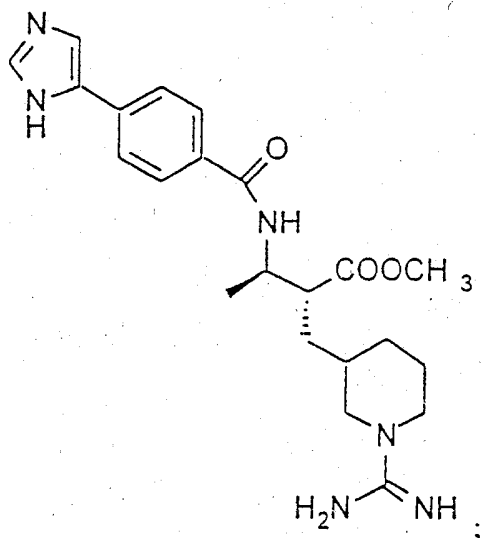
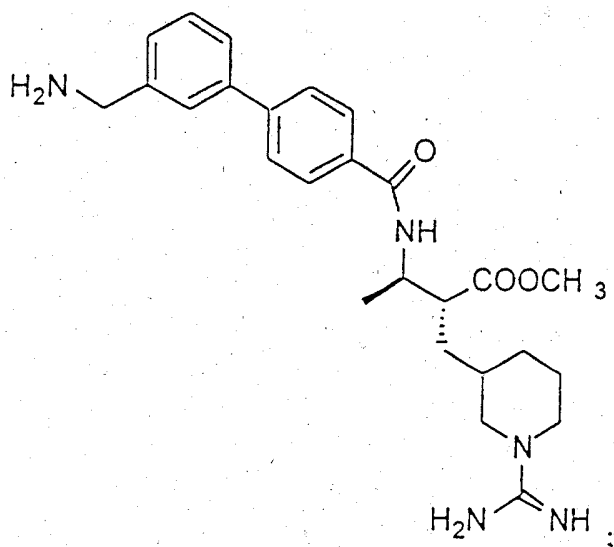
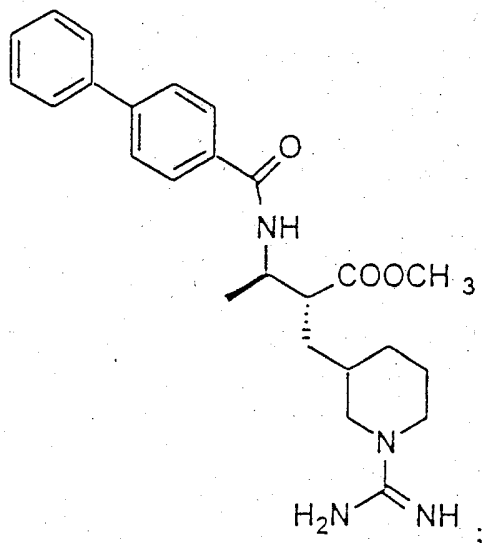
n je 1 nebo 3; nebo

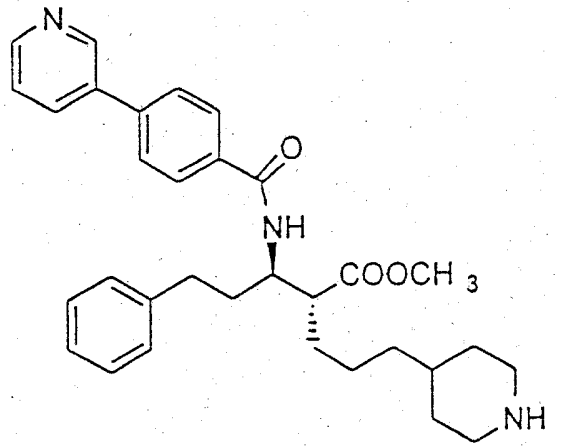
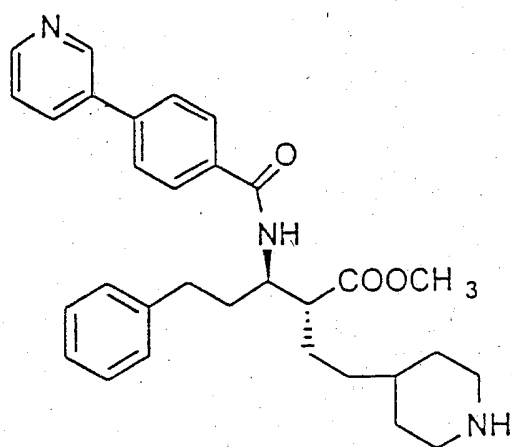
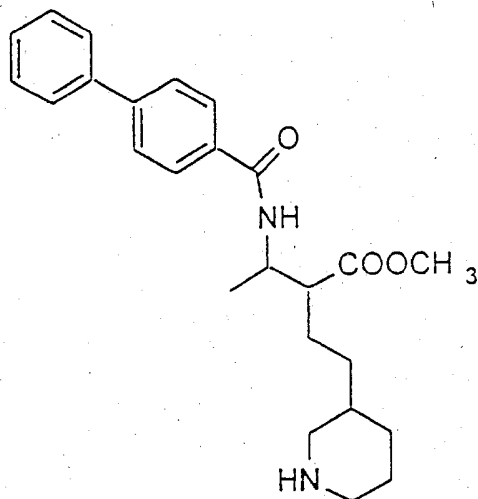
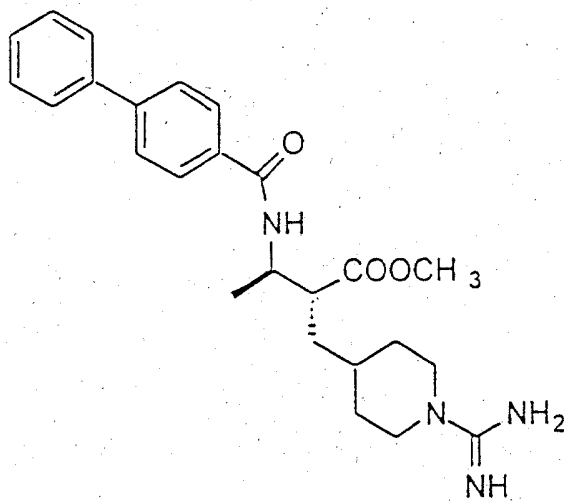
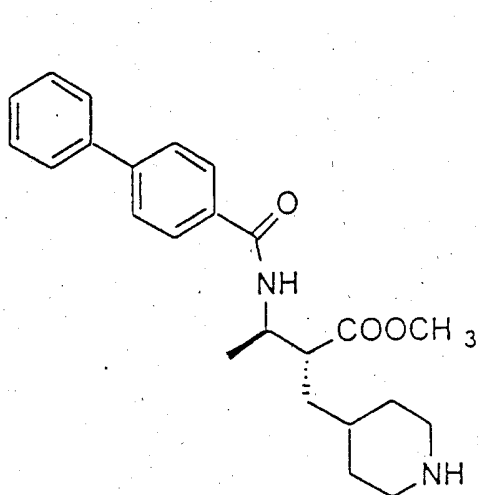
její farmaceuticky přijatelná sůl, její N-oxid, nebo její profarmakum.

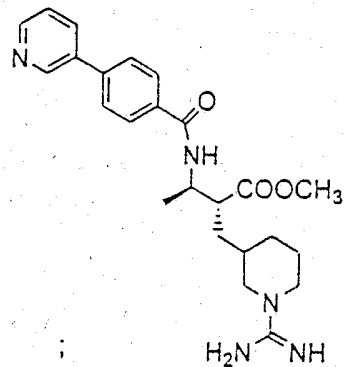
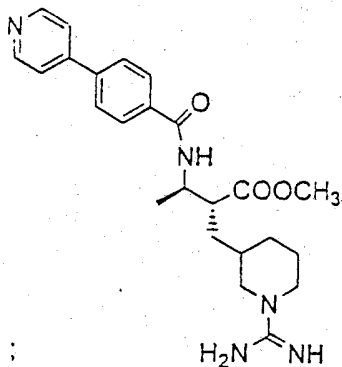
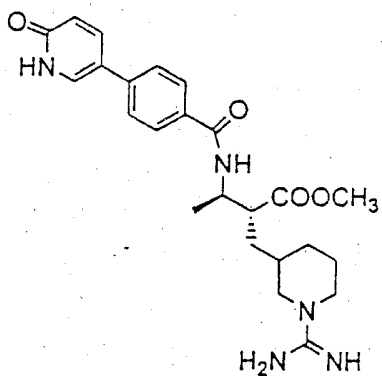
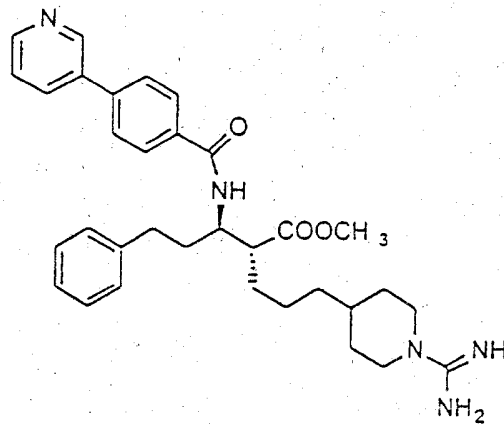
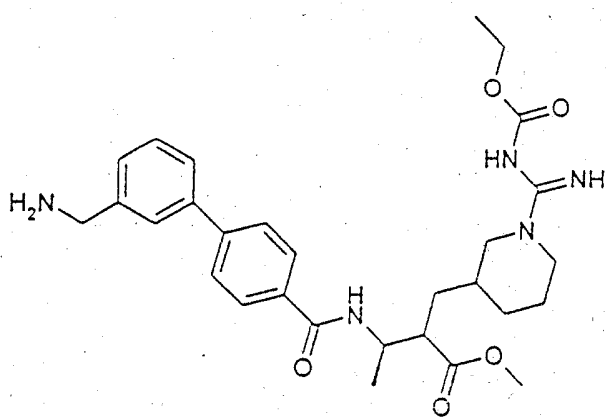
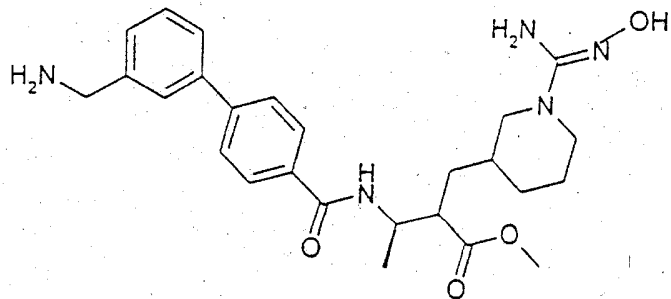
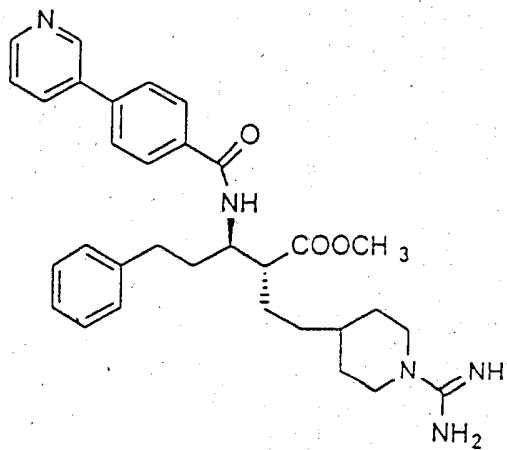
23. Sloučenina podle nároku 1, následujícího vzorce:

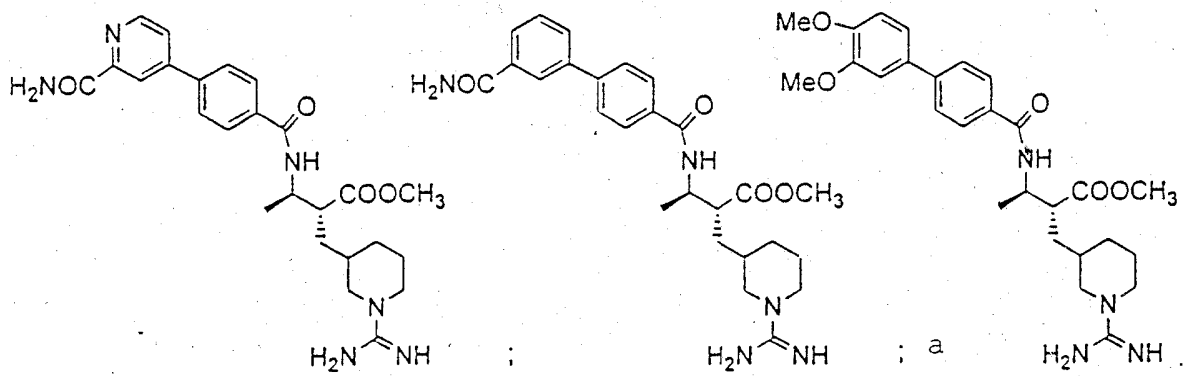
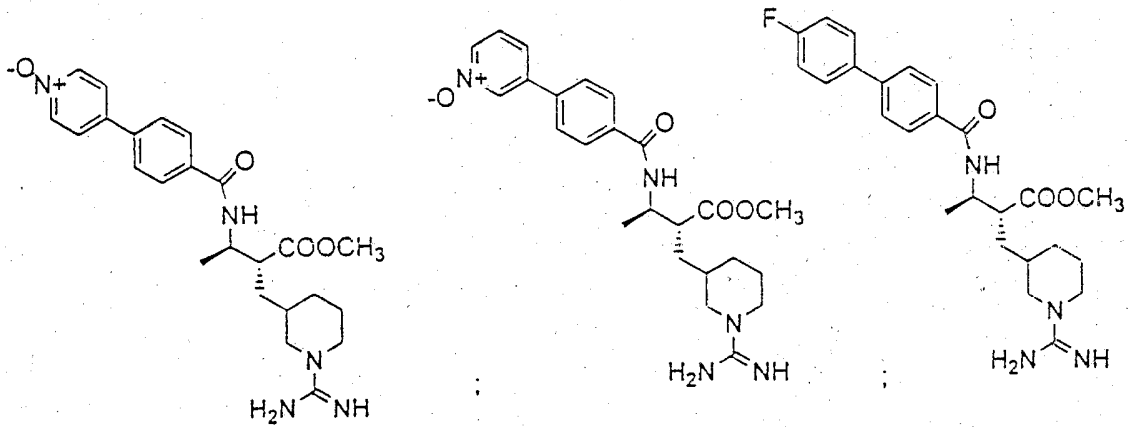
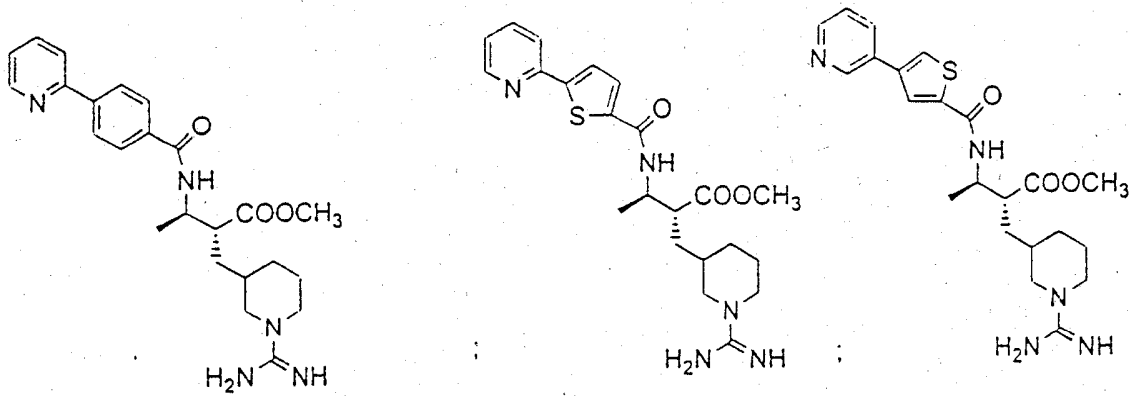


22.09.00

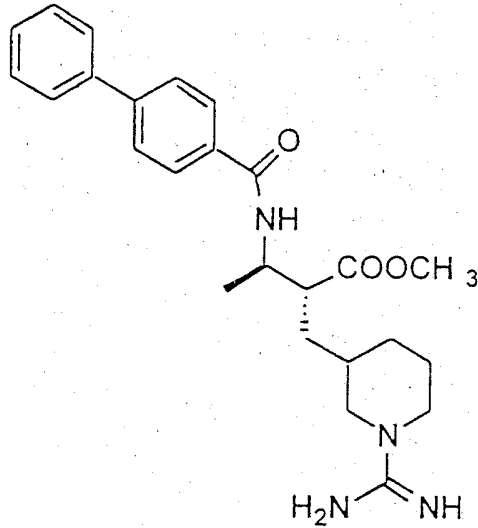




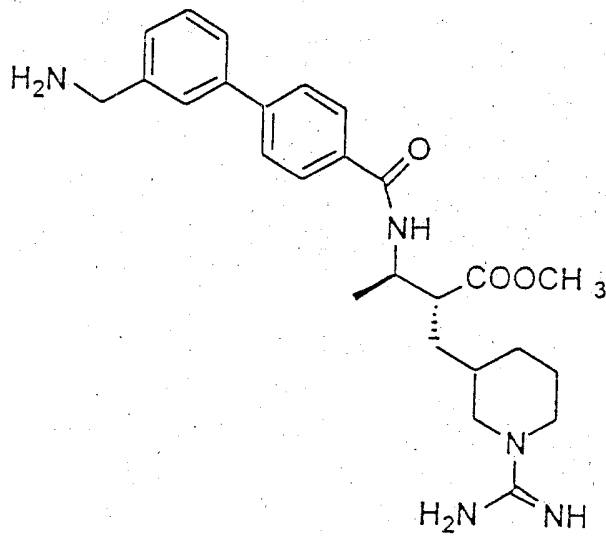




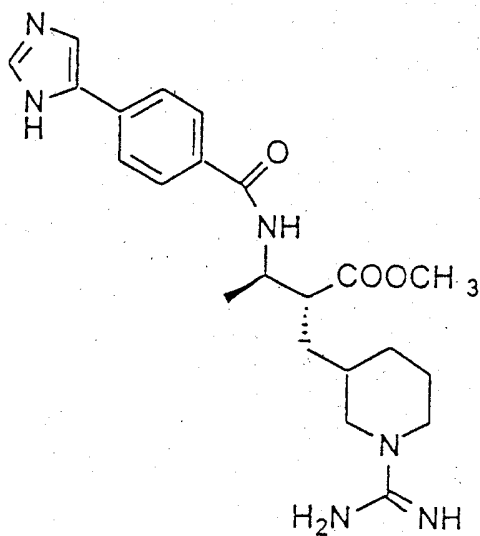
24. Sloučenina podle nároku 1, vzorce



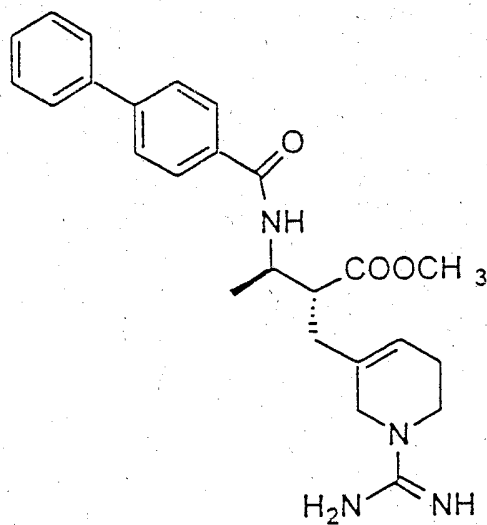
25. Sloučenina podle nároku 1, vzorce



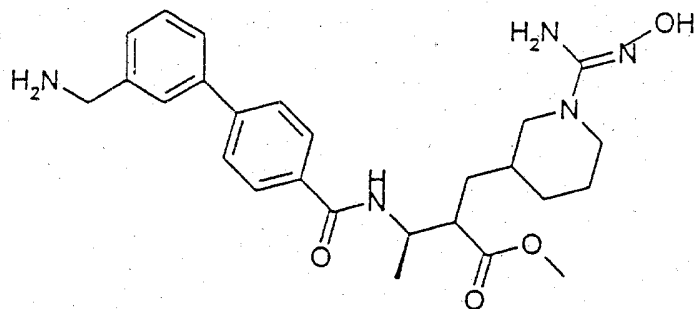
26. Sloučenina podle nároku 1, vzorce

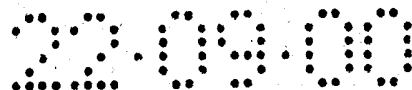


27. Sloučenina podle nároku 1, vzorce



28. Sloučenina podle nároku 1, vzorce





29. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.
30. Způsob inhibice aktivity faktoru Xa, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se farmaceuticky účinným množstvím sloučeniny vzorce I působí na materiál, obsahující Faktor Xa.
31. Způsob inhibice tvorby trombinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se farmaceuticky účinným množstvím sloučeniny vzorce I působí na materiál, obsahující Faktor Xa.
32. Způsob léčby pacientů, trpících nebo ohrožených chorobnými stavy, spojenými s fyziologicky škodlivou nadměrnou aktivitou faktoru Xa, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientovi podá farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.
33. Způsob léčby pacientů, trpících nebo ohrožených chorobnými stavy, spojenými s fyziologicky škodlivým nadměrným množstvím trombinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientovi podá farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.