

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.11.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.11.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2003/252508**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/US01/51647**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO03/053331**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1403

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 233/00

A 61 K 31/55

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Yamashita Dennis S., King of Prussia, PA, US;
Veber Daniel F., King of Prussia, PA, US;
Marquis Robert W., King of Prussia, PA, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitor proteasy

(57) Anotace:

Předložené řešení poskytuje 4-aminoazepan-3-onové inhibitory proteasy substituované 1-amino-1-acylcykloalkanem se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkanové části a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty, které inhibují proteasy, včetně kethepsinu K, farmaceutické prostředky s obsahem takových sloučenin, nové meziprodukty takových sloučenin a způsob léčení nemocí nadměrnou ztrátou kosti nebo degradace chrupavky nebo matrix, včetně osteoporózy, nemocí dásní včetně gingivitidy a periodontitidy, artritidy, specifické osteoartritidy a revmatoidní artritidy, Pagetovy nemoci, hyperkalcémie při nádorových onemocněních a metabolických nemocí kostí, zahrnující inhibici uvedené ztráty kosti nebo nadměrné degradace chrupavky nebo matrix podáváním pacientovi, který to potřebuje, sloučeniny podle předloženého řešení

29.07.03

-1

2003-1403

Inhibitor proteasy

Tato přihláška vynálezu nárokuje výhody vyplývající z US provizorní přihlášky č. 60/252 808, která byla podána 22. listopadu 2000.

Oblast techniky

Tento vynález se obecně týká 4-aminoazepan-3-onových inhibitorů proteasy substituovaných 1-amino-1-acylcykloalkanem se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkanové části, obzvláště takových inhibitorů cystein- a serin-proteas, specifictěji sloučenin, které inhibují cystein-proteasy, ještě specifictěji sloučenin, které inhibují cysteinproteasy z nadtřídy papainu, a ještě více specificky sloučenin, které inhibují cysteinproteasy z třídy kathepsinu, nejspecifictěji sloučenin, které inhibují kathepsin K. Takové sloučeniny jsou obzvláště vhodné pro léčbu nemocí, ve kterých mají účast cysteinproteasy, obzvláště nemocí projevujících se nadměrnou ztrátou kostní hmoty nebo chrupavky, např. osteoporózy, periodontitidy a artritidy.

Dosavadní stav techniky

Kathepsiny jsou členem třídy enzymů, které jsou částí papainové nadtřídy cysteinproteas. V literatuře byly popsány kathepsiny B, H, L, N a S. Nedávno byl polypeptid kathepsinu K a cDNA kodující takový polypeptid zveřejněny v US patentu č. 5 501 969 (je tam nazýván kathepsin O). Kathepsin K byl nedávno exprimován, vyčištěn a popsán. Bossard M. J. a kol., J. Biol. Chem., 271, 12517 až 12524 (1996), Drake F. H. a kol., J. Biol. Chem., 271, 12511 až

12516 (1996), Bromme D. a kol., J. Biol. Chem., 271, 2126 až 2132 (1996).

Kathepsin K byl v literatuře označován různě jako kathepsin O nebo kathepsin O2. Označení kathepsin K je považováno za vhodnější.

Kathepsiny fungují v normálním fyziologickém procesu degradace proteinu živočichů, včetně lidí, např. při degradaci pojivových tkání. Zvýšené hladiny těchto enzymů v těle však mohou vyústit do patologických podmínek vedoucích k nemoci. Kathepsiny jsou tedy účastny jako kauzální činitelé mnoha chorobných stavů, včetně, ale nikoli pouze, infekcí způsobených *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei brucei* a *Crithidia fusiculata*, stejně jako schistosomiasy, malárie, metastázy nádorů, metachromatické leukodystrofie, svalové dystrofie, amytrófie apod., viz mezinárodní publikace číslo WO 94/04172, publikovaná 3. března 1994, a odkazy tam citované, viz také evropskou patentovou přihlášku EP 0 603 873 A1 a odkazy tam citované. Dvě bakteriální cysteinproteasy z *P. gingivallis*, zvané gingipainy, se účastnily pathogenesy gingivitidy. Potempa J a kol., *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445 až 458 (1994).

O kathepsinu K se má za to, že hraje příčinnou roli u nemocí s nadměrnou ztrátou kostní hmoty nebo chrupavky. Kost se skládá z proteinové matrix, v níž jsou inkorporovány jehličkovité nebo ploché krystaly hydroxyapatitu. Kolagen typu I představuje hlavní strukturní protein kosti zahrnující přibližně 90 % proteinové matrix. Zbývajících 10 % matrix se skládá z mnoha nekolagenových proteinů,

včetně osteokalcinu, proteoglykanů, osteopontinu, osteonektinu, thrombospondinu, fibronektinu a kostního sialoproteinu. Kosterní kost podléhá během života na jednotlivých místech remodelaci. Tato místa neboli remodelující jednotky, podstupují cyklus sestávající z fáze kostní resorpce následované fází nahrazování kosti.

Kostní resorpci provádějí osteoklasty, což jsou mnohоядерné buňky krve tvorné řady. Osteoklasty adherují na povrch kosti a vytvářejí pevně uzavřenou zónu, po čemž následuje silné svrašťení membrán na jejich apikálním (tj. resorbčním) povrchu. To vytváří uzavřený extracelulární kompartment na povrchu kosti, který je acidifikován protonovými pumpami ze svrašťené membrány, a do kterého osteoklast vylučuje proteolytické enzymy. Nízké pH kompartmentu rozpouští krystaly hydroxyapatitu na povrchu kosti, zatímco proteolytické enzymy tráví proteinovou matrix. Tímto způsobem je vytvořena resorpční lakuna neboli důlek. Na konci této fáze cyklu položí osteoblastovou proteinovou matrix, která je následně mineralizována. U několika chorobných stavů, jako je osteoporóza a Pagetova choroba, je normální rovnováha mezi kostní resorpcí a tvorbou narušena a v každém cyklu dochází v konečném součtu ke ztrátě kosti. To nakonec vede k oslabení kosti a může vyústit ve zvýšeném riziku zlomenin při minimálním úrazu.

Několik publikovaných studií ukázalo, že inhibitory cysteinproteas jsou účinné při inhibici osteoklasty zprostředkované resorpce kosti a naznačují nezbytnou roli cysteinproteas při resorpci kosti. Například Delaisse a kol., *Biochem. J.*, 192, 365 (1980) zveřejňuje řadu inhibitorů proteasy v systému orgánové kultury myší kosti

a naznačuje, že inhibitory cysteinproteas (např. leupeptin, Z-Phe-Ala-CHN₂) zabraňují resorpci kosti, zatímco inhibitory serinproteas byly neúčinné. Delaisse a kol., Biochem. Biofys. Res. Commun., 125, 441 (1984) zveřejňuje, že E-64 a leupeptin jsou také účinné při prevenci resorpce kosti in vivo, jak bylo změřeno prostřednictvím akutních změn sérového vápníku u krys s dietou s deficitem vápníku. Lerner a kol., J. Bone Min. Res., 7, 433 (1992) zveřejňuje, že cystatin, endogenní inhibitor cysteinproteasy, inhibuje v myši lebeční kosti resorpci kosti stimulovanou PTH. Jiné studie, jako jsou studie provedené Delaissem a kol., Bone, 8, 305 (1987), Hillem a kol., J. Cell. Biochem., 56, 118 (1994) a Evertsem a kol., J. Cell. Physiol., 150, 221 (1992) také uvádějí, že existuje korelace mezi inhibicí aktivity cysteinproteasy a resorpcí kosti. Tezuka a kol., J. Biol. Chem., 269, 1106 (1994), Inaoka a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 206, 89 (1995) a Shi a kol., FEBS Lett., 357, 129 (1995) zveřejňují, že za normálních podmínek je kathepsin K, cysteinproteasa, nadměrně exprimován v osteoklastech a může být hlavní cysteinproteasou přítomnou v těchto buňkách.

Nadměrná selektivní exprese kathepsinu K v osteoklastech silně ukazuje na to, že tento enzym je nezbytný pro kostní resorpci. Selektivní inhibice kathepsinu K může tedy poskytnout účinnou léčbu nemocí s nadměrnou ztrátou kosti včetně, ale nikoli pouze, osteoporózy, nemocí dásní jako je gingivitida a periodontitida, Pagetova choroba, hyperkalcémie při nádorových onemocněních a metabolická nemoc kostí. Zvýšené hladiny kathepsinu K byly také demonstrovány v chondroklastech osteoartritického synovia. Selektivní

inhibice kathepsinu K může tedy být užitečná při léčbě nemocí s nadměrnou degradací chrupavky nebo matrix, včetně, ale nikoli pouze, osteoartritidy a revmatoidní artritidy. Metastatické neoplastické buňky také typicky vykazují vysoké hladiny proteolytických enzymů, které degradují obklopující matrix. Selektivní inhibice kathepsinu K může tedy být užitečná při léčbě jistých neoplastických nemocí.

Je známo několik inhibitorů cysteinproteasy. Palmer, J. Med. Chem., 38, 3193 (1995) zveřejňuje jisté vinylsulfony, které ireversibilně inhibují cysteinproteasy, jako jsou kathepsiny B, L, S, O2 a kruzain. O jiných třídách sloučenin, jako jsou aldehydy, nitrily, alfa-ketokarbonylové sloučeniny, halogenmethylketony, diazomethylketony, (acyloxy)methylketony, ketomethylsulfoniové soli a epoxysukcinylové sloučeniny, bylo také sděleno, že inhibují cysteinproteasy, viz Palmer, tamtéž, a odkazy tam citované.

US patent č. 4 518 528 zveřejňuje peptidylfluoromethylketony jako ireversibilní inhibitory cysteinproteasy. Zveřejněná mezinárodní patentová přihláška č. WO 94/04172 a evropské patentové přihlášky č. EP 0 525 420 A1, EP 0 603 873 A1 a EP 0 611 756 A2 popisují alkoxy-methyl- a merkaptomethylketony, které inhibují cysteinproteasy kathepsiny B, H a L. Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/US94/08868 a evropská patentová přihláška č. EP 0 623 592 A1 popisují alkoxymethyl- a merkaptomethylketony, které inhibují cysteinproteasu IL-1beta konvertasu. Alkoxymethyl- a merkaptomethylketony jsou také popsány jako inhibitory kininogenasy serinproteasy (mezinárodní patentová přihláška č. PCT/GB91/01479).

Azaeptidy, které jsou určeny k dodávání azaaminokyseliny na aktivní místa serinproteas, a které mají dobrou odstupující skupinu, jsou zveřejněny v Elmore a kol., Biochem. J., 107, 103 (1968), Garker a kol., Biochem. J., 139, 555 (1974), Gray a kol., Tetrahedron, 33, 837 (1977), Gupton a kol., J. Biol. Chem., 259, 4279 (1984) a v Powers a kol., J. Biol. Chem., 259, 4288 (1984) a je o nich známo, že inhibují serinproteasy. Navíc J. Med. Chem., 35, 4279 (1992) zveřejňuje jisté estery azaeptidu jako inhibitory cysteinproteasy.

Antipain a leupeptin jsou popsány jako reversibilní inhibitory cysteinproteasy v McConnell a kol., J. Med. Chem., 33, 86 a byly také zveřejněny jako inhibitory serinproteasy v Umezawa a kol., 45 Meth. Enzymol., 678. E64 a jeho syntetická analoga jsou také dobře známy jako inhibitory cysteinproteasy (Barrett, Biochem J., 201, 189 a Grinde, Biochem. Biophys. Acta, 701, 328).

1,3-Diamidopropanony byly popsány jako analgetické látky v US patentech č. 4 749 792 a 4 683 010.

EP 1 008 592 A2 popisuje cyklické amidové deriváty, které inhibují kathepsin K.

Byla tedy identifikována řada strukturně odlišných inhibitorů proteasy. Tyto známé inhibitory však nejsou považovány za vhodné pro použití jako léčivé látky u živočichů, obzvláště lidí, protože trpí různými nedostatky. Tyto nedostatky zahrnují nedostatek selektivity, cytotoxicitu, špatnou rozpustnost a celkově rychlou plasmatickou clearance. Proto tedy existuje

potřeba způsobů léčení nemocí způsobených patologickými hladinami proteas, zejména cysteinproteas, specifičtější kathepsinů, obzvláště kathepsinu K, a nových inhibičních sloučenin užitečných při těchto způsobech.

Původci nyní našli novou třídu 1-amino-1-acylcykloalkanem se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkanové části substituovaných 4-aminoazepan-3-onových sloučenin, které jsou inhibitory proteas, nejspecifičtější kathepsinu K.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí 4-aminoazepan-3-onových inhibitorů proteasy substituovaných 1-amino-1-acylcykloalkanem se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkanové části, obzvláště takových inhibitorů cystein- a serinproteas, specifičtější takových sloučenin, které inhibují cysteinproteasy, ještě specifičtější takových sloučenin, které inhibují cysteinproteasy z nadtřídy papainu, a ještě více specificky takových sloučenin, které inhibují cysteinproteasy z třídy kathepsinu, nejspecifičtější takových sloučenin, které inhibují kathepsin K, a které jsou vhodné při léčbě nemocí, které mohou být terapeuticky pozměněny narušením aktivity takových proteas.

Tudíž, z prvního hlediska, poskytuje tento vynález sloučeninu obecného vzorce (I).

Z jiného hlediska poskytuje tento vynález farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo

pomocnou látku.

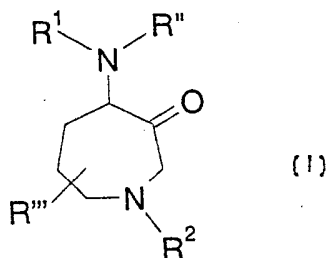
Z ještě dalšího hlediska poskytuje tento vynález meziprodukty užitečné pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Z ještě dalšího hlediska poskytuje tento vynález způsob léčení nemocí, u kterých může být patologie nemoci terapeuticky modifikována inhibicí proteas, obzvláště cystein- a serinproteas, specifitěji cysteinproteas, ještě specifitěji cysteinproteas z nadtřídy papainu, a ještě více specificky cysteinproteas z třídy kathepsinu, nejspecifitěji kathepsinu K.

Ze zvláštního hlediska jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu obzvláště užitečné při léčbě nemocí charakterizovaných ztrátou kosti, jako je osteoporóza, onemocnění dásní, jako je gingivitida a periodontitida, nebo nadměrnou degradací chrupavky nebo matrix, jako jsou osteoartritida a revmatoidní artritida.

Detailní popis vynálezu

Předložený vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce (I):



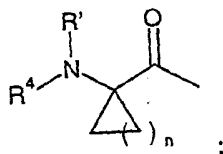
ve kterém

29.07.03

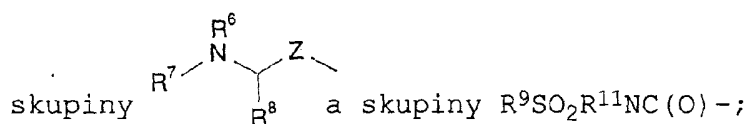
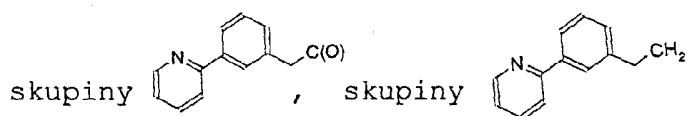
-9

R¹

je

R²

je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy hlíku v alkylové části, skupiny R⁹C(O)-, skupiny R⁹C(S)-, skupiny R⁹SO₂-, skupiny R⁹OC(O)-, skupiny R⁹R¹¹NC(O)-, skupiny R⁹R¹¹NC(S)-, skupiny R⁹(R¹¹)NSO₂-,



skupiny a skupiny R⁹SO₂R¹¹NC(O)-;

R⁴

je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁵C(O)-, skupiny

$R^5C(S)-$, skupiny R^0SO_2- , skupiny $R^5OC(O)-$,
skupiny $R^5R^{12}NC(O)-$ a skupiny $R^5R^{12}NC(S)-$;

R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu
vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku,
alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku,
cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy
uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy
uhlíku v alkylové části, alkanonylové skupiny
se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny
s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a
Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v
alkylové části;

R^6 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu
vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v
alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6
atomy uhlíku v alkylové části;

R^7 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu
vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy
uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy
uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s
0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,
Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v
alkylové části, skupiny $R^{10}C(O)-$, skupiny
 $R^{10}C(S)-$, skupiny $R^{10}SO_2-$, skupiny $R^{10}OC(O)-$,
skupiny $R^{10}R^{13}NC(O)-$ a skupiny $R^{10}R^{13}NC(S)-$;

- R⁸ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku a Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;
- R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny -Ar-COOH a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹⁰ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹¹ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹² je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R¹³ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R'' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R''' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;

Z je zvolen ze souboru sestávajícího z C(O) a

CH_2 ;

n je celé číslo od 1 do 5;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

Ve sloučeninách obecného vzorce (I), n je výhodně 4, k poskytnutí 1-amino-1-acylcyklohexanových sloučenin. Cykloalkylový kruh může být substituovaný nebo nesubstituovaný jednou nebo více alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovými skupinami se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkenylovými skupinami se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylovými skupinami se 2 až 6 atomy uhlíku, Het-alkylovými skupinami s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo atomy halogenu.

Cykloalkylový kruh je výhodněji nesubstituován.

R^4 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^5\text{C}(\text{O})-$, skupiny $R^5\text{C}(\text{S})-$, skupiny $R^5\text{SO}_2-$, skupiny $R^5\text{OC}(\text{O})-$, skupiny $R^5R^{13}\text{NC}(\text{O})-$ a skupiny $R^5R^{13}\text{NC}(\text{S})-$.

R^4 je výhodně zvolen ze souboru sestávajícího ze

29.07.03

-14-

skupiny $R^5OC(O)-$, skupiny $R^5C(O)-$ a skupiny R^5SO_2- .

R^4 je nejvýhodněji skupiny $R^5C(O)-$.

V některých ztělesněních R^4 je výhodně methansulfonyl.

R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkynonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

Výhodně R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkynonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

Výhodněji, a zvláště když R^4 je skupina $R^5C(O)-$, R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z

methyly, zvláště halogenovaného methyly, specifitěji trifluormethyly, zvláště alkoxy skupiny

s 1 až 6 atomy uhlíku a methylu substituovaného aryloxyskupinou, specifičtěji fenoxymethylu, 4-fluorfenoxymethylu, zvláště heterocyklem substituovaného methylu, specifičtěji 2-thienylmethylu;

ethylu, zvláště piperidin-1-ylethylu;

butylu, zvláště arylem substituovaného butylu, specifičtěji 4-(4-methoxy)fenylbutylu;

isopentylu;

cyklohexylu;

butenylu, zvláště arylem substituovaného butenylu, specifičtěji 4,4-bis(4-methoxyfenyl)-but-3-enylu;

acetylu;

pentanonylu, zvláště 4-pentanonylu;

fenylu, zvláště fenylu substituovaného jedním nebo více atomy halogenu, specifičtěji 3,4-dichlorfenylu a 4-fluorfenyl, zvláště fenylu substituovaného jednou nebo více aryloxyskupinami nebo alkoxykupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, specifičtěji 3,4-dimethoxyfenylu, 3-benzyloxy-4-methoxyfenylu, zvláště fenylu substituovaného jednou nebo více alkylsulfonylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, specifičtěji 4-methansulfonylfenylu;

benzylu;

naftalenylu, zvláště naftylen-2-ylu;

benzo[1,3]dioxolyly, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu;

furylu, zvláště furan-2-ylu, zvláště nitroskupinou substituovaného furylu, specifictěji 5-nitrofuran-2-ylu, specifictěji halogenem substituovaného furylu, ještě specifictěji 5-bromfuran-2-ylu, specifictěji arylem substituovaného furylu, ještě specifictěji 5-(4-chlorfenyl)furan-2-ylu, 5-(4-nitrofenyl)furan-2-ylu, 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-ylu, specifictěji alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného furylu, ještě specifictěji 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethylfuran-3-ylu;

tetrahydrofuranylu, zvláště tetrahydrofuran-2-ylu;

benzofuranylu, zvláště benzofuran-2-ylu, zvláště alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného benzofuranylu, specifictěji 7-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, 5,6-dimethoxybenzofuran-2-ylu, 5-(2-piperazin-4-terc-butylester kyseliny karboxylové-ethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-morfolino-4-ylethoxy)benzofuran-2-ylu,

29.07.03

5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-ylu,
5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-ylu,
5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-
-3-methylbenzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-
-methylbenzofuran-2-ylu; zvláště halogenem
substituovaného benzofuranylu, specifictěji
5-fluorbenzofuran-2-ylu, 5,6-difluorbenzo-
furan-2-ylu, 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu,
6-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu; zvláště
alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaného benzofuranylu, nejspecifictěji
3-methylbenzofuran-2-ylu, 3,5-dimethyl-
benzofuran-2-ylu a 3-ethylbenzofuran-2-ylu;

nafto[2,1-b]furanylu, zvláště nafto[2,1-b]-
furan-2-ylu, alkylem substituovaného
nafto[2,1-b]furanylu, zvláště 1-methyl-
nafto[2,1-b]furan-2-ylu;

benzo[b]thienylu, zvláště benzo[b]thio-
fen-2-ylu; zvláště alkoxyskupinou s 1 až 6
atomy uhlíku substituovaného benzo[b]-
thienylu, specifictěji 5,6-dimethoxy-
benzo[b]thiofen-2-ylu;

chinolylu, zvláště chinolin-2-ylu, chino-
lin-3-ylu, chinolin-4-ylu, chinolin-6-ylu a
chinolin-8-ylu;

chinoxalinylu, zvláště chinoxalin-2-ylu;

1,8-naftyridinylu, zvláště 1,8-nafty-
ridin-2-ylu;

indolyly, zvláště indol-2-ylu, indol-6-ylu, indol-5-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného indolyly, specifičtější N-methylindol-2-ylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, pyridin-5-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného pyridylu, specifičtější 2-methylpyridin-5-ylu a oxypyridylu, zvláště 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

furo[3,2-b]pyridylu, zvláště furo[3,2-b]-pyridin-2-ylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného furo[3,2-b]pyridylu, zvláště 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-ylu;

thienylu, zvláště thiofen-3-ylu, také thiofen-2-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thienylu, specifičtější 5-methylthiofen-2-ylu a 5-methylthiofen-3-ylu, zvláště atomem halogenu substituovaného thienylu, specifičtější 4,5-dibromthiofen-2-ylu;

thieno[3,2-b]thiofenu, zvláště thieno[3,2-b]-thiofen-2-ylu, specifičtější alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, specifičtější 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylu;

isoxazolyly, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolyly, specifickěji 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu;

oxazolyly, zvláště oxazol-4-ylu, zvláště arylem substituovaného oxazolyly, specifickěji 5-methyl-2-fenyloxazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného oxazolyly, specifickěji 2-fenyl-5-trifluor-methyloxazol-4-ylu a

1H-benzimidazolyly, zvláště 1H-benzimidazol-5-ylu.

Když R^4 je skupina R^5SO_2 , R^5 je výhodně pyridin-2-yl nebo 1-oxypyridin-2-yl.

R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části. Výhodně R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku a naftalen-2-ylmethylu.

Nejvýhodněji R' je atom vodíku.

R'' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části. Nejvýhodněji R'' je atom vodíku.

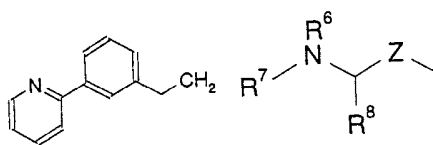
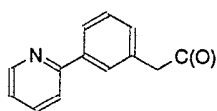
R''' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

R''' je výhodně zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku a alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

R''' je výhodněji zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku a methylu.

Nejvýhodněji R''' je methyl.

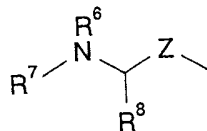
Ve sloučeninách obecného vzorce (I), R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$, skupiny $R^9C(S)-$, skupiny R^9SO_2- , skupiny $R^9OC(O)-$, skupiny $R^9R^{11}NC(O)-$, skupiny $R^9R^{11}NC(S)-$, skupiny $R^9R^{11}NSO_2-$,



a skupiny $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$.

Výhodněji R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$, skupiny R^9SO_2 , skupiny $R^9R^{11}NC(O)-$

a



Ještě výhodněji, R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$ a skupiny R^9SO_2 .

Nejvýhodněji R^2 je skupina R^9SO_2 .

V takových ztělesněních:

R^6 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, výhodně atomu vodíku.

R^7 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^{10}C(O)-$, skupiny $R^{10}C(S)-$, skupiny $R^{10}SO_2-$, skupiny $R^{10}OC(O)-$, skupiny $R^{10}R^{14}NC(O)-$, a skupiny $R^{10}R^{14}NC(S)-$. R^7 je výhodně skupina

$R^{10}OC(O)$.

R^8 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; výhodně alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji isobutylu.

R^9 je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $-Ar-COOH$ a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

R^9 je výhodně zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $-Ar-COOH$ a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

Výhodněji R^9 je zvolen ze souboru sestávajícího z

methyly;

ethylu, zvláště cykloalkylalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části substituovaného ethylu, specifitěji 2-cyklo-

hexylethylu;

propylu;

butylu, zvláště alkylbutylu s 1 až 6 atomy
uhlíku v alkylové části, specifičtěji
3-methylbutylu;

terc-butylu, zvláště když R^2 je skupina
 $R^9OC(O)$;

isopentylu;

fenylu, zvláště atomem halogenu substituovaného
fenylu, specifičtěji 3,4-dichlorfenylu, 4-brom-
fenylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluor-
fenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu,
4-chlorfenylu, zvláště alkoxyfenylu s 1 až 6
atomy uhlíku v alkoxylové části, specifičtěji
3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 3,4-dimetho-
xyfenylu, zvláště kyanfenylu, specifičtěji
2-kyanfenylu; zvláště alkylovou skupinou s 1 až
6 atomy uhlíku substituovaného fenylu,
specifičtěji 4-ethylfenylu, 2-methylfenylu,
4-methylfenylu, zvláště alkylsulfonylovou
skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného
fenylu, specifičtěji 4-methansulfonylfenylu a
2-methansulfonylfenylu;

toluylu, zvláště Het-substituovaného toluylu,
specifičtěji 3-(pyridin-2-yl)toluylu;

naftylenu, zvláště naftyl-2-enu;

kyseliny benzoové, zvláště kyseliny 2-benzoové;

benzo[1,3]dioxolyly, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu;

benzo[1,2,5]oxadiazolyly, zvláště benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, zvláště 1-oxypyridylu, specifitěji 1-oxypyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-3-ylu; zvláště alkylpyridylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, specifitěji 3-methylpyridin-2-ylu, 6-methylpyridin-2-ylu;

thienylu, zvláště thiofen-2-ylu;

thiazolyly, zvláště thiazol-2-ylu;

1H-imidazolyly, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-yl, specifitěji alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného imidazolyly, ještě specifitěji 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-4-ylu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylu;

triazolyly, zvláště 1H-[1,2,4]triazolyly, specifitěji 1H-[1,2,4]triazol-3-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného 1H-[1,2,4]triazolyly, specifitěji 5-methyl-1H[1,2,4]triazol-3-ylu; a

isoxazolyly, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolyly, specifictěji 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu.

Když R^2 je skupina R^9SO_2 , R^9 je nejvýhodněji zvolen ze skupiny sestávající z pyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-2-ylu.

Když R^2 je skupina $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$, R^9 je výhodně Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, výhodněji Ar, nejvýhodněji substituovaný fenyl, jako je 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2-chlorfenyl a 4-fluorfenyl. R^{11} je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části. Když R^2 je skupina $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$, R^{11} je výhodně atom vodíku.

Když R^2 je skupina $R^9C(O)-$, R^9 je výhodně zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, výhodněji 1-oxypyridin-2-ylu, cyklohexylethylu a 3-methylbutylu.

Když R^2 je Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, R^2 je výhodně fenyl, zvláště substituovaný fenyl, specifictěji atomem halogenu substituovaný fenyl, ještě specifictěji 2-fluorbenzyl.

Když R^2 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, R^2 je výhodně zvolen z 1-propylu, 1-butylu a 1-pentylu.

Když R^2 je Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, je Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části výhodně Het-methyl, přičemž Het v Het-methylu je výhodně zvolen ze souboru sestávajícího z

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, zvláště alkyipyridylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, specifičtější 6-methylpyridin-2-ylu;

thienylu, zvláště thiofen-2-ylu, specifičtější thiofen-2-ylu nebo benzo[b]thiofen-2-ylu;

thiazolylu, zvláště thiazol-4-ylu, jako je 1-(2-morfolin-4-ylthiazol-4-yl), a 1-(isothiazol-3-ylu);

1H-imidazolylu, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného imidazol-ylu, specifičtější 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu;

triazolylu, zvláště 3H-[1,2,3]triazolylu, specifičtější 3H-[1,2,3]triazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného 3H-[1,2,3]triazolylu, specifičtější 3-fenyl-3H-[1,2,3]triazolyl-4-ylu;

chinolylu, zvláště chinolin-2-ylu, chinolin-

-2-ylu;

furyl, zvláště furan-2-ylu, zvláště substituovaného furylu, jako je 5-ethyl-furan-2-yl; a

thieno[3,2-b]thiofenu, zvláště thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thieno[3,2-b]thienylu, zvláště 3,4-dimethylthieno[3,2b]thiofen-2-ylu.

R^2 je také výhodně

atom vodíku;

toluyl;

arylem substituovaný ethyl, zvláště 2-fenethyl, 2-[3-(pyridin-2-yl)fenyl]ethyl.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R'' je atom vodíku a R''' je methyl jsou výhodné.

Výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce (I), kde:

R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$, skupiny R^9SO_2 , skupiny $R^9R^{11}NC(O)-$ a skupiny

;

- R⁴ je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupiny R⁵OC(O)-, skupiny R⁵C(O)- a skupiny R⁵SO₂-;
- R⁵ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl-alkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkynonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R⁶ je atom vodíku,
- R⁷ je skupina R¹⁰OC(O);
- R⁸ je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku;
- R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny -Ar-COOH a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹⁰ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v

alkylové části;

R' je atom vodíku;

R'' je atom vodíku;

R''' je methyl; a

Z je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupiny C(O) a skupiny CH₂.

Ještě výhodnější jsou takové sloučeniny obecného vzorce (I), kde R² je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁹C(O)- a skupiny R⁹SO₂.

Ještě více výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (I), kde:

R² je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁹C(O)- a skupiny R⁹SO₂;

R⁴ je skupina R⁵C(O)-;

R⁵ je zvolen ze souboru sestávajícího z

methyly, zvláště halogenovaného methyly, specifitěji trifluormethyly, zvláště alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a methyly substituovaného aryloxyskupinou, specifitěji

fenoxymethylu, 4-fluorfenoxymethylu, zvláště heterocyklem substituovaného methylu, specifickěji 2-thienylmethylu;

ethylu, zvláště piperidin-1-ylethylu;

butylu, zvláště arylem substituovaného butylu, specifickěji 4-(4-methoxy)fenylbutylu;

isopentylu;

cyklohexylu;

butenylu, zvláště arylem substituovaného butenylu, specifickěji 4,4-bis(4-methoxyfenyl)-but-3-enylu;

acetylů;

pentanonylu, zvláště 4-pentanonylu;

fenylů, zvláště fenylů substituovaného jedním nebo více atomy halogenu, specifickěji 3,4-dichlorfenylů a 4-fluorfenylů, zvláště fenylů substituovaného jednou nebo více aryloxy- nebo alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, specifickěji 3,4-dimethoxyfenylů, 3-benzyloxy-4-methoxyfenylů, zvláště fenylů substituovaného jednou nebo více alkylsulfonylskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, specifickěji 4-methansulfonylfenylů;

benzylů;

naftalenylu, zvláště naftylen-2-ylu;

benzo[1,3]dioxolylu, zvláště benzo[1,3]-
dioxol-5-ylu;

furylu, zvláště furan-2-ylu, zvláště
nitroskupinou substituovaného furylu,
specifičtější 5-nitrofuran-2-ylu, specifičtější
atomem halogenu substituovaného furylu, ještě
specifičtější 5-bromfuran-2-ylu, specifičtější
arylem substituovaného furylu, ještě
specifičtější 5-(4-chlorfenyl)furan-2-ylu,
5-(4-nitrofenyl)furan-2-ylu, 5-(3-trifluor-
methylfenyl)furan-2-ylu, specifičtější
alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaného furylu, ještě specifičtější
3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu,
2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethyl-
furan-3-ylu;

tetrahydrofuranylu, zvláště tetrahydrofu-
ran-2-ylu;

benzofuranylu, zvláště benzofuran-2-ylu,
zvláště alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaného benzofuranylu, specifičtější
7-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-
benzofuran-2-ylu, 5,6-dimethoxybenzofuran-
-2-ylu, 5-(2-piperazin-4-terc-butylester
kyseliny karboxylové-ethoxy)benzofuran-2-ylu,
5-(2-morfolino-4-ylethoxy)benzofuran-2-ylu,

5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-ylu,
5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-ylu,
5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu,
4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu a
6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu; zvláště
atomem halogenu substituovaného benzofuranylu,
specifičtější 5-fluorbenzofuran-2-ylu,
5,6-difluorbenzofuran-2-ylu, 5-fluor-3-methyl-
benzofuran-2-ylu, 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-
ylu; zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy
uhlíku substituovaného benzofuranylu,
nejspecifičtější 3-methylbenzofuran-2-ylu,
3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu a 3-ethylben-
zofuran-2-ylu;

nafto[2,1-b]furanylu, zvláště nafto[2,1-b]fu-
ran-2-ylu, alkylem substituovaného
nafto[2,1-b]furanylu, zvláště 1-methyl-
nafto[2,1-b]furan-2-ylu;

benzo[b]thienylu, zvláště benzo[b]-
thiofen-2-ylu; zvláště alkoxykupinou s 1 až 6
atomy uhlíku substituovaného benzo[b]thio-
fenylu, specifičtější 5,6-dimethoxy-
benzo[b]thiofen-2-ylu;

chinolylu, zvláště chinolin-2-ylu, chinolin-3-
ylu, chinolin-4-ylu, chinolin-6-ylu
a chinolin-8-ylu;

chinoxalinylu, zvláště chinoxalin-2-ylu;

1,8-naftyridinylu, zvláště 1,8-nafty-

ridin-2-ylu;

indolylu, zvláště indol-2-ylu, zvláště indol-6-ylu, indol-5-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného indolylu, specifitěji N-methylindol-2-ylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, pyridin-5-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného pyridylu, specifitěji 2-methylpyridin-5-ylu a oxypyridylu, zvláště 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

furo[3,2-b]pyridylu, zvláště furo[3,2-b]-pyridin-2-ylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného furo[3,2-b]-pyridylu, zvláště 3-methylfuro[3,2-b]-pyridin-2-ylu;

thienylu, zvláště thiofen-3-ylu, také thiofen-2-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thienylu, specifitěji 5-methylthiofen-2-ylu a 5-methylthiofen-3-ylu, zvláště atomem halogenu substituovaného thienylu, specifitěji 4,5-dibromthiofen-2-ylu;

thieno[3,2-b]thiofenu, zvláště thieno[3,2-b]-thiofen-2-ylu, specifitěji alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, specifitěji 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylu;

isoxazolyly, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolyly, specifiktěji 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu;

oxazolyly, zvláště oxazol-4-yl, zvláště arylem substituovaného oxazolyly, specifiktěji 5-methyl-2-fenyloxazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného oxazolyly, specifiktěji 2-fenyl-5-trifluor-methyloxazol-4-ylu a

1H-benzimidazolyly, zvláště 1H-benzimidazol-5-ylu.

R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z

methyly;

ethyly, zvláště cykloalkylalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části substituovaného ethyly, specifiktěji 2-cyklohexylethyly;

propyly;

butyly, zvláště alkylbutyly s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, specifiktěji 3-methylbutyly;

terc-butyly, zvláště když R² je skupina

R⁹OC(O);

isopentylylu;

fenylu, zvláště atomem halogenu substituovaného fenylu, specifickěji 3,4-dichlorfenylu, 4-bromfenylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu, 4-chlorfenylu, zvláště alkoxyfenylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyčásti, specifickěji 3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 3,4-dimethoxyfenylu, zvláště kyanfenylu, specifickěji 2-kyanfenylu; zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného fenylu, specifickěji 4-ethylfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, zvláště alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného fenylu, specifickěji 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu;

toluylu, zvláště Het-substituovaného toluylu,

specifickěji 3-(pyridin-2-yl)toluylu;

naftyleny, zvláště naftyl-2-eny;

kyseliny benzoové, zvláště kyseliny 2-benzoové;

benzo[1,3]dioxolyly, zvláště benzo[1,3]-dioxol-5-yl;

benzo[1,2,5]oxadiazolyly, zvláště benzo[1,2,5]-oxadiazol-4-yl;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, zvláště 1-oxypyridylu, specifiktěji 1-oxypyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-3-ylu; zvláště alkyldylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, specifiktěji 3-methylpyridin-2-ylu, 6-methylpyridin-2-ylu;

thienylu, zvláště thiofen-2-ylu;

thiazolyly, zvláště thiazol-2-ylu;

1H-imidazolyly, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-ylu, specifiktěji alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného imidazolyly, ještě specifiktěji 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-4-ylu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylu;

triazolyly, zvláště 1H-[1,2,4]triazolyly, specifiktěji 1H-[1,2,4]triazol-3-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného 1H-[1,2,4]triazolyly, specifiktěji 5-methyl-1H[1,2,4]triazol-3-ylu a

isoxazolyly, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolyly, specifiktěji 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu.

R' je atom vodíku;

R'' je atom vodíku a

R'' je methyl.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce (I),
kde:

R^2 je skupina R^9SO_2 ;

R^4 je skupina $R^5C(O)$;

R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z benzofuran-2-ylu, 3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, thieno[3,2-b]-thiofen-2-ylu, chinoxalin-2-ylu a chinolin-2-ylu, výhodně zvolen ze souboru sestávajícího z benzofuran-2-ylu a thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, nejvýhodněji benzofuran-2-ylu;

R^9 je zvolen ze souboru sestávajícího z pyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-2-ylu, výhodně pyridin-2-ylu.

R' je atom vodíku a

R'' je methyl.

Následující sloučeniny obecného vzorce (I) jsou obzvláště výhodnými ztělesněními předloženého vynálezu:

{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové

{1-[(R)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové;

{1-[(+/-)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové;

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové;

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové;

{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny 2,2,4-trideutero benzofuran-2-karboxylové

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny 2,2,4-trideutero benzofuran-2-karboxylové

{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny 2,2,4-trideuterothieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové a

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny 2,2,4-trideuterothieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové.

Následující sloučenina obecného vzorce (I) je

nejvýhodnějším ztělesněním předloženého vynálezu:

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové..

Specifické reprezentativní sloučeniny předloženého vynálezu jsou uvedeny v příkladech 1 až 8.

Ve srovnání s odpovídajícími sloučeninami s 5- a 6-člennými kruhy jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu se 7-člennými kruhy na uhlíkovém centru alfa ketonu konfiguračně stabilnější.

Předložený vynález zahrnuje deuterovaná analogá sloučenin podle tohoto vynálezu. Reprezentativní syntéza deuterovaných analog je uvedena ve schématu 8. Deuterované sloučeniny podle předloženého vynálezu by měly vykazovat vyšší chirální stabilitu ve srovnání s protonovaným isomerem.

Kde je to možné, zahrnuje předložený vynález kvarterní soli sloučenin podle předloženého vynálezu.

Definice

Předložený vynález zahrnuje všechny hydráty, solváty, komplexy a prekurzory léčiva sloučenin podle tohoto vynálezu. Prekurzory léčiva jsou jakékoli kovalentně vázané sloučeniny, které *in vivo* uvolňují aktivní matečnou látku obecného vzorce (I). Pokud je ve sloučenině předloženého vynálezu přítomno chirální centrum nebo jiná forma isomerního centra, je záměrem chránit zde

všechny formy takového isomeru nebo isomerů, včetně enantiomerů a diastereoisomerů. Vynalezené sloučeniny obsahující chirální centrum mohou být použity jako racemická směs, jako enantiomerně obohacená směs nebo může být racemická směs oddělena za použití dobře známých technik a může být použit jednotlivý enantiomer samotný. V případech, kdy sloučeniny mají nenasycené dvojné vazby mezi dvěma atomy uhlíku, spadají do oblasti vynálezu jak cis (Z), tak trans (E) isomery. V případech, kde mohou sloučeniny existovat v tautomerních formách, jako jsou keto-enol tautomery, je každá tautomerní forma zamýšlena jako zahrnutá do vynálezu ať už existují v rovnováze nebo převážně v jedné z forem.

Význam jakéhokoli substituentu při jakémkoli výskytu v obecném vzorci (I) nebo jakémkoli jeho podvzorci je nezávislý na jeho významu nebo na významu jakéhokoli jiného substituentu při jakémkoli jiném výskytu, pokud není specifikováno jinak.

K popisu sloučenin podle předloženého vynálezu jsou použity zkratky a symboly běžně používané v oboru chemie a peptidů. Zkratky aminokyselin se obecně řídí nomenklaturou IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, která je popsána v *Eur. J. Biochem.*, 158, 9 (1984).

"Proteasy" jsou enzymy, které katalyzují štěpení amidových vazeb peptidů a proteinů nukleofilní substitucí v amidové vazbě, což v konečném důsledku vede k hydrolýze. Takovéto proteasy zahrnují cysteinproteasy, serinproteasy, aspartové proteasy a metaloproteasy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou schopny silnější vazby na enzym

než substrát a obecně nejsou předmětem štěpení po enzymem katalyzovaném ataku nukleofilem. Tudíž kompetitivně brání proteázám v rozpoznání a hydrolyzování přirozených substrátů a tím působí jako inhibitory.

Pojem "aminokyselina" jak je zde používán, se vztahuje k D- nebo L-isomerům alaninu, argininu, asparaginu, kyseliny asparagové, cysteinu, glutaminu, kyseliny glutamové, glycinu, histidinu, isoleucinu, leucinu, lysinu, methioninu, fenylalaninu, prolinu, serinu, threoninu, tryptofanu, tyrosinu a valinu.

Zastoupením prvku se rozumí, že zahrnuje všechny izotopy tohoto prvku. Pojem atom vodíku tedy například zahrnuje všechny izotopy včetně deuteria.

Pojem "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" jak je zde používán, má zahrnovat substituovaný a nesubstituovaný methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a terc-butyl, pentyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl a hexyl a jejich jednoduché alifatické isomery. Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku může být případně substituována částí zvolenou ze souboru sestávajícího ze skupiny OR^{14} , skupiny $C(O)R^{14}$, skupiny SR^{14} , skupiny $S(O)R^{14}$, skupiny NR^{14}_2 , skupiny $R^{14}NC(O)OR^5$, skupiny CO_2R^{14} , skupiny $CO_2NR^{14}_2$, skupiny $N(C=NH)NH_2$, Het, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a Ar, kde R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové

části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a R^{14} je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

"Cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku" jak je zde používán, má zahrnovat substituovaný a nesubstituovaný cyklopropan, cyklobutan, cyklopentan a cyklohexan.

"Alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku" jak je zde používán, znamená alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, kde jednoduchá vazba mezi dvěma atomy uhlíku je nahrazena dvojnou vazbou mezi dvěma atomy uhlíku. Alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku zahrnuje ethylen, 1-propen, 2-propen, 1-buten, 2-buten, isobuten a několik isomerních pentenů a hexenů. Zahrnutý jsou jak cis, tak trans isomery.

"Alkynylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku" znamená alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, kde jednoduchá vazba mezi dvěma atomy uhlíku je nahrazena trojnou vazbou mezi dvěma atomy uhlíku. Alkynylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku zahrnuje acetylen, 1-propyn, 2-propyn, 1-butyln, 2-butyln, 3-butyln a jednoduché isomery pentynu a hexynu.

"Alkanonylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku" znamená acylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, kde jeden atom uhlíku, který není na konci řetězce, je substituován skupinou =O. Alkanonylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku

zahrnuje například acetyl, 1- a 2-propanonyl, 1-, 2- a 3-butanonyl, 1-, 2-, 3- a 4-pentanonyl a 1-, 2-, 3-, 4- a 5-hexanonyl.

"Atom halogenu" znamená F, Cl, Br a I.

"Ar" neboli "aryl" znamená nesubstituovaný fenyl nebo naftyl, nebo fenyl nebo naftyl substituovaný jedním nebo více Ph-alkylovými skupinami s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylovými skupinami s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, Ph-alkoxy skupinami s 0 až 6 atomy uhlíku v alkoxyčásti, Het-alkoxy skupinami s 0 až 6 atomy uhlíku v alkoxyčásti, OH skupinami, skupinami $(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$, skupinami $O(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$, alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinami OR^{17} , skupinami $N(R^{17})_2$, skupinami SR^{17} , skupinami CF_3 , skupinami NO_2 , skupinami CN, skupinami CO_2R^{17} , skupinami $CON(R^{17})_2$, F, Cl, Br nebo I, kde R^{15} a R^{16} jsou atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, Ph-alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, naftylalkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a R^{17} je fenyl, naftyl nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jak je zde používáno, "Het" neboli "heterocyklický" představuje stabilní 5- až 7-členný monocyklický heterocyklický kruh nebo stabilní 7- až 10-členný bicyklický heterocyklický kruh nebo stabilní 11- až 18-členný tricyklický heterocyklický kruh, který je buď nasycený nebo nenasycený, a který sestává z atomů uhlíku a z 1 až 3 heteroatomů zvolených ze skupiny sestávající z N,

O a S a kde heteroatomy dusík a síra mohou být případně oxidovány a heteroatom dusík může být případně kvarternizován, a zahrnující jakoukoli bicyklickou skupinu, ve které kterýkoli z výše definovaných heterocyklických kruhů je kondenzován s benzenovým kruhem. Heterocyklický kruh může být připojen na kterémkoli heteroatomu nebo atomu uhlíku, což povede k vytvoření stabilní struktury a případně může být substituován jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z arylu s 0 až 6 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny OR^{17} , skupiny $N(R^{17})_2$, skupiny SR^{17} , skupiny CF_3 , skupiny NO_2 , skupiny CN , skupiny CO_2R^{17} , skupiny $CON(R^{17})$, F, Cl, Br a I, kde R^{17} je fenyl, naftyl nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku. Příklady takových heterocyklů zahrnují piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny, 2-oxoazepiny, azepiny, pyrroly, 4-piperidony, pyrrolidiny, pyrazoly, pyrazolidiny, imidazoly, pyridy, 1-oxypyridiny, pyraziny, oxazolidiny, oxazolinyl, oxazoly, isoxazoly, morfoliny, thiazolidiny, thiazolinyl, thiazoly, chinuklidiny, indoly, chinoly, chinoxaliny, isochinoly, benzimidazoly, benzopyrany, benzoxazoly, fury, benzofurany, thieny, benzo[b]thiofeny, thieno[3,2-b]thieny, benzo[1,3]dioxoly, 1,8-naftylridiny, pyrany, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, thieny, benzoxazoly, thiamorfolinylsulfoxid, thiamorfolinylsulfon a oxadiazoly, stejně jako triazoly, thiadiazoly, oxadiazoly, isothiazoly, imidazoly, pyridaziny, pyrimidiny, triaziny a tetraziny, které jsou dostupné rutinní chemickou syntézou a jsou stabilní. Pojem heteroatom jak je zde používán označuje atom kyslíku, dusíku a síry.

Zde a všude v této přihlášce pojem 0 atomů uhlíku označuje nepřítomnost substituční skupiny, která bezprostředně následuje, například v Ar-alkylové části s 0 až 6 atomy uhlíku, kde je 0 atomů uhlíku, substituentem je Ar, např. fenyl. Opačně, kde Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku je identifikována jako specifická aromatická skupina, např. fenyl, má se za to, že počet atomů uhlíku je 0.

Jisté radikálové skupiny jsou zde uvedeny zkratkou. t-Bu označuje terciární butylový zbytek, Boc neboli BOC označuje terc-butoxykarbonylový zbytek, Fmoc označuje fluorfenylmethoxykarbonylový zbytek, Ph označuje fenylový zbytek, Cbz nebo CBZ označuje benzyloxykarbonylový zbytek.

Jistá činidla jsou zde v uvedena zkratkou. m-CPBA označuje kyselinu 3-chlorperoxybenzoovou, EDC označuje N-ethyl-N'-(dimethylaminopropyl)karbodiimid, DMF označuje dimethylformamid, DMSO označuje dimethylsulfoxid, HBTU označuje O-benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát, TFA označuje kyselinu trifluoroctovou a THF označuje tetrahydrofuran.

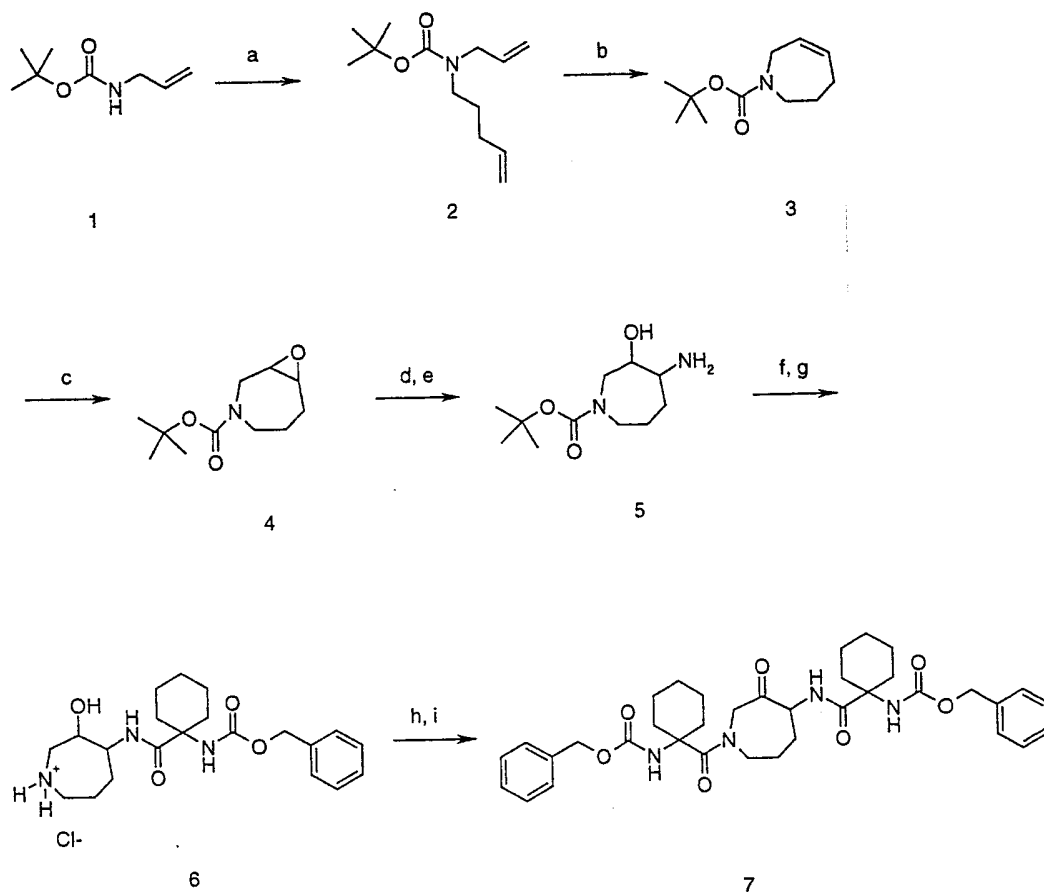
Způsoby přípravy

Sloučeniny obecného vzorce (I) se mohou připravit způsobem analogickým způsobům uvedeným ve schématech 1 až 11.

Alkylace terc-butyl-N-allylkarbamátu 1 pomocí báze, jako je hydrid sodný, a 5-brom-1-pentenu poskytuje dien 2. Zpracování sloučeniny vzorce 2 pomocí buď 2,6-diisopropyl-

fenylimidoneofylidenmolybden-bis(terc-butoxidu) nebo dichloridu bis(tricyklohexylfosfin)benzylidenruteničitého, což jsou olefinové metatetické katalyzátory vyvinuté Grubbsem, poskytne azepin 3. Epoxidace sloučeniny vzorce 3 pomocí standardních oxidačních činidel v oboru známých, jako je m-CPBA, poskytne epoxid 4. Nukleofilní otevření epoxidového kruhu se může provést pomocí činidla jako je azid sodný k získání azidoalkoholu (není uvedeno), který se může redukovat na aminoalkohol 5 za podmínek v oboru známých, jako je 1,3-propandithiol a triethylamin v methanolu nebo pomocí plynného vodíku za přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium na uhlí. Acylace sloučeniny vzorce 5 pomocí kyseliny jako je Cbz-amino-cyklohexankarboxylová kyselina za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je EDC, následovaná odstraněním chránicí skupiny BOC za kyselých podmínek poskytuje aminovou sůl 6. Kondenzace sloučeniny vzorce 6 s Cbz-aminocyklohexankarboxylovou kyselinou se může provádět pomocí kondenzačního činidla jako je EDC k získání meziproductového alkoholu (není uvedeno), který se oxidaže oxidačním činidlem, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu k získání ketonu 7.

Schéma 1



Činidla a podmínky

a) NaH, 5-brom-1-penten, DMF

b) 2,6-diisopropylfenylimidoneofylidenmolybden

bis(terc-butoxidový) nebo dichlorid bis(tricyklohexyl-fosfin)benzylidenruteničitý katalyzátor, toluen

c) m-CPBA, CH₂Cl₂,d) NaN₃, CH₃OH, H₂O, NH₄Cl,e) 10% palladium na uhlí, H₂,f) Cbz-aminocyklohexankarboxylová kyselina, EDC, CH₂Cl₂,

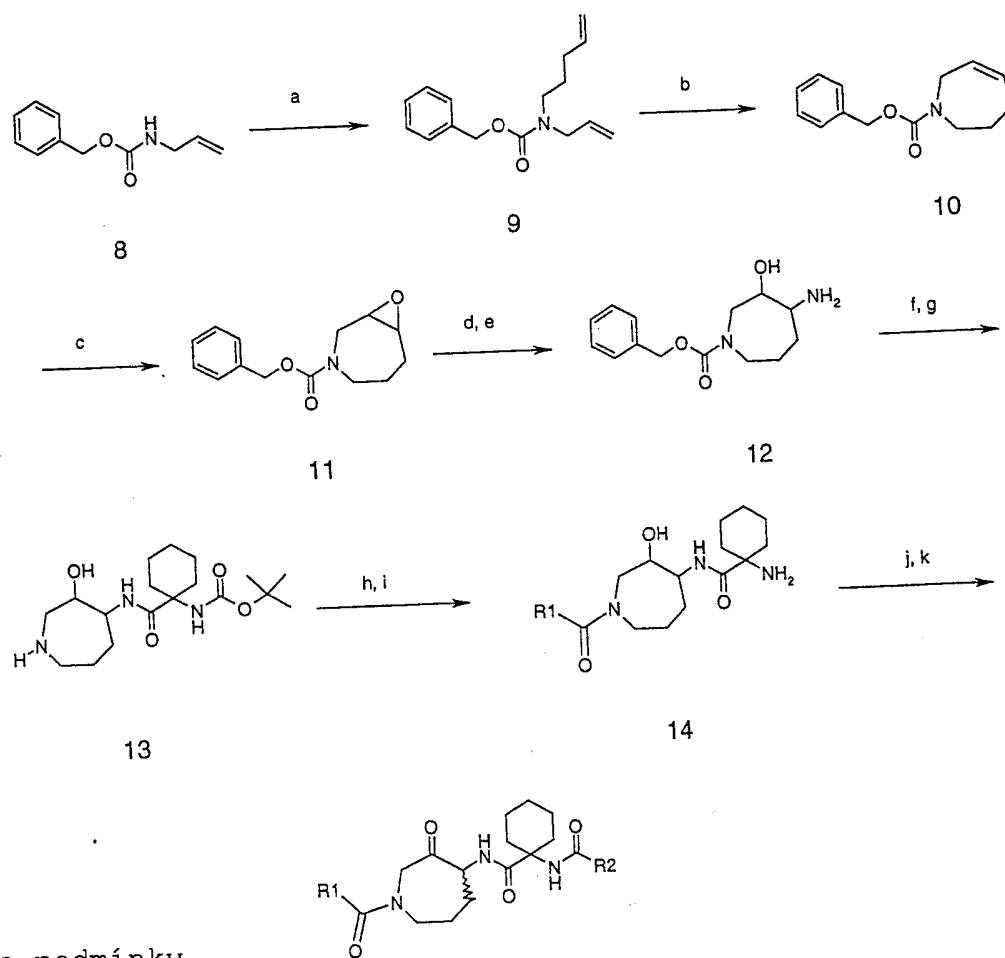
g) HCl, EtOAc,

h) Cbz-aminocyklohexankarboxylová kyselina, EDC, CH₂Cl₂,

i) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO, TEA.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 a R^2 jsou amidy, mohou být připraveny obecným způsobem popsáním ve schématu 2. Alkylace N-Cbz-allylaminu 8 pomocí báze, jako je hydrid sodný, a 5-brom-1-pentenu poskytuje dien 9. Zpracování sloučeniny vzorce 9 pomocí dichloridu bis(tricyklohexylfosfin)benzylidenruteničitého, což je olefinový metatetický katalyzátor vyvinutý Grubbsem, poskytne azepin 10. Epoxidace sloučeniny vzorce 10 pomocí standardních oxidačních činidel v oboru známých, jako je m-CPBA, poskytne epoxid 11. Nukleofilní otevření epoxidového kruhu se může provést pomocí činidla jako je azid sodný k získání azidoalkoholu (není uvedeno), který se může redukovat na aminoalkohol 12 pomocí redukčního činidla, jako je propandithiol za přítomnosti triethylaminu. Acylace sloučeniny vzorce 12 pomocí N-Boc-amino-cyklohexankarboxylové kyseliny a kondenzačního činidla, jako je EDC následované odstraněním chránicí skupiny Cbz za podmínek hydrogenolýzy, poskytne amin 13. Kondenzace sloučeniny vzorce 13 s karboxylovou kyselinou se provádí pomocí kondenzačního činidla, jako je EDC, následovanou odnětím chránicí skupiny N-Boc, která je labilní v kyselém prostředí, pomocí kyseliny, jako je HCl nebo TFA, k získání meziprojektu 14. Acylace sloučeniny vzorce 14 se může provádět pomocí karboxylové kyseliny za přítomnosti kondenzačního činidla v oboru známého, jako je EDC, k získání meziprojektového alkoholu (není uvedeno), který se oxiduje oxidačním činidlem, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu k získání ketonu 15.

Schéma 2



Činidla a podmínky

15

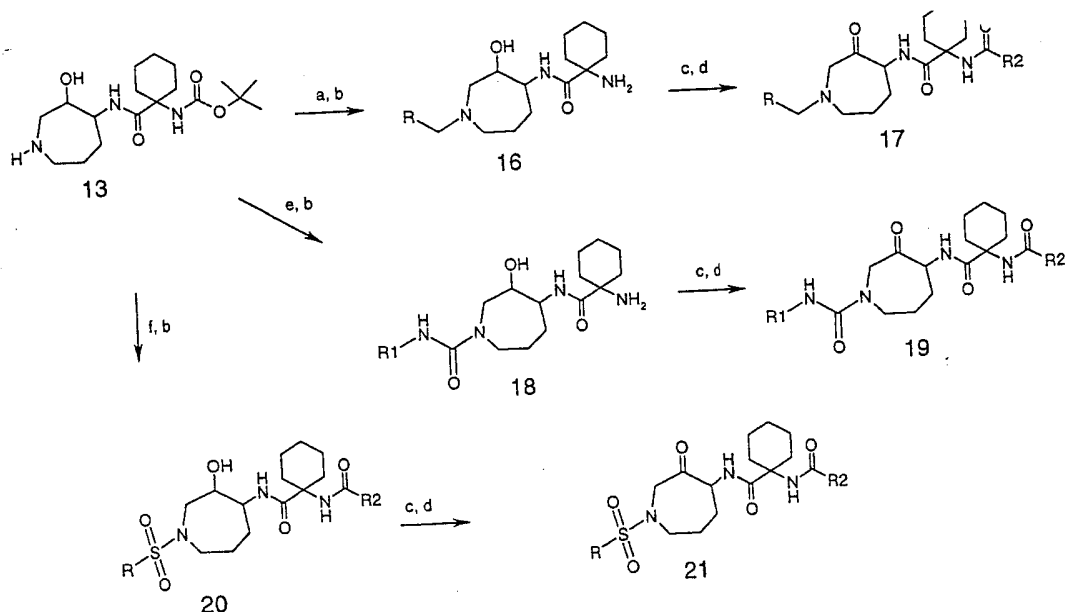
- a) NaH, 5-brom-1-penten, DMF,
- b) dichlorid bis(tricyklohexylfosfin)benzylidenruteničitý jako katalyzátor, CH_2Cl_2 ,
- c) m-CPBA, CH_2Cl_2 ,
- d) NaN_3 , CH_3OH , H_2O , NH_4Cl ,
- e) propandithiol, CH_3OH , TEA,
- f) Boc-aminocyklohexankarboxylová kyselina, EDC, CH_2Cl_2 ,
- g) 10% palladium na uhlí, H_2 ,
- h) $\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$, EDC, CH_2Cl_2 nebo R_1COCl , CH_2Cl_2 ,
- i) HCl/EtOAc ,
- j) $\text{R}_2\text{CO}_2\text{H}$, EDC, CH_2Cl_2 ,
- k) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO, TEA.

29.07.03

- 50 -

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^2 je alkylová, močovinová nebo sulfonamidová skupina a R^1 je amid, mohou být připraveny obecným způsobem popsáním ve schématu 3. Redukční aminace sloučeniny vzorce 13 se může provádět zpracováním s aldehydem následovaným redukčním činidlem, jako je triacetoxyborohydrid sodný. Následné odstranění chránicí skupiny N-Boc za kyselých podmínek poskytne aminovou sůl 16. Kondenzace sloučeniny vzorce 16 s chloridem kyseliny nebo s karboxylovou kyselinou za přítomnosti kondenzačního činidla v oboru známého, jako je EDC, následovaná oxidací meziproductového alkoholu (není uvedeno) pomocí oxidancia, jako je komplex pyridin-oxid sírový, poskytne keton 17. Alternativně zpracování aminu 13 s isokyanátem následované odstraněním chránicí skupiny N-Boc poskytne aminovou sůl 18. Aylace a oxidace poskytne keton 19. Další derivace aminu 13 se může provádět zpracováním se sulfonylchloridem následovaným odstraněním chránicí skupiny N-Boc k získání aminové soli 20. Acylace a oxidace poskytne keton 21.

Schéma 3



Činidla a podmínky

- a) $R_1\text{CHO}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,
- b) HCl ,
- c) $R_2\text{CO}_2\text{H}$, EDC , CH_2Cl_2 ,
- d) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO , TEA ,
- e) $R_1\text{NCO}$, báze,
- f) $R_1\text{SO}_2\text{Cl}$, TEA , CH_2Cl_2 .

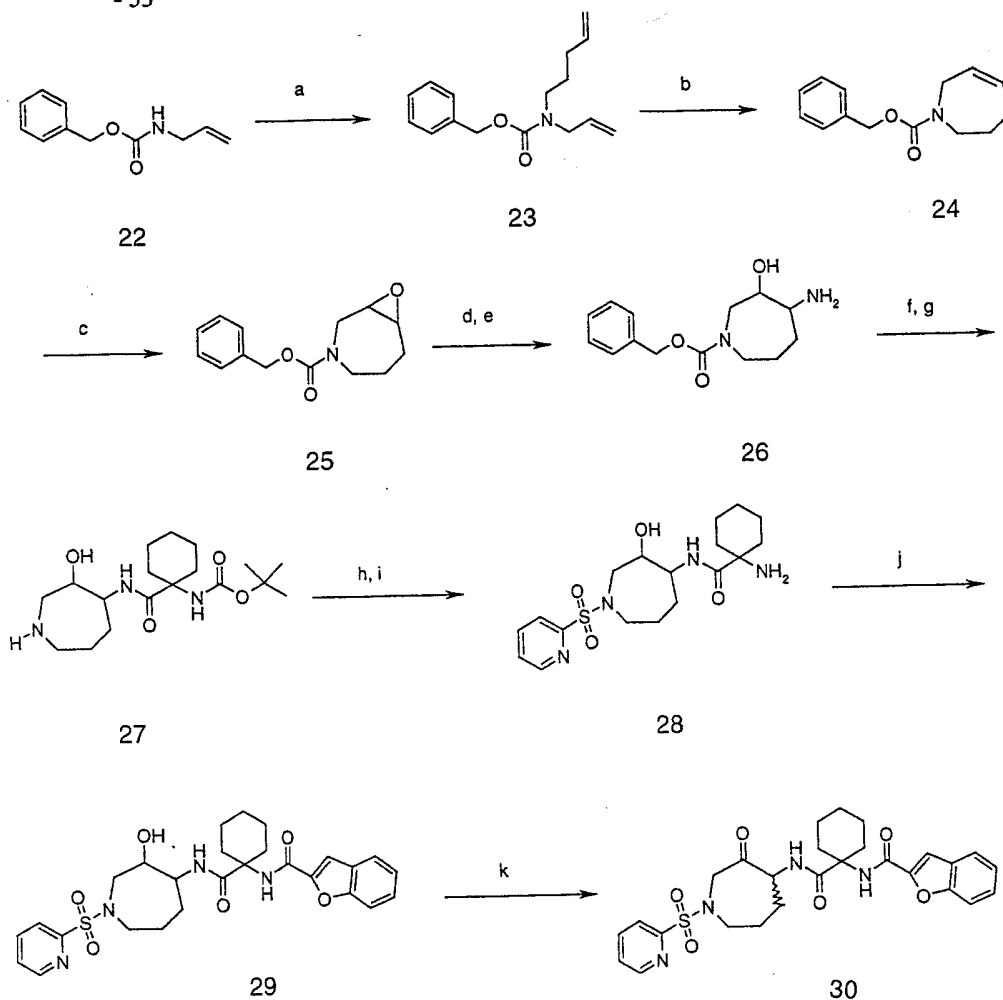
Jednotlivé diastereomery $\{(S)\text{-}3\text{-methyl-}1\text{-}[(2,2',4\text{-trideuterio})\text{-}3\text{-oxo-}1\text{-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl}]\text{butyl}\}$ amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny 31 a 32 se mohou připravit podle popisu ve schématu 4. Alkylace benzylesteru kyseliny allylkarbamové 22 pomocí 5-brom-1-pentenu v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný, poskytne dien 23. Zpracování dienu 23 pomocí dichloridu bis(tricyklohexylfosfin)benzyliden-

ruteničitého, vyvinutého Grubbsem, poskytne benzylester kyseliny 2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové 24. Epoxidace azepinu 24 se může provádět pomocí standardních oxidačních činidel v oboru známých, jako je m-CPBA, k získání epoxidu 25. Nukleofilní otevření epoxidového kruhu sloučeniny vzorce 25 se může provést pomocí reakčního činidla jako je azid sodný k získání azidoalkoholu (není uvedeno). Meziproduktový azidoalkohol se může redukovat na aminoalkohol 26 za podmínek v oboru známých, jako je 1,3-propandithiol a triethylamin v methanolu nebo pomocí triethylfosfinu v tetrahydrofuranu a vodě. Acylace sloučeniny vzorce 26 se může provádět pomocí kyseliny, jako je N-Boc-aminocyklohexankarboxylová kyselina v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je EDC. Odstránění benzyloxykarbonylové chránicí skupiny pomocí plynného vodíku v přítomnosti 10% palladia na uhlí poskytne amin 27. Zpracování aminu 27 s 2-pyridinsulfonylchloridem za přítomnosti triethylaminu nebo nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a CH_2Cl_2 následované odstraněním terc-butoxykarbonylové chránicí skupiny za kyselých podmínek poskytne sloučeninu vzorce 28. Kondenzace sloučeniny vzorce 28 pomocí kyseliny benzofuran-2-karboxylové se může provádět pomocí kondenzačního činidla, jako je EDC, k získání meziproduktového alkoholu 29. Alkohol 29 se může oxidovat oxidačním činidlem, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu k získání ketonu 30 jako směsi diastereomerů.

29.07.03

- 53

Schéma 4

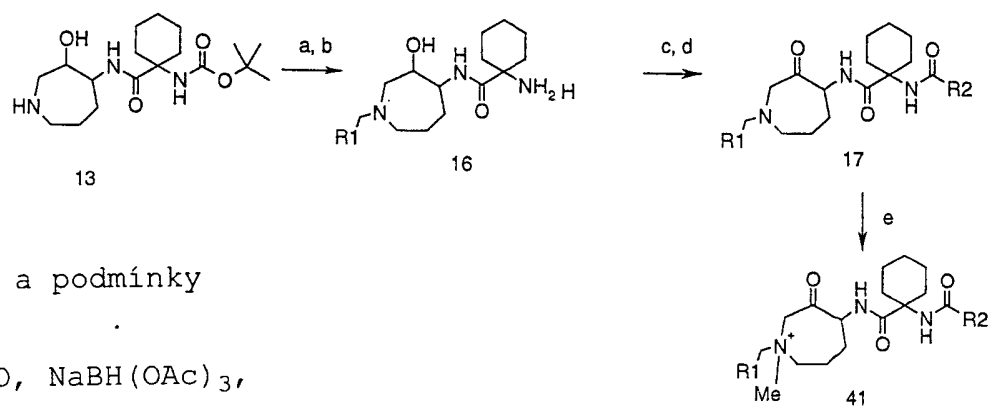


Činidla a podmínky

- a) NaH, 5-brom-1-penten, DMF,
- b) dichlorid bis(tricyklohexylfosfin)benzylidenruteničitý, CH_2Cl_2 ,
- c) m-CPBA, CH_2Cl_2 ,
- d) NaN_3 , CH_3OH , H_2O , NH_4Cl ,
- e) 1,3-propandithiol, TEA, methanol,
- f) N-Boc-aminocyklohexankarboxylová kyselina, EDC, CH_2Cl_2 ,
- g) 10% palladium na uhlí, H_2 ,
- h) 2-pyridinsulfonylchlorid, TEA, CH_2Cl_2 ,
- i) 4N HCl/dioxan, methanol,
- j) kyselina benzofuran-2-karboxylová, EDC, CH_2Cl_2 ,
- k) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO, TEA.

Kvarternizované 4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou vhodně připravit podle schématu 5. Odborníkovi v oboru bude ze schématu 5 zřejmé jak připravit kteroukoli z kvarternizovaných 4-aminoazepan-3-onových sloučenin podle předloženého vynálezu. Redukční aminace sloučeniny vzorce 13 se může provádět zpracováním s aldehydem následovaným redukčním činidlem, jako je triacetoxyborohydrid sodný. Následné odstranění chránicí skupiny N-Boc za kyselých podmínek poskytne aminovou sůl 16. Zpracování sloučeniny vzorce 16 s chloridem kyseliny nebo karboxylovou kyselinou za přítomnosti kondenzačního činidla známého v oboru, jako je EDC, následované oxidací meziproductového alkoholu (není uvedeno) pomocí oxidačního činidla, jako je komplex pyridin-oxid sírový, poskytne keton 17. Kvarternizace aminu 17 se může provádět zpracováním s alkylačním činidlem, jako je jodmethan, k získání kvarterní amoniové soli 41.

Schéma 5



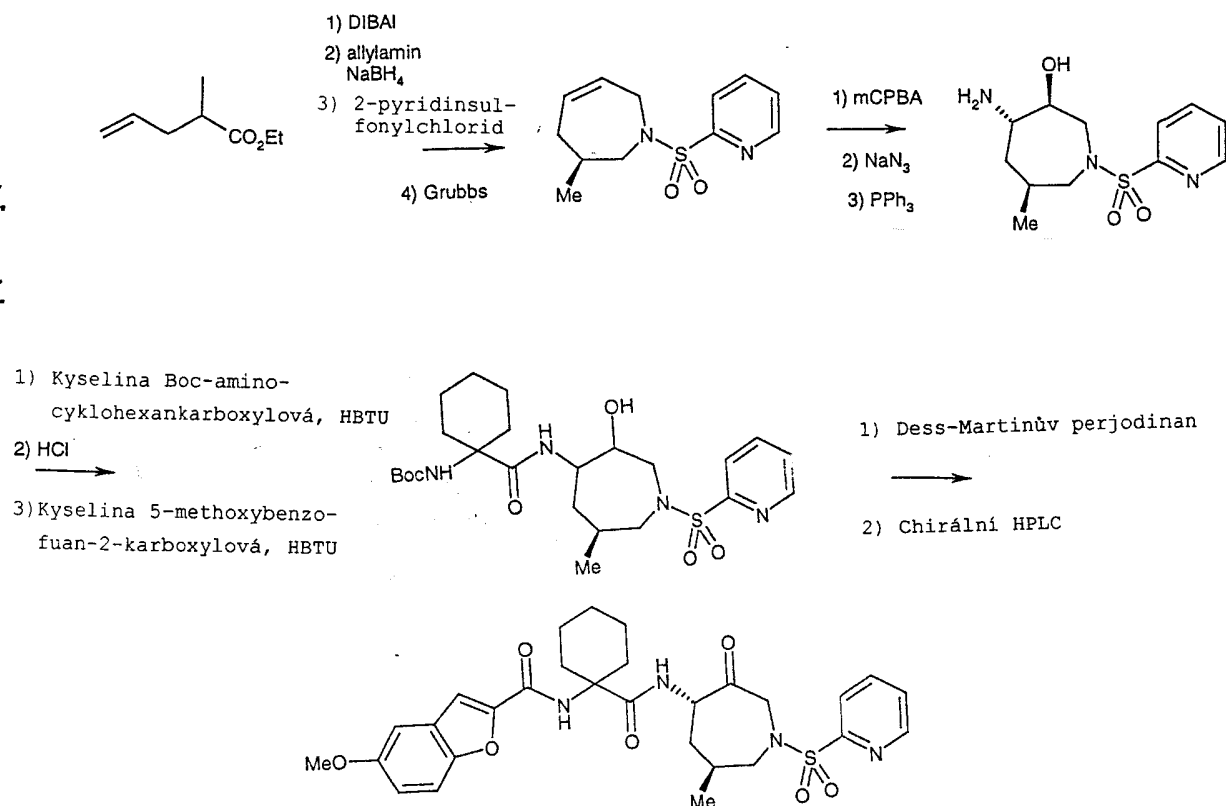
Činidla a podmínky

- a) $R_1\text{CHO}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,
- b) HCl ,
- c) $R_2\text{CO}_2\text{H}$, EDC, CH_2Cl_2 ,
- d) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO, TEA,
- e) jodmethan.

6-Methyl-4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou příhodně připravit podle schématu 6. Ethylester kyseliny 2-methylpent-4-enové se převede na N-2-pyridylsulfonylazepin redukcí na aldehyd, redukční aminací allylaminem, sulfonylací 2-pyridylsulfonylchloridem a olefinovou metathesí pomocí Grubbsova katalyzátoru. Epoxidace pomocí m-CPBA poskytuje směs epoxidů, které lze rozdělit sloupcovou chromatografií. Syn epoxid se převede na aminoalkohol otevřením pomocí azidu sodného, následuje redukce trifenylyfosfinem. Acylace volného aminu pomocí kyseliny Boc-aminocyklohexan-karboxylové a kondenzačního činidla, jako je HBTU nebo EDC, následované odstraněním chránicí skupiny Boc pomocí kyseliny chlorovodíkové a acylace pomocí různých aromatických karboxylových kyselin a kondenzačních činidel, jako je HBTU nebo EDC, poskytne meziproduktové alkoholy. Konečná oxidace pomocí Dess-Martinova perjodinanu a HPLC poskytne požadované ketony.

29.07.03

Schéma 6



7-Methyl-4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou příhodně připravit podle schématu 7. Karbobenzyloxy-D-alaninol (Cbz-D-alaninol) se napřed převede na jodid, ten se poté nechá reagovat s allyl-Grignardovým činidlem s mědným katalyzátorem nebo podobným allylorganokovovým činidlem. Amin se poté alkyluje allyljodidem. Grubbsův katalyzátor se poté použije k vytvoření azepinového kruhu kruh uzavírající metathesí. Epoxidace alkenů následovaná rozdělením diastereomerů následovaná otevřením epoxidu vedlejší složky pomocí azidu sodného poskytne meziproductový azidoalkohol. Redukce azidu následovaná acylací aminu pomocí cykloalkankarboxylové kyseliny chráněné na 1N, jako je N-Boc-1-aminocyklohexan-1-karboxylová kyselina a peptidové kondenzační činidlo, jako je HBTU nebo EDC,

následovaná odstraněním chránicí skupiny Cbz poskytne
meziproduktový sekundární amin, který se poté sulfonyluje
pomocí sulfonylchloridu. Odstranění chránicí skupiny Boc
následované acylací pomocí karboxylové kyseliny a
peptidového kondenzačního činidla, jako je HBTU nebo EDC,
a konečná oxidace sekundárního alkoholu na keton pomocí
oxidačního činidla, jako je Dess-Martinův perjodinan nebo
komplex pyridin-oxid sírový s triethylaminem, poskytne
požadovaný produkt.

CC(C)CNC(=O)c1ccccc1

- 1) PPh_3, I_2
- 2) C=CCMgCl
kat. CuI
- 3) C=CCBr
 NaH

CC1=CCNC(=O)c2ccccc2
 $\xrightarrow{\text{mCPBA}}$

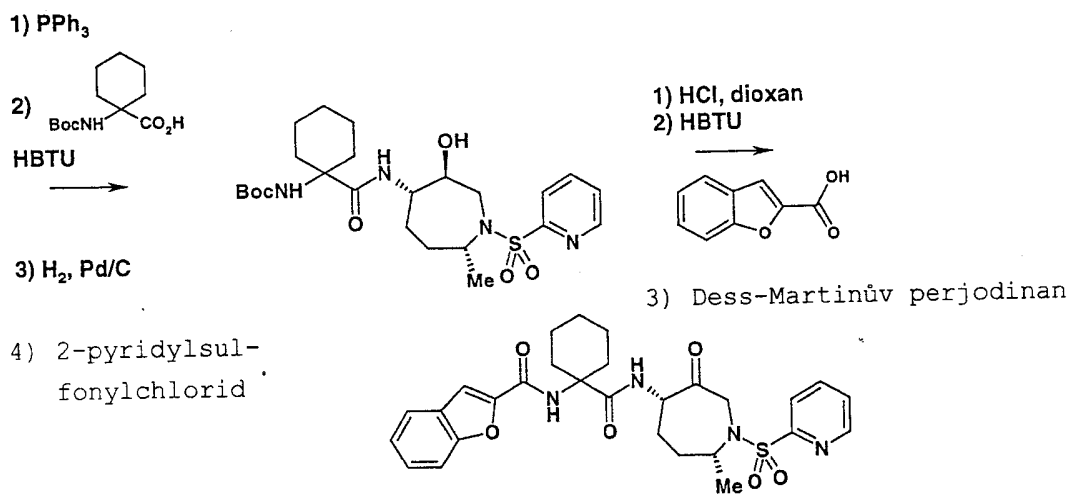
CC12OC1CCNC(=O)c3ccccc3

 $\xrightarrow{\text{Grubbs}}$

CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2

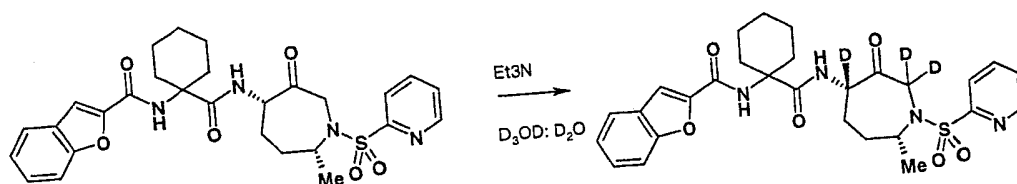
 $\xrightarrow{\text{NaN}_3}$

CC12OC1CC(O)C2



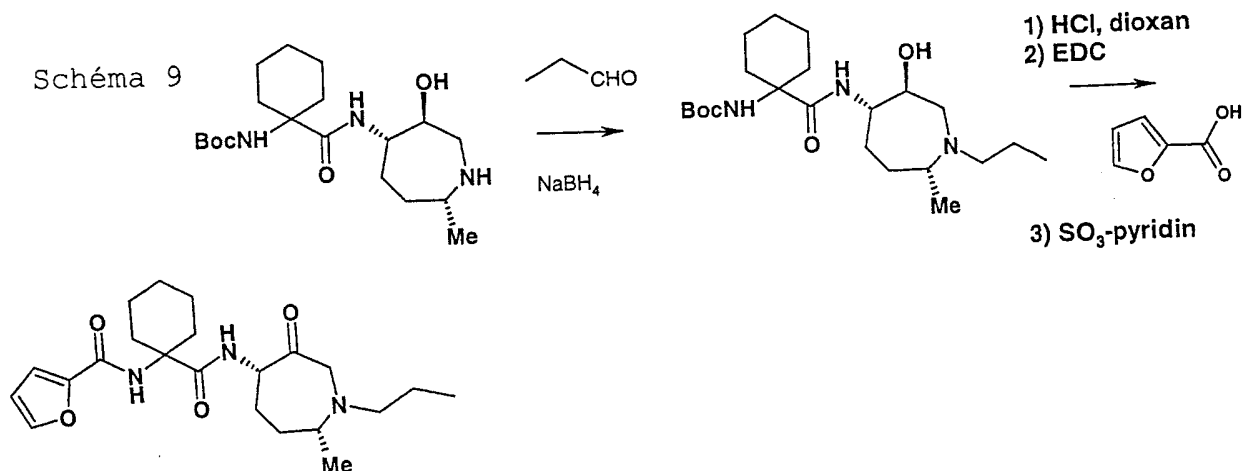
2,2,4-Trideutero-4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou příhodně připravit podle schématu 8. Deuterované inhibitory se mohou připravit z matečných inhibitorů, jako je {(S)-3-methyl-1-[(4S,7R)-7-methyl-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové zpracováním s bází, jako je triethylamin, a několikanásobným mícháním v denaturovaném protickém rozpouštědle, jako je $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$.

Schéma 8



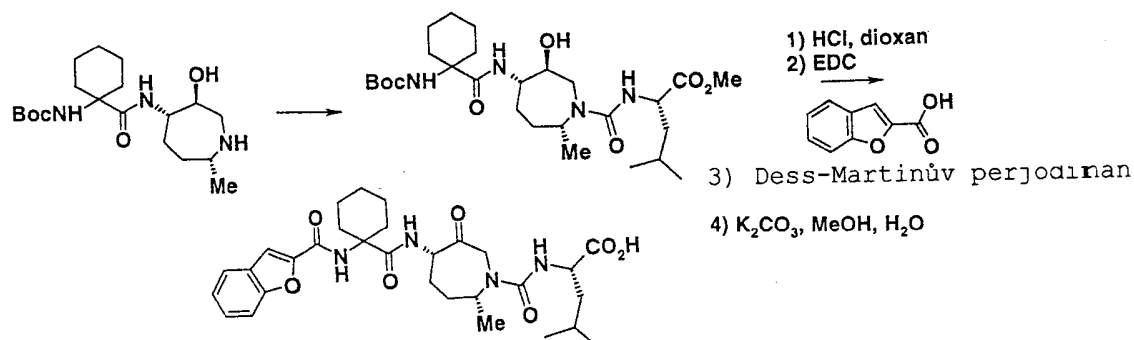
7-Methyl-4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou příhodně připravit podle schématu 9. Meziprodukt (S)-3-cyklohexyl-N-((3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methylazepan-4-yl)-2-methylpropionamid, jak je popsán ve schématu 3, se redukčně aminuje pomocí aldehydu nebo ketonu, jako je propionaldehyd, poté se zpracuje s redukčním činidlem, jako je borohydrid sodný. Odstranění chránicí skupiny Boc, následované acylací acylačním činidlem, jako je kyselina 2-furankarboxylová, HBTU, NMM, a konečná oxidace sekundárního alkoholu na keton pomocí oxidačního činidla, jako je komplex pyridin-oxid sírový, poskytne požadované produkty.

Schéma 9



7-Methyl-4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou příhodně připravit podle schématu 10. Meziprodukt ((3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methylazepan-4-yl)amid kyseliny 1-methylcyklohexankarboxylové), jak je popsán ve schématu 3, se acyluje pomocí isokyanátu, jako je methylester kyseliny (S)-(-)-2-isokyanát-4-methylvalerové. Odstranění chránicí skupiny Boc, následované acylací acylačním činidlem, jako je kyselina 2-furankarboxylová, HBTU, NMM, a konečná oxidace sekundárního alkoholu na keton pomocí oxidačního činidla, jako je Dess-Martinův perjodinan nebo komplex pyridin-oxid sírový, poskytne požadované produkty.

Schéma 10

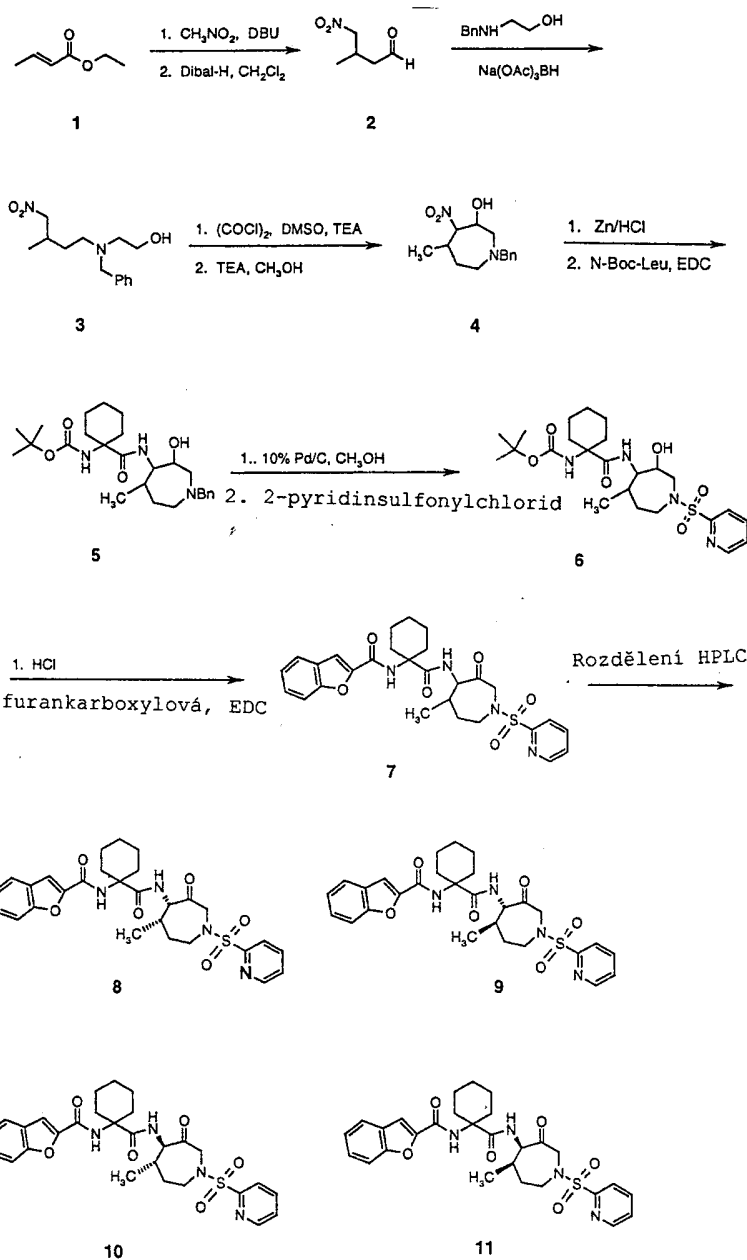


5-Methyl-4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou příhodně připravit podle

schématu 11. Syntéza C-5 methylazepinonu, {(S)-3methyl-1-[5-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 4,5(R,S)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny (příklad 61) je uvedena dále ve schématu 7. Michaelova adice nitromethanu na ethylkrotonát 7-1, následovaná redukcí na meziproduktový ester pomocí redukčního činidla, jako je diisobutylaluminumhydrid (Diabl-H) poskytne aldehyd 7-2. Redukční aminace sloučeniny vzorce 7-2 pomocí N-benzylethanolaminu za přítomnosti redukčního činidla, jako je triacetoxysodný, poskytne nitroalkohol 7-3. Oxidace sloučeniny vzorce 7-3 za použití oxidačního činidla v oboru známého, jako je DMSO, a oxalylchloridu následovaná zpracováním surového meziproduktového aldehydu pomocí báze, jako je triethylamin, způsobí nitroaldolovou reakci k získání azepanolu 7-4. Redukce nitroskupiny pomocí zinku za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové následovaná kondenzací výsledného aminu s kyselinou N-Boc-amino-cyklohexankarboxylovou za přítomnosti kondenzačního činidla známého v oboru, jako je EDC, poskytne meziprodukt 7-5. Redukční odstranění N-benzylové části pomocí plynného vodíku za přítomnosti katalyzátoru, jako je 10% palladium na uhlí, následované sulfonylací pomocí sulfonylchloridu za přítomnosti báze, jako je N-methylmorfolin nebo triethylamin, poskytne sulfonamidový meziprodukt 7-6. Odstranění chránicí skupiny N-Boc za kyselých podmínek následované kondenzací výsledné aminové soli s kyselinou benzofuran-2-karboxylovou a oxidace alkoholu pomocí oxidačního činidla známého v oboru, jako je komplex pyridin-oxid sírový nebo Dess-Martinův perjodinan, poskytne keton 7. Jednotlivé diastereomery sloučeniny vzorce 7-7 se mohou rozdělit pomocí metod HPLC k získání diastereomerů 7-8, 7-9, 7-10 a 7-11.

29.07.03

Schéma 11



Výchozí materiály zde použité jsou komerčně

dostupnými aminokyselinami nebo jsou připravovány rutinními metodami dobře známými těm, kteří mají běžné dovednosti v oboru a mohou být nalezeny ve standardních referenčních knihách, jako je COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, díl I až VI (vydal Wiley-Interscience).

Kondenzační postupy, které zde mají vytvořit amidové vazby jsou v oboru obecně známy. Postupy syntézy peptidů obecně navržené Bodanskym a kol., THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlín (1984), E. Grossem a J. Meienhoferem, THE PEPTIDES, díl 1, 1 - 284 (1979) a J. M. Stewartem a J. D. Youngem, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2. vydání, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1984) obecně ilustrují techniku a jsou zde zahrnuty jako odkazy.

Syntetické postupy přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu často využívají ochranné skupiny, aby zakryly reakční funkční skupiny nebo minimalizovaly nežádoucí vedlejší reakce. Takové ochranné skupiny jsou obecně popsány v Green T. W., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York (1981). Pojem "skupina chránící aminoskupinu" obecně odkazuje na Boc, acetyl, benzoyl, Fmoc a Cbz skupinu a jejich deriváty tak, jak je známo v oboru. Způsoby ochrany a odstranění ochrany a nahrazení skupiny chránící aminoskupinu jinou částí jsou v oboru dobře známy.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce (I) s kyselinou se připravují standardním způsobem ve vhodném rozpouštědle z matečné sloučeniny a nadbytku kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fluorovodíková, sírová, fosforečná, octová, trifluor-

octová, maleinová, jantarová a methansulfonová. Jisté z těchto sloučenin tvoří vnitřní soli neboli zwitteriony, které mohou být přijatelné. Kationtové soli se připravují tím, že na matečnou sloučeninu působí nadbytek zásaditého reagenta, jako je hydroxid, uhličitán nebo alkoxid, obsahující příslušný kation, nebo působí příslušným organickým aminem. Kationty jako Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} a NH_4^+ jsou specifickými příklady kationtů přítomných ve farmaceuticky přijatelných solích. Halogenidy, sulfát, fosfát, alkanóáty (jako jsou acetát a trifluoracetát), benzoáty a sulfonáty (jako je mesylát) jsou příklady aniontů přítomných ve farmaceuticky přijatelných solích. Kvarterní amoniové soli se připraví zpracováním mateřské aminové sloučeniny s nadbytkem alkylhalogenidu, jako je methyljodid.

Tento vynález také poskytuje farmaceutický prostředek, který zahrnuje sloučeninu obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient. Sloučenina obecného vzorce (I) může být tudíž použita při výrobě léku. Farmaceutické prostředky ze sloučeniny obecného vzorce (I) připravené tak, jak zde bylo dříve popsáno, mohou být formulovány jako roztoky nebo lyofilizované prášky pro parenterální podávání. Prášky mohou být před použitím rekonstituovány přidáním vhodného ředidla nebo jiného farmaceuticky přijatelného nosiče. Kapalně formulace mohou být pufrované, isotonisované vodné roztoky. Příklady vhodných ředidel jsou normální isotonický roztok chloridu sodného, standardní 5% dextrosa ve vodě nebo pufrovaný roztok octanu sodného nebo amonného. Taková formulace je obzvláště vhodná pro parenterální podání, ale může být také použita k orálnímu

podání nebo obsažena v inhalátoru s dávkovačem nebo nebulizéru pro inhalaci. Může být žádoucí přidat pomocné látky, jako je polyvinylpyrrolidon, želatina, hydroxycelulóza, arabská guma, polyethylenglykol, mannitol, chlorid sodný nebo citrát sodný.

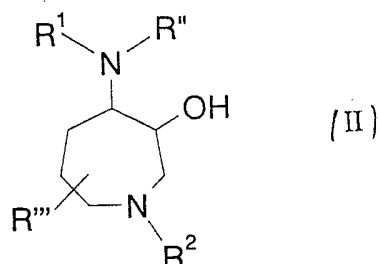
Alternativně mohou tyto sloučeniny být vloženy do kapslí, tabletovány nebo připraveny do emulze nebo sirupu pro orální podávání. Farmaceuticky přijatelné pevné nebo kapalně nosiče mohou být přidány k podpoření nebo stabilizaci prostředku nebo k usnadnění přípravy prostředku. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktózu, dihydrát síranu vápenatého, bílou hlinku, stearát hořečnatý nebo kyselinu stearovou, mastek, pektin, arabskou gumu, agar nebo želatinu. Kapalně nosiče zahrnují sirup, olej z podzemnice olejné, olivový olej, roztok chloridu sodného a vodu. Nosič může také zahrnovat materiál navozující pomalé uvolňování, jako je glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, samotné nebo s voskem. Množství pevného nosiče se mění, ale výhodně bude mezi asi 20 mg až asi 1 g na dávkovou jednotku. Farmaceutické prostředky jsou vyráběny podle konvenčních technik farmacie zahrnujících mletí, míchání, granulaci a lisování, pokud je to nezbytné, pro tabletové formy nebo mletí, míchání a plnění pro formy tuhých želatinových kapslí. Pokud je použit kapalně nosič, bude prostředek vyroben ve formě sirupu, elixíru, emulze nebo vodné nebo nevodné suspenze. Takový kapalně prostředek může být podáván přímo orálně nebo plněn do měkké želatinové kapsle.

Pro rektální podání mohou být sloučeniny podle tohoto vynálezu také kombinovány s pomocnými látkami, jako je kakaové máslo, glycerin, želatina nebo polyethylen-

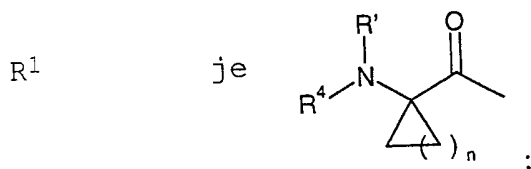
glykoly a vytvarovány do čípku.

Nové meziprodukty

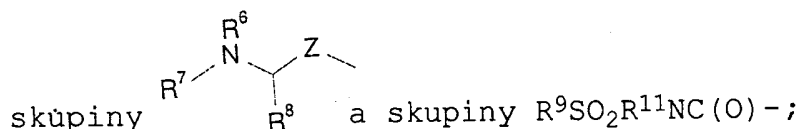
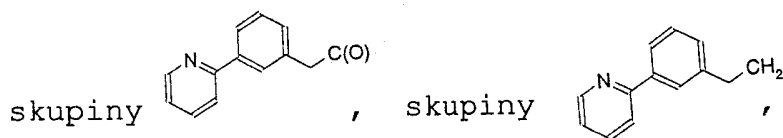
S odkazem na způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (I) uvedené výše ve schématech 1 až 11 odborník v oboru zjistí, že předložený vynález zahrnuje všechny nové meziprodukty potřebné k výrobě sloučenin obecného vzorce (I). Obzvláště předložený vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce (II):



ve kterém



R² je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁹C(O)-, skupiny R⁹C(S)-, skupiny R⁹SO₂-, skupiny R⁹OC(O)-, skupiny R⁹R¹¹NC(O)-, skupiny R⁹R¹¹NC(S)-, skupiny R⁹(R¹¹)NSO₂-,



R^4 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^5C(O)-$, skupiny $R^5C(S)-$, skupiny R^0SO_2- , skupiny $R^5OC(O)-$, skupiny $R^5R^{12}NC(O)-$ a skupiny $R^5R^{12}NC(S)-$;

R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R⁶ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu
 vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
 Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v
 alkylové části nebo Het-alkylové skupiny s 0 až
 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R⁷ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu
 vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
 cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy
 uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy
 uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s
 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,
 Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v
 alkylové části, skupiny R¹⁰C(O)-, skupiny
 R¹⁰C(S)-, skupiny R¹⁰SO₂-, skupiny R¹⁰OC(O)-,
 skupiny R¹⁰R¹³NC(O)- a skupiny R¹⁰R¹³NC(S)-;

R⁸ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu
 vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
 alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku,
 alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku,
 Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku a
 Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;

R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové
 skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku cykloalkylalkylo-
 vé skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cyklo-
 alkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v
 alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6
 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny
 -Ar-COOH a Het-alkylové skupiny s 0

až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

- R¹⁰ je nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹¹ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹² je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹³ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v

alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R'' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R''' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;

Z je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupiny C(O) a skupiny CH₂;

n je celé číslo od 1 do 5;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

Následující sloučeniny jsou výhodnými novými meziprodukty:

{1-[(+/-)-3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové,

{1-[(+/-)-3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové,

{1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové a

{1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové.

Způsob syntézy sloučenin podle tohoto vynálezu

S odkazem na schémata 1 až 11 uvedená zde výše poskytuje předložený vynález způsob syntézy sloučenin obecného vzorce (I) zahrnující krok oxidace příhodné sloučeniny obecného vzorce (II) pomocí oxidačního činidla k získání sloučeniny obecného vzorce (I) jako směsi diastereomerů. Výhodně je oxidačním činidlem Dess-Martinův perjodinan nebo komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu.

S odkazem na schéma 8 předložený vynález také poskytuje způsob syntézy deuterovaných sloučenin obecného vzorce (I). Specificky je-li potřeba deuterizovaný isomer, přidá se k syntéze další krok, následující po oxidačním kroku, deuterizace protonovaného isomeru pomocí deuterizačního činidla k získání deuterované sloučeniny obecného vzorce (I) jako směsi diastereomerů. Výhodně je deuterizačním činidlem $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ (10:1) v triethylaminu.

Tento způsob dále zahrnuje krok rozdělení

diastereomerů obecného vzorce (I) separačními prostředky, výhodně vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC).

Využití předloženého vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou užitečné jako inhibitory proteas, obzvláště jako inhibitory cystein- a serinproteas, specifičtější jako inhibitory cysteinproteas, ještě specifičtější jako inhibitory cysteinproteas z nadtřídy papainu, a ještě více specificky jako inhibitory cysteinproteas z třídy kathepsinu, nejspecifičtější jako inhibitory kathepsinu K. Předložený vynález také poskytuje užitečné prostředky a formulace uvedených sloučenin, včetně farmaceutických prostředků a formulací uvedených sloučenin.

Předložené sloučeniny, zvláště výhodné 1-amino-1-acylcyklohexanové sloučeniny, vykazují vyšší selektivitu ke kathepsinu K ve srovnání s kathepsiny L, S a B při porovnání se strukturně podobnými sloučeninami obsahujícími leucin místo 1-amino-1-acylcyklohexanu.

Předložené sloučeniny jsou užitečné při léčbě nemocí, kterých jsou účastny cysteinproteasy, včetně infekcí *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* a *Crithidia fusiculata*, stejně jako při schistosomiasé, malárii, metastázi nádorů, metachromatické leukodystrofii, svalové dystrofii, amytrófii a obzvláště nemocí, kterých je účasten kathepsin K, nejspecifičtější nemocí s nadměrnou ztrátou kostní hmoty nebo chrupavky včetně osteoporózy, nemocí dásní včetně gingivitidy a periodontitidy, artritidy, specifičtější osteoartritidy a revmatoidní artritidy, Pagetovy nemoci, hyperkalcémie při

nádorových onemocnění a metabolické nemoci kostí.

Metastatické neoplastické buňky také typicky vykazují vysoké hladiny proteolytických enzymů, které degradují obklopující matrix, jisté tumory a metastatické novotvary tedy mohou být účinně léčeny sloučeninami podle tohoto vynálezu.

Předložený vynález také poskytuje způsoby léčení nemocí zapříčiněných patologickými hladinami proteas, obzvláště cystein- a serinproteas, specifitěji cysteinproteas, ještě specifitěji cysteinproteas z nadtrždy papainu, a ještě více specificky cysteinproteas z třídy kathepsinu, kteréžto způsoby zahrnují podávání sloučeniny podle předloženého vynálezu živočichovi, obzvláště savci, nejspecifitěji člověku, při její potřebě. Předložený vynález obzvláště poskytuje způsoby léčby nemocí zapříčiněných patologickými hladinami kathepsinu K, kteréžto způsoby zahrnují podávání inhibitoru kathepsinu K včetně sloučeniny podle předloženého vynálezu živočichovi, obzvláště savci, nejspecifitěji člověku, při její potřebě. Předložený vynález obzvláště poskytuje způsoby léčení nemocí, při kterých jsou účastny cysteinproteasy, včetně infekcí *Pneumocystis carinii*, *Trypanoma cruzi*, *Trypanoma brucei* a *Crithidia fusiculata*, stejně jako při schistosomiase, malárii, metastázi nádorů, metachromatické leukodystrofii, svalové dystrofii, amytrófii a obzvláště nemocí, kterých je účasten kathepsin K, nejspecifitěji nemocí s nadměrnou ztrátou kostní hmoty nebo chrupavky včetně osteoporózy, nemocí dásní včetně gingivitidy a periodontitidy, artritidy, specifitěji osteoartritidy a revmatoidní artritidy, Pagetovy nemoci, hyperkalcémie při nádorových

onemocněních a metabolické nemoci kostí.

Tento vynález dále poskytuje způsob léčení osteoporózy nebo inhibice ztráty kostní hmoty, který zahrnuje vnitřní podávání pacientovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), samotné nebo v kombinaci s jinými inhibitory kostní resorpce, jako jsou bisfosfonáty (tj. allendronát), substituční hormonální léčba, antiestrogeny nebo kalcitonin. Při prevenci ztráty kostní hmoty nebo ke zvýšení kostní hmoty může navíc být použita léčba sloučeninou podle tohoto vynálezu a anabolickou látkou, jako je kostní morfogenetický protein, iproflavon.

Pro akutní léčbu je výhodné parenterální podávání sloučeniny obecného vzorce (I). Intravenózní infuze této sloučeniny v 5% dextrose ve vodě nebo normálním roztoku chloridu sodného nebo podobná formulace s vhodným excipientem, je nejúčinnější, ačkoliv intramuskulární bolusová injekce je také užitečná. Typicky bude parenterální dávka okolo 0,01 až okolo 100 mg/kg, výhodněji mezi 0,1 a 20 mg/kg, podávaná takovým způsobem, aby se v plasmě udržela koncentrace léčiva na koncentraci účinné inhibovat kathepsin K. Sloučeniny jsou podávány jednou až čtyřikrát denně na takové úrovni, aby se dosáhlo celkové denní dávky okolo 0,4 až okolo 400 mg/kg za den. Přesné množství vynalezené sloučeniny, které je terapeuticky účinné a nejvhodnější cestu podávání rychle určí odborník s běžnými dovednostmi v oboru srovnáním krevních hladin látky s koncentracemi požadovanými k dosažení terapeutického účinku.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být pacientovi podávány také orálně takovým způsobem, aby

koncentrace léčiva byla dostatečná k inhibici resorpce kosti nebo jakékoli jiné terapeutické indikaci, jak je zde zveřejněno. Typicky se farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu podává ústy v dávce asi 0,1 až zhruba 50 mg/kg způsobem konsistentním se stavem pacienta. Výhodně by měla být dávka podávaná ústy asi 0,5 až zhruba 20 mg/kg.

Neočekávají se žádné nepříjemné toxikologické účinky, pokud jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu podávány v souladu s předloženým vynálezem.

Biologická stanovení

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být testovány jednou z několika biologických zkoušek k určení koncentrace sloučeniny, která je vyžadována k dosažení daného farmakologického účinku.

Stanovení proteolytické katalytické aktivity kathepsinu K

Všechna stanovení kathepsinu K byla prováděna pomocí lidského rekombinantního enzymu. Standardní podmínky zkoušky ke stanovení kinetických konstant využívaly fluorogenní peptidový substrát, typicky Cbz-Phe-Arg-AMC, a byly stanoveny ve 100mM octanu sodném o pH 5,5 obsahujícím 20 mM cysteinu a 5 mM EDTA. Základní roztoky substrátu byly připraveny v koncentracích 10 nebo 20 mM v DMSO s konečnou koncentrací substrátu při zkoušce 20 μ M. Všechny zkoušky obsahovaly 10% DMSO. Nezávislé experimenty odhalily, že tato hladina DMSO neměla žádný účinek na enzymovou aktivitu nebo kinetické konstanty. Všechny zkoušky byly prováděny za teploty místnosti. Fluorescence produktu (excitace při 360 nm, emise při 460 nm) byla

monitorována pomocí deskového snímače fluorescence Perceptive Biosystems Cytofluor II. Křivky vývoje produktu byly generovány během 20 až 30 minut po vytvoření AMC produktu.

Inhibiční studie

Potenciální inhibitory byly vyhodnocovány za použití metody vývojové křivky. Zkoušky byly prováděny za přítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny. Reakce byly zahájeny přidáním enzymu k pufrovaným roztokům inhibitoru a substrátu. Analýza dat byla prováděna podle jednoho ze dvou postupů v závislosti na vzhledu vývojových křivek za přítomnosti inhibitorů. Pro ty sloučeniny, jejichž vývojové křivky byly lineární, byly vypočítány zřejmé inhibiční konstanty ($K_{i,app}$) podle vzorce 1 (Brandt a kol., Biochemistry, 28, 140 (1989)):

$$v = V_m A / [K_a (1 + I / K_{i,app}) + A] \quad (1)$$

kde v je rychlost reakce s maximální rychlostí V_m ,

A je koncentrace substrátu s Michaelisovou konstantou K_a a

I je koncentrace inhibitoru.

Pro ty sloučeniny, jejichž vývojové křivky vykazaly sestupné zakřivení charakteristiky inhibice závislé na čase, byl údaj z jednotlivých sestav analyzován, aby poskytl k_{obs} podle vzorce 2:

$$[AMC] = v_{ss}t + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs}t)] / k_{obs}$$

(2)

kde [AMC] je koncentrace produktu vytvořeného za čas t ,

v_0 je počáteční reakční rychlost a

v_{ss} je rychlost za konečného rovnovážného stavu.

Hodnoty pro k_{obs} byly potom analyzovány jako lineární funkce koncentrace inhibitoru, aby se získala zřejmá inhibiční konstanta druhého řádu (k_{obs} /koncentrace inhibitoru neboli $K_{obs}/[I]$) popisující inhibici závislou na čase. Úplná diskuse tohoto kinetického zpracování je plně popsána (Morrison a kol., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 61, 201 (1988)).

Toto stanovení měří afinitu inhibitorů k cysteinproteasám, v tomto případě zvláště ke kathepsinu K stejně jako ke kathepsinům L, S a B. Odborník v oboru bude považovat jakoukoli sloučeninu, která vykazuje hodnotu K_i nižší než 1 μ mol za potenciální vedoucí sloučeninu pro další výzkum, a inhibitor vykazující hodnotu K_i nižší než 100 nM za kandidáta na vývoj léčiva, u něhož se předpokládá přijatelný patologicko/toxikologický profil a aktivita in vivo.

Tabulka I uvedená dále poskytuje data stanovení inhibice pro vybrané sloučeniny podle předloženého vynálezu. Tato data ukazují, že sloučeniny podle tohoto vynálezu účinně inhibují kathepsin K. Tato data také ukazují, že předložené sloučeniny jsou vysoce selektivní při vazbě na kathepsin K ve srovnání s vazbou na

kathepsiny L, S nebo B.

Stanovení resorpce lidských osteoklastů

Alikvoty suspenze buněk odvozených od osteoklastomů se vyjmou ze skladování v kapalném dusíku, rychle zahřejí na 37 °C a promyjí 1-krát v mediu RPMI-1640 odstředěním (frekvence otáček 1000 za minutu, 5 minut při 4 °C). Medium se odsaje a nahradí myší protilátkou anti-HLA-DR, naředěnou 1:3 v mediu RPMI-1640, a inkubuje se 30 minut na ledu. Buněčná suspenze se často míchá.

Buňky se 2-krát promyjí studeným RPMI-1640 odstředěním (frekvence otáček 1000 za minutu, 5 minut při 4 °C) a potom se přenesou do sterilní zkumavky do odstředivky o objemu 15 ml. Počet mononukleárních buněk byl spočítán ve vylepšené Neubauerově čítací komoře.

Dostatek magnetických kuliček (5 na 1 mononukleární buňku), potažených kozím protimýším IgG, se vyjme ze zásobní láhve a umístí se do 5 ml čerstvého media (tím se vymyje toxické azidové konzervans). Medium se odstraní znehybněním kuliček na magnetu a nahrazením čerstvým mediem.

Kuličky se smíchají s buňkami a suspenze se inkubuje 30 minut na ledu. Suspenze se často míchá. Kuličkami obalené buňky se znehybní na magnetu a zbývající buňky (frakce bohatá na osteoklasty) se slíjí do sterilní zkumavky do odstředivky o objemu 50 ml. Ke kuličkami obalným buňkám se přidá čerstvé medium, aby se uvolnily veškeré zachycené osteoklasty. Tento promývací proces se opakuje 10-krát. Kuličkami obalené buňky se odstraní.

Osteoklasty se spočítají v čítací komoře za použití plastické pasteurovy pipety na jedno použití s velkým otvorem k naplnění komory vzorkem. Buňky se odstředěním zformují do pelet a hustota osteoklastů se upraví na $1,5 \times 10^4/\text{ml}$ v mediu EMEM, doplněném 10% fetálním telecím sérem a hydrogenuhličitanem sodným o koncentraci 1,7 g/l. 3ml alikvoty buněčné suspenze (na stanovení) se vlije do zkumavek do odstředivky o objemu 15 ml. Buňky se odstředěním zformují do pelet. Do každé zkumavky se přidají 3 ml příslušného prostředku (naředěného na 50 μM v mediu EMEM). Také se zahrnuly kontroly příslušných vehikul, pozitivní kontrola (87MEM1 naředěna na 100 $\mu\text{g/ml}$) a izotopová kontrola (IgG2a naředěno na 100 $\mu\text{g/ml}$). Zkumavky se inkubují 30 minut při 37 °C.

0,5 ml alikvotu buněk se zasadí na sterilní dentinové řezy na plotně se 48 jamkami a inkubuje 2 hodiny při 37 °C. Každé provedení se čtyřnásobně sleduje. Řezy se promyjí v šesti výměnách teplého PBS (10 ml na jamku na plotně o 6 jamkách) a potom se umístí do čerstvého prostředku nebo kontroly a inkubuje se 48 hodin při 37 °C. Řezy se potom promyjí roztokem chloridu sodného pufrovaným fosfátem a 5 minut fixují ve 2% glutaraldehydu (ve 0,2M kakodylatu sodném), po čemž se promyjí ve vodě a 5 minut inkubují v pufru při 37 °C. Řezy se potom promyjí ve studené vodě a inkubují se 5 minut ve studeném octanovém pufru/rychlé granátové červení při 4 °C. Nadbytečný pufr se odsaje a po promytí vodou se řezy usuší na vzduchu.

Světelným mikroskopem se spočítají TRAP pozitivní osteoklasty a potom se odstraní z povrchu dentinu

ultrazvukem. Objemy prohlubní se stanoví za použití konfokálního mikroskopu Nikon/Lasertec ILM21W.

Tabulka I

Data stanovení

1) {1-[(S)-3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové (příklad 1)

$K_i = 1,4 \text{ nM}$ (lidský kathepsin K)

$K_i = 239 \text{ nM}$ (lidský kathepsin L)

$K_i = 390 \text{ nM}$ (lidský kathepsin S)

$K_i = 926 \text{ nM}$ (lidský kathepsin B)

2) {1-[(R)-3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové (viz příklad 1)

$K_i = >26 \text{ nM}$ (lidský kathepsin K), vzorky nemusely být zcela prosty isomeru S.

3) {1-[(S)-3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-cyklohexyl}amid kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové (příklad 2)

$K_i = 0,58 \text{ nM}$ (lidský kathepsin K)

$K_i = 270 \text{ nM}$ (lidský kathepsin L)

$K_i = 632 \text{ nM}$ (lidský kathepsin S)

$K_i = 434 \text{ nM}$ (lidský kathepsin B)

4) {(S)-3-Methyl-1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny furo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové (příklad 3)

$K_i = 1,8 \text{ nM}$ (lidský kathepsin K)

$K_i = 124 \text{ nM}$ (lidský kathepsin L)

$K_i = 317 \text{ nM}$ (lidský kathepsin S)

$K_i = 198 \text{ nM}$ (lidský kathepsin B)

5) {1-[(4S,7R)-7-Methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové (příklad 5)

$K_i = 0,3 \text{ nM}$ (lidský kathepsin K)

$K_i = 69 \text{ nM}$ (lidský kathepsin L)

$K_i = 175 \text{ nM}$ (lidský kathepsin S)

$K_i = 173 \text{ nM}$ (lidský kathepsin B)

Příklady provedení vynálezu

Obecně

Spektra nukleární magnetické rezonance byla zaznamenávána buď při 250 nebo při 400 MHz za použití spektrometru Bruker AM 250, respektive Bruker AC 400. CDCl_3 je deuteriochlorform, DMSO-d_6 je hexadeuteriodimethylsulfoxid a CD_3OD je tetradeuteriomethanol. Chemické posuny jsou udávány v dílech na milion (d) směrem dolů od vnitřního standardního tetramethylsilanu. Zkratky pro NMR data jsou následující: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, dd = dublet dubletů,

29.07.03

- 82 -

dt = dublet tripletů, app = zřejmý a br = široký. J značí NMR párovací konstantu měřenou v hertzech. Kontinuální spektra infračervených (IR) vln byla zaznamenávána na infračerveném spektrometru Perkin-Elmer 683 a Fourierova přechodová infračervená spektra (FTIR) byla zaznamenávána na infračerveném spektrometru Nicolet Impact 400 D. IR a FTIR spektra byla zaznamenávána v transmisním modu a pozice vlnových pásem jsou zaznamenány v převrácených kmitočtech (cm^{-1}). Hmotnostní spektra byla snímána buď na přístroji VG 70 FE, nebo na přístroji PE Syx API III nebo na přístroji VG ZAB HF za použití bombardování rychlými atomy (FAB) nebo elektrosprayovou ionizací (ES). Elementární analýzy se získaly za použití analyzátoru prvků Perkin-Elmer 240C. Teploty tání byly získány na přístroji pro odečítání teploty tání Thomas-Hoover a nejsou korigovány. Všechny teploty jsou udávány ve stupních celsia ($^{\circ}\text{C}$).

Pro chromatografii na tenké vrstvě byly použity tenkovrstevné silikagelové desky Analtech Silica Gel GF a E. Merck Silica Gel 60 F-254. Jak blesková, tak gravitační chromatografie se prováděly na silikagelu E. Merck Kieselgel 60 (velikost částic 0,16 až 0,32 mm).

Tam, kde je to uvedeno, byly jisté materiály nakoupeny u Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, New Jersey a Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky.

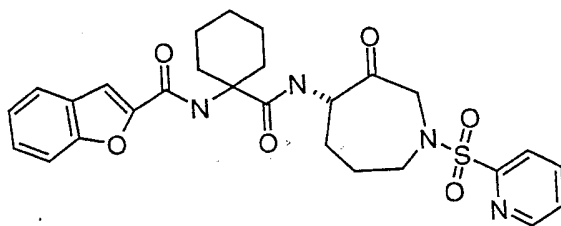
Příklady

V následujících příkladech syntézy jsou teploty

udávány ve stupních celsia (°C). Pokud není označeno jinak, byly veškeré výchozí materiály získány z komerčních zdrojů. Má se za to, že bez dalšího zpracování může odborník v oboru za použití předcházejícího popisu využít předložený vynález v jeho plné šíři. Tyto příklady jsou uvedeny k ilustraci vynálezu, nikoli k omezení jeho rozsahu. Odkazuje se na patentové nároky v tom, co je níže vyhrazeno pro původce.

Příklad 1

Příprava {1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové



a) Benzylester kyseliny allylpent-4-enylkarbamové

K suspenzi hydridu sodného (1,83 g, 76,33 mmol 90% hydridu sodného) v dimethylformamidu se po kapkách přidá benzylester kyseliny benzylallylkarbamové (7,3 g, 38,2 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přibližně 10 minut, načež se po kapkách přidá 5-brom-1-penten (6,78 ml, 57,24 mmol). Reakční směs se zahřívá na teplotu 40 °C přibližně 4 hodiny, načež se reakční směs rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se promyje vodou (2-krát), roztokem chloridu sodného, vysuší (síran hořečnatý), zfiltruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (10% ethyl-acetát:hexany) poskytne 10,3 g

sloučeniny pojmenované v záhlaví jako oleje: MS(EI) 260 ($M+H^+$).

b) Benzylester kyseliny 2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové

K roztoku benzylesteru kyseliny allylpent-4-enylkarbamové (50 g) v dichlormethanu se přidá dichlorid bis(tricyklohexylfosfin)benzylidintrutheničitý (5,0 g). Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku až je úplná, což se stanoví pomocí analýzy TLC. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Sloupcová chromatografie odparku (50% dichlormethan:hexany) poskytne 35 g sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 232 ($M+H^+$).

c) Benzylester kyseliny 8-oxa-3-azabicyklo[5,1,0]oktan-3-karboxylové

K roztoku benzylesteru kyseliny 2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové (13 g, 56,3 mmol) v dichlormethanu (500 ml) se po částech přidá hydrogenuhličitan sodný (14,2 g, 169 mmol) a poté mCPBA (29 g, 169 mmol). Míchá se při teplotě místnosti 4 hodiny před zpracováním promytím 15% roztokem hydroxidu sodného, nasyceným roztokem uhličitanu draselného a roztokem chloridu sodného. Vysuší se síranem sodným. Reakční směs se odpaří v rotační odparce. Připraví se sloučenina pojmenovaná v záhlaví: MS(EI) 248 ($M+H^+$), 270 ($M+Na^+$).

d) Benzylester kyseliny 4-azido-3-hydroxyazepan-1-karboxylové

K roztoku benzylesteru kyseliny 8-oxa-3-azabicyklo-

[5.1.0]oktan-3-karboxylové (2,0 g, 8,1 mmol) ve směsi methanol:voda (8:1 roztok) se přidá chlorid amonný (1,29 g, 24,3 mmol) a azid sodný (1,58 g, 24,30 mmol). Reakční směs se zahřívá na teplotu 40 °C až se pomocí analýzy TLC pozoruje úplné spotřebování výchozího epoxidu. Většina rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbývajícím roztok se rozdělí mezi ethyl-acetát a pufr s hodnotou pH 4. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší (síran hořečnatý), zfiltruje a odpaří. Sloupcová chromatografie (20% ethyl-acetát:hexany) odparku poskytne 1,3 g sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 291 (M+H⁺) plus 0,14 g trans-4-hydroxy-3-azidohexahydro-1H-azepinu.

e) Benzylester kyseliny 4-amino-3-hydroxyazepan-1-karboxylové

K roztoku benzylesteru kyseliny 4-azido-3-hydroxyazepan-1-karboxylové (1,1 g, 3,79 mmol) v methanolu se přidá triethylamin (1,5 ml, 11,37 mmol) a 1,3-pro-pandithiol (1,1 ml, 11,37 ml). Reakční směs se míchá až se pomocí analýzy TLC pozoruje úplné spotřebování výchozího materiálu, načež se reakční směs odpaří ve vakuu. Sloupcová chromatografie odparku (20% methanol:dichlor-methan) poskytne 0,72 g sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 265 (M+H⁺).

f) Benzylester kyseliny 4-{[1-(1-terc-butoxykarbonyl-aminocyklohexyl)methanoyl]amino}-3-hydroxyazepan-1-karboxylové

K roztoku aminoalkoholu benzylesteru kyseliny 4-

amino-3-hydroxyazepan-1-karboxylové (1,17 g, 3,89 mmol) v 10 ml dimethylformamidu se přidá HBTU (1,47g, 3,89 mmol), NMM (1,57 g, 15,6 mmol) a kyselina Boc-1-amino-1-cyklohexankarboxylová (0,95 g, 3,89 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se naředí ethyl-acetátem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší (síran hořečnatý), zfiltruje a odpaří k získání 2,0 g sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 490,4 (M+H⁺).

g) terc-Butylester kyseliny [1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)cyklohexyl]karbamové

K roztoku benzylesteru kyseliny 4-{[1-(1-terc-butoxykarbonylaminocyklohexyl)methanoyl]amino}-3-hydroxyazepan-1-karboxylové (1,6 g, 3,27 mmol) a 10% Pd/C (0,4 g, katalytický) v ethanolu se připevní balón s vodíkem. Reakční směs se míchá až se pomocí analýzy TLC pozoruje úplné spotřebování výchozího materiálu. Reakční směs se zfiltruje k odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří ve vakuu k získání 1,0 g sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 356,4 (M+H⁺).

h) terc-Butylester kyseliny {1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}karbamové

K roztoku sloučeniny, terc-butylesteru kyseliny [1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)cyklohexyl]karbamové (0,45 g, 1,27 mmol) v dichlormethanu, se přidá pyridosulfonylchlorid (0,23 g, 1,27 mmol) následovaný NMM (0,26 g, 2,54 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se naředí dichlormethanem, promyje

nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší (síran sodný), zfiltruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (2% methanol:dichlormethan) poskytne 0,44 g sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 497,4 ($M+H^+$).

i) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid kyseliny 1-aminocyklohexankarboxylové

K roztoku sloučeniny, terc-butylesteru kyseliny {1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}karbamové (0,44 g, 0,89 mmol) v 1,4-dioxanu (3 ml) se přidá 4M HCl v dioxanu (4,4 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, načež se odpaří ve vakuu k získání 420 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(ES) 397,2 ($M+H^+$).

j) {1-[3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové

K roztoku aminové soli [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu kyseliny 1-aminocyklohexankarboxylové (420 mg, 0,89 mmol) v dimethylformamidu se přidá NMM (0,36 g, 3,56 mmol), HBTU (405 mg, 1,07 mmol) a kyselina 2-benzofurankarboxylová (173 mg, 1,07 mmol). Reakční směs se míchá až reakce proběhne podle analýzy TLC úplně, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ethyl-acetátem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší (síran sodný), zfiltruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (3% methanol:dichlormethan) poskytne 400 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví: MS(EI) 541,2 ($M+H^+$).

k) {1-[3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové

K roztoku {1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové (200 mg, 0,37 mmol) v 5 ml dichlormethanu se přidá Dess-Martinovo činidlo (240 mg, 0,56 mmol) při teplotě místnosti. Roztok se míchá 2 hodiny, když se přidá 50 ml dichlormethanu a poté se promyje směsí 1:1 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10% roztoku thiosiřičitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Vyčištění sloupcovou chromatografií (2% methanol:dichlormethan) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (120 mg, 60% výtěžek):

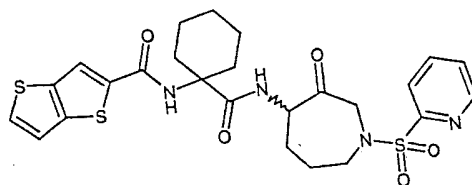
^1H NMR (CDCl_3): δ = 8,70-8,69 (d, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,71-7,69 (d, 1H), 7,58-7,28 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,78-4,73 (d, 1H), 4,13-4,09 (d, 1H), 3,84-3,79 (d, 1H), 2,74-2,68 (t, 1H), 2,37-1,37 (m, 14H);

MS(EI) 539,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Rozdělení enantiomerů pomocí HPLC poskytne enantiomer 1: MS (EI) 593,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) a enantiomer 2: MS (EI) 593,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 2

Příprava {1-[(+/-)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové



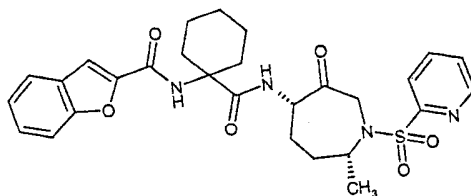
Podle postupu z příkladu 1, s tím rozdílem, že se nahradí "thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou (jak je popsáno v Kukolja, Stjepan; a kol., J. Med. Chem., 28, 1896-1903 (1985))" "benzofuran-2-karboxylová kyselina", se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

^1H NMR: (DMSO): δ = 8,76-8,74 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, 2H), 8,00-7,98 (d, 1H), 7,87-7,86 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,60-7,58 (d, 1H), 7,51-7,50 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,45-4,40 (d, 1H), 3,91-3,86 (d, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 5H), 1,56 (m, 6H), 1,27 (m, 1H);

ESMS: $(\text{M}+\text{H}^+)= 561,2$.

Příklad 3

Příprava {(S)-3-methyl-1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové



a) Benzylester kyseliny ((R)-2-jod-1-methylethyl)karbamové

Trifenylfosfin (24 g, 91,8 mmol) se přidá k roztoku imidazolu (12,5 g, 184 mmol) v dichlormethanu (231 ml), poté se ochladí na teplotu 0 °C. K suspenzi se přidá jod (23,3 g, 91,8 mmol). Reakční směs se zbarví do žluta, poté do světle hněda. Po 5 minutách se se přidá benzylester kyseliny ((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)karbamové (9,59 g, 45,9 mmol) a reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, poté se míchá 3 hodiny. Poté se přidá voda (7 ml) a reakční směs se rozdělí mezi dichlormethan (300 ml) a vodu (600 ml). Vodná vrstva se extrahuje znovu pomocí dichlormethanu (200 ml). Spojené organické vrstvy se poté promyjí nasyceným vodným roztokem thiosiřičitanu sodného a vody v poměru 1:9 (140 ml) a poté roztokem chloridu sodného (400 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří ve vakuu, poté zfiltrují přes vrstvu silikagelu, přičemž se promývá 15% EtOAc/ hexany (1,5 litru). Roztok se odpaří ve vakuu, potom se tuhá látka promyje hexanem a výsledná bílá tuhá látka se použije v příštím reakci bez dalšího čištění (11 g, 75 %).

b) Benzylester kyseliny ((R)-1-methylpent-4-enyl)karbamové

Komplex bromidu měďného a dimethylsulfidu (1,93 g, 9,4 mmol) se rozpustí v destilovaném tetrahydrofuranu (24 ml), poté se ochladí na teplotu -78 °C. Po kapkách se přidá roztok allylmagnesiumchloridu (9,4 ml, 2M v THF, Aldrich), poté se roztok míchá 30 minut. Po kapkách se přidá benzylester kyseliny ((R)-2-jod-1-methylethyl)karbamové (1,5 g, 4,7 mmol) v destilovaném tetrahydrofuranu (3 ml), poté se reakční směs ohřeje na

teplotu $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se 2,5 hodiny. Reakční směs se zalije nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (4 ml) o teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ohřeje se na teplotu místnosti a šedá reakční směs se zbarví do nebeské modři. Tetrahydrofuran se odpaří ve vakuu. Poté se přidá diethylether a reakční směs se zfiltruje k odstranění vysrážených tuhých látek. Tuhé látky se promyjí dalším diethyletherem. Spojené organické části se extrahují 10% hydroxidem amonným (3-krát), poté roztokem chloridu sodného. Spojené organické části se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří ve vakuu, poté zfiltrují přes vrstvu silikagelu, přičemž se promývá 20% EtOAc/ hexany (100 ml). Roztok se odpaří ve vakuu, poté se výsledný bezbarvý olej použije v příští reakci bez dalšího čištění (0,8 g, 73 %).

c) Benzylester kyseliny allyl-((R)-1-methylpent-4-enyl)karbamové

Benzylester kyseliny ((R)-1-methylpent-4-enyl)karbamové (790 mg, 3,39 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (8 ml) a ochladí se na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se hydrid sodný (60% disperze, 271 mg, 6,78 mmol) a reakční směs se míchá 15 minut. Přidá se allylbromid (1,23 g, 0,88 ml, 10,17 mmol) a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se voda (10 ml), poté se po kapkách přidává 2N HCl, čímž se upraví na pH 1. Reakční směs se extrahuje diethyletherem (2 x 50 ml). Spojené organické části se promyjí 2N vodnou HCl, poté vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a poté roztokem chloridu sodného. Spojené organické části se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří ve vakuu, poté chromatografují na silikagelu (5% EtOAc/hexany) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvého oleje

(883 mg, 95 %).

d) Benzylester kyseliny 2-methyl-2,3,4,7-tetrahydro-
azepin-1-karboxylové

Benzylester kyseliny allyl-(1-methylpent-4-enyl)-
karbamové (0,872 g, 3,19 mmol) se rozpustí v
dichlormethanu (10 ml) a do reakční směsi se probublává
proud argonu 10 minut. Poté se přidá dichlorid
bis(tricyklohexylfosfin)benzylidinrutheničitý (Strem
Chemicals, Grubbsův katalyzátor, 19 mg, 0,0227 mmol) a
reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 2 hodiny.
Přidá se další dichlorid bis(tricyklohexylfosfin)benzy-
lidinrutheničitý (mg, 0,0108 mmol) a reakční směs se
zahřívá na teplotu zpětného toku další 1,5 hodiny. Reakční
směs se přes noc chladí na teplotu místnosti pod
atmosférou argonu, poté se odpaří ve vakuu v rotační
odparce, poté se chromatografuje (silikagel, 5% EtOAc/
hexany) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,72
g, 92 %).

^1H NMR: 7,35-7,20 (m, 5H), 5,65 (1H, m), 5,13 (2H, AB),
4,45-4,05 (m, 2H), 3,56 (1H, d), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,90-
1,60 (m, 2H), 1,12 (3H, d);

kapalinová chromatografie/elektrosprayové hmotnostní
spektrum: $\text{M}+\text{H}^+ = 246,2$.

e) Benzylester kyseliny (1S,4R,7R)-4-methyl-8-oxa-3-aza-
bicyklo[5.1.0]oktan-3-karboxylové

Kyselina m-chlorperbenzoová (1,10 g, 57 až 86%
čistota) se přidá k roztoku benzylesteru kyseliny

2-methyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové (0,72 g, 2,94 mmol) v dichlormethanu při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá půl hodiny, poté se ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se další kyselina m-chlorperbenzoová (0,660 g, 57 až 86% čistota) a reakční směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se odpaří ve vakuu na rotační odparce, poté se přidá 80 ml směsi hexany/EtOAc v poměru 9:1 a reakční směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu v rotační odparce, poté se chromatografuje (silikagel, 20% EtOAc:hexany) k získání benzylesteru kyseliny (1S,4R,7S)-4-methyl-8-oxa-3-azabicyklo[5.1.0]oktan-3-karboxylové (0,450 g, 75 %) a sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,15 g, 25% výtěžek).

¹H NMR: 7,42-7,22 (m, 5H), 5,13 (2H, s), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,27 (1H, d), 3,12-2,95 (1H, m), 2,15-1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,12 (3H, d);

kapalinová chromatografie/electrosprayové hmotnostní spektrum: M+H⁺ = 262,0.

f) Benzylester kyseliny (2R,5S,6S)-5-azido-6-hydroxy-2-methylazepan-1-karboxylové

Azid sodný (0,139 g, 2,14 mmol) se přidá k roztoku benzylesteru kyseliny (1S,4R,7R)-4-methyl-8-oxa-3-azabicyklo[5.1.0]oktan-3-karboxylové (0,186 g, 0,71 mmol) a chloridu amonného (0,114 g, 2,14 mmol) v methanolu (1,5 ml) a vody (0,15 ml), poté se zahřívá na teplotu zpětného toku 6 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu v rotační odparce, poté se naředí vodou (5 ml) a extrahuje ethylacetátem (10 ml). Organická vrstva se poté extrahuje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje, odpaří ve vakuu v rotační odparce a

chromatografuje (silikagel, 20% EtOAc/hexany) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,192 g, 89 %):

^1H NMR: 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (2H, s), 4,10-3,67 (m, 2H), 3,10 (1H, d), 1,85-1,53 (m, 4H), 1,09 (3H, d);

kapalinová chromatografie/elektrosprayové hmotnostní spektrum: $\text{M}+\text{H}^+ = 305,2$.

g) Benzylester kyseliny (2R,5S,6S)-5-amino-6-hydroxy-2-methylazepan-1-karboxylové

Trifenylfosfin (0,25 g, 0,952 mmol) se přidá k roztoku benzylesteru kyseliny (2R,5S,6S)-5-azido-6-hydroxy-2-methylazepan-1-karboxylové (0,193 g, 0,635 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a vodě (0,04 ml), poté se přes noc zahřívá na teplotu 45 °C. Reakční směs se poté naředí toluenem (100 ml x 2) a dvakrát se azeotropuje ve vakuu v rotační odparce. Výsledný olej se rozpustí v methanolu a kyselině chlorovodíkové v diethyletheru a výsledná sůl se zachytí po filtraci a použije se v příští reakci bez dalšího čištění (0,27 g, 90 %).

h) Benzylester kyseliny (2R,5S,6S)-5-[[1-(1-terc-butoxykarbonylamino)cyklohexyl]methanoyl]amino}-6-hydroxy-2-methylazepan-1-karboxylové

4-Methylmorfolin (388 mg, 0,42 ml, 3,84 mmol) se přidá k roztoku Boc-1-aminocyklohexankarboxylové kyseliny (255 mg, 1,05 mmol), HBTU (398 mg, 1,05 mmol) a benzylesteru (2R,5S,6S)-5-amino-6-hydroxy-2-methylazepan-1-karboxylové kyseliny (300 mg, 0,96 mmol) v dimethylformamidu (5,0 ml). Reakční směs se míchá přes noc při

teplotě místnosti, poté se naředí ethyl-acetátem (100 ml) po odstranění dimethylformamidu, promyje se roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (50 ml), roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje, odpaří ve vakuu v rotační odparce a chromatografuje (silikagel, 50% EtOAc/hexany) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (320 mg, 66 %).

Elektrosprayové hmotnostní spektrum: $M+H^+ = 504,2$

i) terc-Butylester kyseliny [1-((3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methylazepan-4-ylkarbamoyl)cyklohexyl]karbamové

Benzylester kyseliny (2R,5S,6S)-5-([1-(1-terc-butoxykarbonylaminocyklohexyl)methanoyl]amino)-6-hydroxy-2-methylazepan-1-karboxylové (320 mg, 0,636 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml). Poté se přidá 10% Pd/C (0,1 g) a reakční směs se míchá 5 hodin pod balónem naplněným plynným vodíkem. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy, odpaří ve vakuu v rotační odparce a použije v příští reakci bez dalšího čištění (0,24 g).

Elektrosprayové hmotnostní spektrum: $M+H^+ = 370,2$.

j) terc-Butylester kyseliny {1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-cyklohexyl}karbamové

2-Pyridinsulfonylchlorid (114 mg, 0,64 mmol) se přidá k roztoku terc-butylesteru kyseliny [1-((3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methylazepan-4-ylkarbamoyl)cyklohexyl]karbamové (240 mg, 0,64 mmol), triethylaminu (194 mg, 1,92 mmol) v dichlormethanu (5 ml) a míchá se přes noc při

teplotě místnosti. Reakční směs se naředí dichlormethanem (100 ml), promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje, odpaří ve vakuu v rotační odparce a chromatografuje (silikagel, 50% až 75% EtOAc/hexany) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,2 g, 61 %).

Elektrosprayové hmotnostní spektrum: $M+H^+ = 511,2$.

k) [(3S,4S,7R)-3-Hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl]amid kyseliny 1-aminocyklohexankarboxylové

Chlorovodík v dioxanu (4,0 M, 5,0 ml) se přidá k míchanému roztoku terc-butylesteru kyseliny {1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}karbamové (200 mg, 0,39 mmol) v methanolu (1,0 ml). Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, poté se odpaří ve vakuu v rotační odparce a použije se v příští reakci bez dalšího čištění (190 mg). $M+H^+ = 411,4$.

l) {1-[(3S,4S,7R)-3-Hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové

4-Methylmorfolin (81 mg, 0,8 mmol) se přidá k roztoku kyseliny benzofuran-2-karboxylové (38,4 mg, 0,24 mol), HBTU (91 mg, 0,24 mol) a [(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu kyseliny 1-aminocyklohexankarboxylové (95 mg, 0,2 mmol) v dimethylformamidu (5,0 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, poté se naředí ethyl-acetátem (100 ml) po odpaření dimethylformamidu, promyje se roztokem

hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje, odpaří ve vakuu v rotační odparce a chromatografuje (silikagel, 2,0% MeOH/dichlor-methan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (90 g, 81 %).

Elektrosprayové hmotnostní spektrum: $M+H^+ = 555,4$.

m) {1-[(4S,7R)-7-Methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové

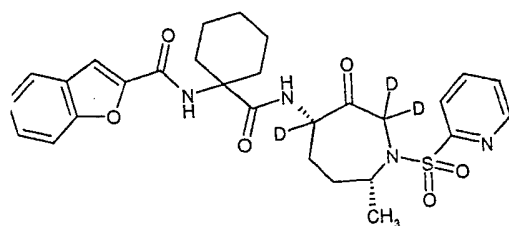
Dess-Martinův perjodinan (137 mg, 0,324 mmol) se přidá k roztoku {1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové (90 mg, 0,162 mmol) v dichlormethanu (5 ml) a 2 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Roztok se promyje 10% vodným roztokem thiosiřičitanu sodného, poté nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté roztokem chloridu sodného. Vyčištění sloupcovou chromatografií (silikagel, 2,0% methanol/dichlormethan) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (58 mg, 64 %).

^1H NMR: (CDCl_3): $\delta = 8,74-8,73$ (d, 1H), $8,02-7,91$ (m, 2H), $7,71-7,69$ (d, 1H), $7,58-7,28$ (m, 6H), $6,73$ (s, 1H), $5,10-5,08$ (m, 1H), $4,78-4,73$ (d, 1H), $4,44$ (m, 1H), $3,86-3,81$ (d, 1H), $2,33-2,01$ (m, 6H), $1,98-1,40$ (m, 8H), $0,99-0,97$ (d, 3H);

MS(EI): $(M+H^+) = 553,4$.

Příklad 4

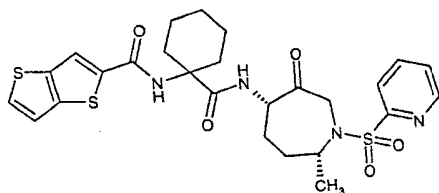
Příprava {1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl} amidu kyseliny 2,2,4-trideuterobenzofuran-2-karboxylové



{1-[(4S,7R)-7-Methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové se rozpustí v d₄-methanolu (CD₃OD) a D₂O (10:1), poté se přidá triethylamin a reakční směs se 3 dny míchá. Azeotropování s toluenem odpařením ve vakuu poskytne sloučenin pojmenovanou v záhlaví.

Příklad 5

Příprava {1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl} amidu kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové



Podle postupu z příkladu 3, s tím rozdílem, že se nahradí "thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou

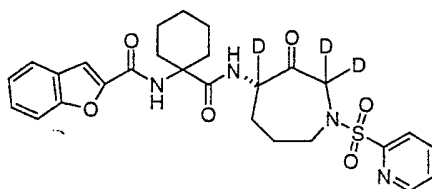
(jak je popsáno v Kukolja, Stjepan; a kol., J. Med. Chem., 28, 1896-1903 (1985))" "benzofuran-2-karboxylová kyselina", se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

^1H NMR: (CDCl_3) δ = 8,65-8,64 (d, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,21-7,20 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,69-4,64 (d, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,77-3,72 (d, 1H), 2,25-1,26 (m, 14H), 0,90 (m, 3H);

ESMS: ($\text{M}+\text{H}^+$) = 575,2.

Příklad 6

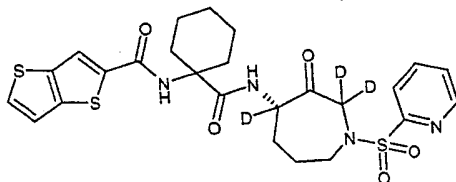
Příprava {1-[(+/-)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny 2,2,4-trideuterobenzofuran-2-karboxylové



Podle postupu z příkladu 4, s tím rozdílem, že se nahradí "{1-[(+/-)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidem kyseliny benzofuran-2-karboxylové" {1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové", se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

Příklad 7

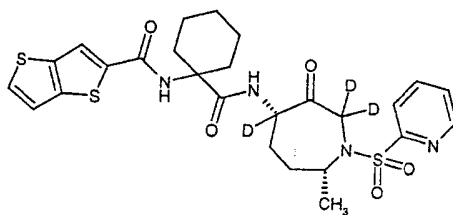
Příprava amidu kyseliny trideuterothieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové {1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}



Podle postupu z příkladu 4, s tím rozdílem, že se nahradí "{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidem kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové" "{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové", se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

Příklad 8

Příprava {1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny trideuterothieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové



Podle postupu z příkladu 4, s tím rozdílem, že se nahradí "{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidem kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové" "{1-[(4S,7R)-7-

-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]cyklohexyl)amid kyseliny benzofuran-2-karboxylové", se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

Výše uvedený popis a příklady plně ukazují jak vyrobit a používat sloučeniny podle předloženého vynálezu. Předložený vynález však není omezen na zvláštní výše popsaná ztělesnění, ale zahrnuje všechny jeho modifikace v rámci následujících patentových nároků. Rozličné odkazy na časopisy, patenty a jiné publikace, které jsou zde citovány, zahrnují stav techniky a jsou zde zahrnuty formou odkazů, jako kdyby byly plně uvedeny.

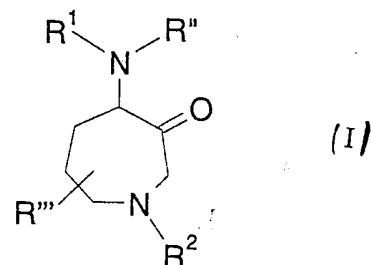
29.07.03

- 102 -

2003-1403

P A T E N T O V É N Á R O K Y

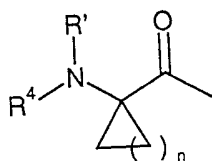
1. Sloučenina obecného vzorce (I):



ve kterém

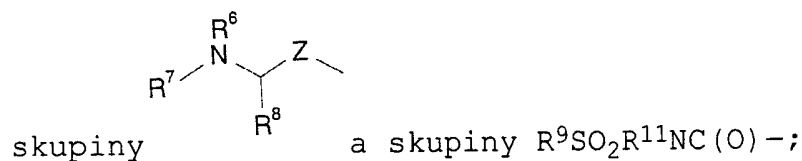
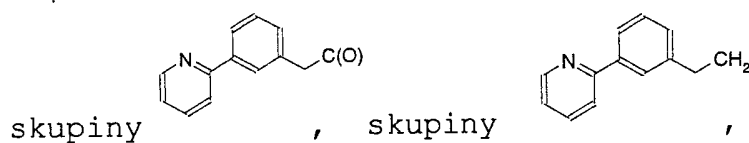
R¹

je



R²

je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$, skupiny $R^9C(S)-$, skupiny R^9SO_2- , skupiny $R^9OC(O)-$, skupiny $R^9R^{11}NC(O)-$, skupiny $R^9R^{11}NC(S)-$, skupiny $R^9(R^{11})NSO_2-$,



- R⁴ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁵C(O)-, skupiny R⁵C(S)-, skupiny R⁰SO₂-, skupiny R⁵OC(O)-, skupiny R⁵R¹²NC(O)- a skupiny R⁵R¹²NC(S)-;
- R⁵ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R⁶ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

- R⁷ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R¹⁰C(O)-, skupiny R¹⁰C(S)-, skupiny R¹⁰SO₂-, skupiny R¹⁰OC(O)-, skupiny R¹⁰R¹³NC(O)- a skupiny R¹⁰R¹³NC(S)-;
- R⁸ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku a Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;
- R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny -Ar-COOH a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹⁰ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6

atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

- R¹¹ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹² je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹³ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R'' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R''' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;

Z je zvolen ze souboru sestávajícího z C(O) a CH₂;

n je celé číslo od 1 do 5;

a její farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde n je 4.

3. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde R⁴ je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupiny R⁵OC(O)-, R⁵C(O)- nebo R⁵SO₂-.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R⁴ je skupina R⁵C(O)-.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R⁵ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové

části.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde

alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze souboru sestávajícího z

methyly, halogenovaného methyly, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a aryloxyskupinou substituovaného methyly, heterocyklem substituovaného methyly;

ethylu, heterocyklem substituovaného ethylu;

butylu, arylem substituovaného butylu a

isopentylu;

cykloalkyalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je

cyklohexyl;

alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze souboru sestávajícího z

butenylu a arylem substituovaného butenylu,

alkanoylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze souboru sestávajícího z

acetylu a

pentanonylu;

Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

fenylu, fenylu substituovaného jedním nebo více atomy halogenu, fenylu substituovaného jednou nebo více aryloxyskupinami nebo alkoxy- skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylu substituovaného jednou nebo více alkyl- sulfonylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

benzylu a

naftalenylu a

Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

benzo[1,3]dioxolylylu;

furylu, nitroskupinou substituovaného furylu, halogenem substituovaného furylu, arylem substituovaného furylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného furylu;

tetrahydrofuranylu;

benzofuranylu, alkoxy- skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného benzofuranylu, halogenem substituovaného benzofuranylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného

benzofuranylu;

nafto[2,1-b]furanylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného nafto[2,1-b]-furanylu;

benzo[b]thienylu, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného benzo[b]-thienylu;

chinolyly;

chinoxalinyly;

1,8-naftyridinyly;

indolyly, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného indolyly;

pyridylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného pyridylu, 1-oxypyridylu;

furo[3,2-b]pyridylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného furo[3,2-b]-pyridylu;

thienylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thienylu, atomem halogenu substituovaného thienylu;

thieno[3,2-b]thiofenu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu;

isoxazolyly, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolyly;

oxazolyly, arylem substituovaného oxazolyly, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného oxazolyly a

1H-benzimidazolyly.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde

halogenovaný methyl je trifluormethyl;

alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný methyl je zvolen ze souboru sestávajícího z fenoxymethylu a 4-fluor-fenoxymethylu;

heterocyklem substituovaný methyl je 2-thio-fenylmethyl;

heterocyklem substituovaný ethyl je piperidin-1-ylethyl;

arylem substituovaný butyl je 4-(4-methoxy)-fenylbutyl;

pentanonyl je 4-pentanonyl;

arylem substituovaný butenyl je 4,4-bis(4-methoxyfenyl)but-3-enyl;

fenyl substituovaný jedním nebo více atomy halogenu je zvolen ze souboru sestávajícího z 3,4-dichlorfenylu a 4-fluorfenylu;

fenyl substituovaný jednou nebo více aryloxy-skupinami nebo alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku je zvolen ze souboru sestávajícího z 3,4-dimethoxyfenylu a 3-benzyloxy-4-methoxy-fenylu;

fenyl substituovaný jednou nebo více alkylsulfonylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku je 4-methansulfonylfenyl;

naftalenyl je naftylen-2-yl;

benzo[1,3]dioxolyl je benzo[1,3]dioxol-5-yl;

furyl je furan-2-yl;

nitroskupinou substituovaný furyl je 5-nitro-furan-2-yl;

arylem substituovaný furyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 5-(4-nitrofenyl)furan-2-ylu, 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-ylu a 5-(4-chlorfenyl)furan-2-ylu;

halogenem substituovaný furyl je 5-bromfuran-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný furyl je zvolen ze souboru

sestávajícího z 3-methylfuran-2-ylu,
4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a
2,4-dimethylfuran-3-ylu;

tetrahydrofuranyl je tetrahydrofuran-2-yl;

benzofuranylu je benzofuran-2-yl;

alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substitu-
ovaný benzofuranyl je zvolen ze souboru
sestávajícího z 5-(2-piperazin-4-karboxylát-
terc-butylester-ethoxy)benzofuran-2-yl, 5-(2-
-morfolino-4-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-
-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-
-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-ylu, 7-methoxy-
benzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu,
5,6-dimethoxybenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-3-
-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-3-methyl-
benzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-methyl-
benzofuran-2-ylu;

halogenem substituovaný benzofuranyl je zvolen
ze souboru sestávajícího z 5-fluorbenzo-
furan-2-ylu, 5,6-difluorbenzofuran-2-ylu,
5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu a
6-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný benzofuranyl je zvolen ze souboru
sestávajícího z 3-methylbenzofuran-2-ylu,
3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu a 3-ethylbenzo-
furan-2-ylu;

nafto[2,1-b]furanyl je nafto[2,1-b]furan-2-yl;

alkylem substituovaný nafto[2,1-b]furanyl je
1-methylnafto[2,1-b]furan-2-yl;

benzo[b]thiofenyl je benzo[b]thiofen-2-yl;

alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substitu-
ovaný benzo[b]thienyl je 5,6-dimethoxy-
benzo[b]thiofen-2-yl;

chinolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z
chinolin-2-ylu, chinolin-3-ylu, chinolin-
-4-ylu, chinolin-6-ylu a chinolin-8-ylu;

chinoxalinyl je chinoxalin-2-yl;

1,8-naftyridinyl je 1,8-naftyridin-2-yl;

indolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z
indol-3-ylu a indol-5-ylu;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný indolyl je N-methylindol-2-yl;

pyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z
pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu a pyridin-5-ylu;

1-oxypyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího
z 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný pyridyl je 2-methylpyridin-5-yl a

furo[3,2-b]pyridyl je furo[3,2-b]pyridin-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný furo[3,2-b]pyridyl je 3-methylfu-
ro[3,2-b]pyridin-2-yl;

thienyl je thiofen-3-yl;

atomem halogenu substituovaný thienyl je
4,5-dibromthiofen-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný thienyl je
5-methylthiofen-2-yl;

thieno[3,2-b]thiofen je thieno[3,2-b]thiofen-
-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný thieno[3,2-b]thiofen-2-yl je
5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]thiofen-2-yl;

isoxazolyl je isoxazol-4-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
substituovaný isoxazolyl je 3,5-dimethyliso-
xazol-4-yl;

oxazolyl je oxazol-4-yl;

arylem substituovaný oxazolyl je 5-methyl-2-
-fenyloxazol-4-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný oxazolyl je 2-fenyl-5-trifluor-methyloxazol-4-yl a

1H-benzimidazolyl je 1H-benzimidazol-5-yl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z benzofuran-2-ylu, 3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, chinoxalin-2-ylu a chinolin-2-ylu.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z benzofuran-2-ylu a thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde R^5 je benzofuran-2-yl.

11. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku a naftalen-2-ylmethylu.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde R' je atom vodíku.

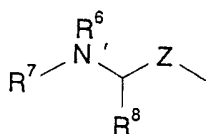
13. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde R'' je atom vodíku.

14. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde R''' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku a methylu.

15. Sloučenina podle nároku 14, kde R''' je methyl.

16. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde R'' je atom vodíku a R''' je methyl.

17. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$, skupiny R^9SO_2 , skupiny $R^9R^{11}NC(O)-$ a



18. Sloučenina podle nároku 17, kde R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$ a skupiny R^9SO_2 .

19. Sloučenina podle nároku 18, kde R^2 je skupina R^9SO_2 .

20. Sloučenina podle nároku 17, kde R^6 je atom vodíku.

21. Sloučenina podle nároku 17, kde R^7 je skupina $R^{10}OC(O)$.

22. Sloučenina podle nároku 17, kde R^8 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

23. Sloučenina podle nároku 22, kde R^8 je isobutyl.

24. Sloučenina podle nároku 17, kde R^9 je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $-Ar-COOH$ a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

25. Sloučenina podle nároku 24, kde

alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze souboru sestávajícího z

methyly;

ethyly, cykloalkylalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části substituovaného ethyly;

propyly;

butyly, alkylovou skupinou a 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného butyly;

terc-butyly a

isopentyly;

Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

fenyly, fenyly substituovaného atomem halogenu, alkoxyfenyly s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyčásti, fenyly substituovaného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanfenyly, fenyly substituovaného alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

toluylu, Het-substituovaného toluylu a

naftalenylu;

skupina -Ar-COOH je kyselina benzoová,

Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

benzo[1,3]dioxolyly;

benzo[1,2,5]oxadiazolyly;

pyridylu, 1-oxypyridylu, alkyipyridylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

thiofenu;

thiazolyly;

1H-imidazolyly, imidazolyly substituovaného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

1H-[1,2,4]triazolyly, 1H-[1,2,4]triazolyly substituovaného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

isoxazolyly a alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolyly.

26. Sloučenina podle nároku 25, kde

ethyl je 2-cyklohexylethyl;

butyl je 3-methylbutyl;

fenyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 3,4-dichlor-fenylu, 4-bromfenylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu, 4-chlorfenylu, 3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 3,4-dimethoxyfenylu, 2-kyanfenylu, 4-ethylfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu a

naftýlen-2-yl;

kyselina benzoová je kyselina 2-benzoová;

benzo[1,3]dioxolyl je benzo[1,3]dioxol-5-yl;

benzo[1,2,5]oxadiazolyl je benzo[1,2,5]oxadiazol-4-yl;

pyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, 3-methylpyridin-2-ylu a 6-methylpyridin-2-ylu;

1-oxypyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

thienyl je thiofen-2-yl;

thiazolyl je thiazol-2-yl;

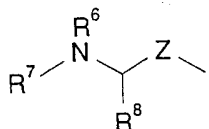
1H-imidazolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-4-ylu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylu;

1H-[1,2,4]triazolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 1H-[1,2,4]triazol-3-ylu a 5-methyl-1H[1,2,4]triazol-3-ylu; a

3,5-dimethylisoxazolyl je 3,5-dimethylisoxazol-4-yl.

27. Sloučenina podle libovolného z nároků 1 nebo 2, kde

R² je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁹C(O)-, skupiny R⁹SO₂, skupiny R⁹R¹¹NC(O)- a skupiny



;

R⁴ je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupiny R⁵OC(O)-, skupiny R⁵C(O)- a skupiny R⁵SO₂-;

R⁵ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R⁶ je atom vodíku,

R⁷ je skupina R¹⁰OC(O);

R^8 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^9 je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny -Ar-COOH a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{10} je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R' je atom vodíku;

R'' je atom vodíku a

R''' je methyl.

28. Sloučenina podle nároku 27, kde

R^2 je zvolen ze souboru sestávajícího z Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $R^9C(O)-$ a skupiny R^9SO_2 ;

R^4 je skupina $R^5OC(O)-$ a

v R^5 alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze souboru sestávajícího z

methylu, halogenovaného methylu, alkoxy skupinou

s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného methyly,
heterocyklem substituovaného methyly;

ethyly, heterocyklem substituovaného ethyly;

butyly, arylem substituovaného butyly a

isopentyly;

cykloalkyalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku v
cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové
části je cyklohexyl;

alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze
souboru sestávajícího z

butenyly a arylem substituovaného butenyly,

alkanoylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze
souboru sestávajícího z

acetyly a

pentanonyly;

Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové
části je zvolena ze souboru sestávajícího z

fenyly, fenyly substituovaného jedním nebo
více atomy halogenu, fenyly substituovaného
jednou nebo více aryloxyskupinami nebo alkoxy-
skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyly
substituovaného jednou nebo více

alkylsulfonylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

benzylu a

naftylenylu a

Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

benzo[1,3]dioxolyly;

furylu, nitroskupinou substituovaného
furylu, halogenem substituovaného furylu,
arylem substituovaného furylu, alkylovou
skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného
furylu;

tetrahydrofuranylu;

benzofuranylu, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy
uhlíku substituovaného benzofuranylu, halogenem
substituovaného benzofuranylu, alkylovou
skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného
benzofuranylu;

nafto[2,1-b]furanylu, alkylovou skupinou s 1
až 6 atomy uhlíku substituovaného nafto[2,1-b]-
furanylu;

benzo[b]thiofenylu, alkoxykupinou s 1 až 6
atomy uhlíku substituovaného benzo[b]thio-
fenylu;

chinolylylu;

chinoxalinylylu;

1,8-naftyridinylylu;

indolylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného indolylylu;

pyridylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného pyridylylu, 1-oxy-pyridylylu;

furo[3,2-b]pyridylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného furo[3,2-b]-pyridylylu;

thienylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thienylylu, atomem halogenu substituovaného thienylylu;

thieno[3,2-b]thiofenylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu;

isoxazolylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolylylu;

oxazolylylu, arylem substituovaného oxazolylylu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného oxazolylylu a

1H-benzimidazolylu.

29. Sloučenina podle nároku 28, kde

halogenovaný methyl je trifluormethyl;

alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný methyl je zvolen ze souboru sestávajícího z fenoxymethylu a 4-fluorfenoxymethylu;

heterocyklem substituovaný methyl je 2-thienyl-methyl;

heterocyklem substituovaný ethyl je piperidin-1-ylethyl;

arylem substituovaný butyl je 4-(4-methoxy)fenylbutyl;

pentanonyl je 4-pentanonyl;

arylem substituovaný butenyl je 4,4-bis(4-methoxy-fenyl)but-3-enyl;

fenyl substituovaný jedním nebo více atomy halogenu je zvolen ze souboru sestávajícího z 3,4-dichlorfenylu a 4-fluorfenylu;

fenyl substituovaný jednou nebo více aryloxyskupinami nebo alkokyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku je zvolen ze souboru sestávajícího z 3,4-dimethoxyfenylu a 3-benzyloxy-4-methoxyfenylu;

fenyl substituovaný jednou nebo více alkylsulfonylovými

skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku je 4-methansulfonylfenyl;

naftalenyl je naftylen-2-yl;

benzo[1,3]dioxolyl je benzo[1,3]dioxol-5-yl;

furyl je furan-2-yl;

nitroskupinou substituovaný furyl je 5-nitrofuran-2-yl;

arylem substituovaný furyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 5-(4-nitrofenyl)furan-2-ylu, 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-ylu a 5-(4-chlorfenyl)furan-2-ylu;

halogenem substituovaný furyl je 5-bromfuran-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný furyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethylfuran-3-ylu;

tetrahydrofuranyl je tetrahydrofuran-2-yl;

benzofuranylu je benzofuran-2-yl;

alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný benzofuranyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 5-(2-piperazin-4-karboxylát-terc-butylester-ethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-morfolino-4-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-ylu, 7-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, 5,6-dimethoxybenzo-

furan-2-yl, 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-yl, 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-yl a 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-yl;

halogenem substituovaný benzofuranyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 5-fluorbenzofuran-2-yl, 5,6-difluorbenzofuran-2-yl, 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-yl a 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný benzofuryl je zvolen ze souboru sestávajícího z 3-methylbenzofuran-2-yl, 3,5-dimethylbenzofuran-2-yl a 3-ethylbenzofuran-2-yl;

nafto[2,1-b]furanyl je nafto[2,1-b]furan-2-yl;

alkylem substituovaný nafto[2,1-b]furanyl je 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-yl;

benzo[b]thienyl je benzo[b]thiofen-2-yl;

alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný benzo[b]thienyl je 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-yl;

chinolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z chinolin-2-yl, chinolin-3-yl, chinolin-4-yl, chinolin-6-yl a chinolin-8-yl;

chinoxalinyl je chinoxalin-2-yl;

1,8-naftyridinyl je 1,8-naftyridin-2-yl;

indolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z
indol-3-ylu a indol-5-ylu;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
indolyl je N-methylindol-2-yl;

pyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z
pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu a pyridin-5-ylu;

1-oxypyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z
1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
pyridyl je 2-methylpyridin-5-yl a

furo[3,2-b]pyridyl je furo[3,2-b]pyridin-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
furo[3,2-b]pyridyl je 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-yl;

thienyl je thiofen-3-yl;

atomem halogenu substituovaný thienyl je 4,5-dibrom-
thiofen-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
thienyl je 5-methylthiofen-2-yl;

thieno[3,2-b]thiofen je thieno[3,2-b]thiofen-2-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
thieno[3,2-b]thiofen-2-yl je 5-terc-butyl-3-methylthieno-
[3,2-b]thiofen-2-yl;

isoxazolyl je isoxazol-4-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
isoxazolyl je 3,5-dimethylisoxazol-4-yl;

oxazolyl je oxazol-4-yl;

arylem substituovaný oxazolyl je 5-methyl-2-fenyl-
oxazol-4-yl;

alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný
oxazolyl je 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-yl a

1H-benzimidazolyl je 1H-benzimidazol-5-yl.

30. Sloučenina podle libovolného z nároků 28 nebo 29, kde
v R⁹

alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je zvolena ze
souboru sestávajícího z

methyly;

ethylu, cykloalkylalkylovou skupinou se 3 až 6
atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6
atomy uhlíku v alkylové části substituovaného
ethylu;

propylu;

butylu, alkylovou skupinou a 1 až 6 atomy
uhlíku substituovaného butylu;

terc-butylu a

isopentylu;

Ar-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

fenylu, fenylu substituovaného atomem halogenu, alkoxyfenylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyčásti, fenylu substituovaného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanfenylu, fenylu substituovaného alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

toluylu, Het-substituovaného toluylu a

naftylenylu;

skupina -Ar-COOH je kyselina benzoová,

Het-alkylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je zvolena ze souboru sestávajícího z

benzo[1,3]dioxolylylu;

benzo[1,2,5]oxadiazolylylu;

pyridylu, 1-oxypyridylu, alkylpyridylu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

thienylu;

thiazolylylu;

1H-imidazolylylu, imidazolylylu substituovaného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

1H-[1,2,4]triazolylylu, 1H-[1,2,4]triazolylylu substituovaného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

isoxazolylylu a alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaného isoxazolylylu.

31. Sloučenina podle nároku 25, kde

ethyl je 2-cyklohexylethyl;

butyl je 3-methylbutyl;

fenyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 3,4-dichlor-fenylu, 4-bromfenylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu, 4-chlorfenylu, 3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 3,4-dimethoxyfenylu, 2-kyanfenylu, 4-ethyl-fenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu a

naftylen-2-yl;

kyselina benzoová je kyselina 2-benzoová;

benzo[1,3]dioxolyl je benzo[1,3]dioxol-5-yl;

benzo[1,2,5]oxadiazolylylu je benzo[1,2,5]oxadiazol-4-yl;

pyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, 3-methylpyridin-2-ylu a 6-methylpyridin-2-ylu;

1-oxypyridyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

thienyl je thiofen-2-yl;

thiazolyl je thiazol-2-yl;

1H-imidazolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-4-ylu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylu;

1H-[1,2,4]triazolyl je zvolen ze souboru sestávajícího z 1H-[1,2,4]triazol-3-ylu a 5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylu;
a

3,5-dimethylisoxazolyl je 3,5-dimethylisoxazol-4-yl.

32. Sloučenina podle nároku 27, kde

R^2 je skupina R^9SO_2 ;

R^4 je skupina $R^5C(O)$;

R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z benzofuran-2-ylu, 3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, thieno[3,2-b]-

thiofen-2-ylu, chinoxalin-2-ylu a
chinolin-2-ylu a

R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z
pyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-2-ylu.

33. Sloučenina podle nároku 32, kde R⁵ je zvolen ze
souboru sestávajícího z benzofuran-2-ylu a thieno[3,2-b]-
thiofen-2-ylu.

34. Sloučenina podle nároku 33, kde R⁵ je benzofuran-2-yl.

35. Sloučenina podle nároku 32, kde R⁹ je pyridin-2-yl.

36. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 zvolená ze souboru
sestávajícího z

{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové;

{1-[(R)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové;

{1-[(+/-)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové;

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-

-karboxylové;

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny thieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové

{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny 2,2,4-trideutero-benzofuran-2-karboxylové

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny 2,2,4-trideutero-benzofuran-2-karboxylové

{1-[(S)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny 2,2,4-trideuterothieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové a

{1-[(4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny 2,2,4-trideuterothieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové.

37. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 36 a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo pomocnou látku.

38. Způsob inhibice proteasy v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 36.

39. Způsob podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že uvedená proteasa je zvolena ze skupiny sestávající z cysteinproteasy a serinproteasy.

40. Způsob podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou proteasou je cysteinproteasa.

41. Způsob podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou cysteinproteasou je kathepsin K.

42. Způsob léčení choroby charakterizované ztrátou kosti spočívající v inhibici uvedené ztráty kosti, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 36.

43. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou chorobou je osteoporóza.

44. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou chorobou je periodontitida.

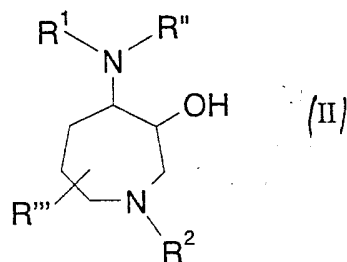
45. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou chorobou je gingivitida.

46. Způsob léčení choroby charakterizované nadměrnou degradací chrupavky nebo matrix, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje inhibici uvedené degradace chrupavky nebo matrix podáváním pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 36.

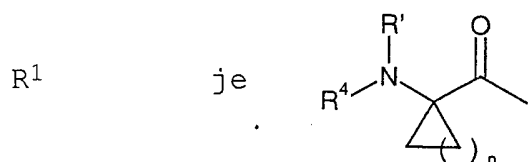
47. Způsob podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou chorobou je osteoartritida.

48. Způsob podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou chorobou je revmatoidní artritida.

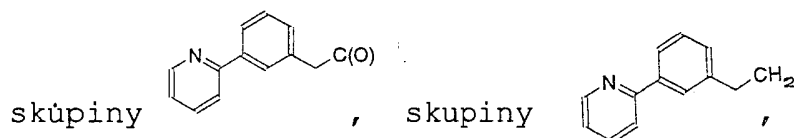
49. Sloučenina obecného vzorce (II):

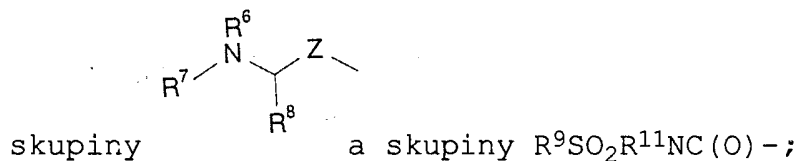


ve kterém



R² je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R⁹C(O)-, skupiny R⁹C(S)-, skupiny R⁹SO₂-, skupiny R⁹OC(O)-, skupiny R⁹R¹¹NC(O)-, skupiny R⁹R¹¹NC(S)-, skupiny R⁹(R¹¹)NSO₂-,





R^4 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, skupiny $\text{R}^5\text{C}(\text{S})-$, skupiny R^0SO_2- , skupiny $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, skupiny $\text{R}^5\text{R}^{12}\text{NC}(\text{O})-$ a skupiny $\text{R}^5\text{R}^{12}\text{NC}(\text{S})-$;

R^5 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^6 je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v

alkylové části nebo Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R⁷ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny R¹⁰C(O)-, skupiny R¹⁰C(S)-, skupiny R¹⁰SO₂-, skupiny R¹⁰OC(O)-, skupiny R¹⁰R¹³NC(O)- a skupiny R¹⁰R¹³NC(S)-;

R⁸ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkyňylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku a Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;

R⁹ je zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny -Ar-COOH a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R¹⁰ je nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,

cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

- R¹¹ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹² je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R¹³ je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;
- R'' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R''' je zvolen ze souboru sestávajícího z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, Ar-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části v alkylové části a Het-alkylové skupiny s 0 až 6 atomy uhlíku;

Z je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupiny C(O) a skupiny CH₂;

n je celé číslo od 1 do 5;

a její farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

50. Sloučenina podle nároku 49 zvolená ze souboru sestávajícího z

{1-[(+/-)-3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny benzofuran-2-karboxylové

{1-[(+/-)-3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové

{1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny

benzofuran-2-karboxylové a

{1-[(3S,4S,7R)-3-hydroxy-7-methyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklohexyl}amidu kyseliny thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové.

51. Způsob syntézy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje krok oxidace odpovídající sloučeniny podle nároku 49 pomocí oxidačního činidla k poskytnutí sloučeniny obecného vzorce (I) jako směsi diastereomerů.

52. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m, že oxidačním činidlem je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu.

53. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje krok rozdělení diastereomerů separačními prostředky.

54. Způsob podle nároku 53, v y z n a č u j í c í s e t í m, že separačním prostředkem je vysokotlaká kapalinová chromatografie (HPLC).

55. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje krok deuterace uvedených diastereomerů pomocí deuterálního činidla.

56. Způsob podle nároku 55, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným deuterálním činidlem je $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ (10:1) v triethylaminu.

57. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 36

pro výrobu léčiva k použití při inhibici proteasy zvolené ze skupiny sestávající z cysteinproteasy a serinproteasy.

58. Použití podle nároku 57, kde uvedenou proteasou je cysteinproteasa.

59. Použití podle nároku 58, kde uvedenou cysteinproteasou je kathepsin K.

60. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 36 pro výrobu léčiva k použití při léčení choroby charakterizované ztrátou kosti.

61. Použití podle nároku 60, kde uvedenou chorobou je osteoporóza.

62. Použití podle nároku 60, kde uvedenou chorobou je periodontitida.

63. Použití podle nároku 60, kde uvedenou chorobou je gingivitida.

64. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 36 pro výrobu léčiva k použití při léčení choroby charakterizované nadměrnou degradací chrupavky nebo matrice.

65. Použití podle nároku 64, kde uvedenou chorobou je osteoartritida.

66. Použití podle nároku 64, kde uvedenou chorobou je revmatoidní artritida.