

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4357

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.05.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99111109**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/04846**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/75172**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 5/068

A 61 K 38/05

C 07 K 5/06

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Klingler Otmar, Rodgau, DE;
Schudok Manfred, Eppstein/Ts., DE;
Zoller Gerhard, Schöneck, DE;
Heinelt Uwe, Wiesbaden, DE;
Defossa Elisabeth, Idstein, DE;
Matter Hans, Langenselbold, DE;
Safar Pavel, Tucson, AZ, US;

(74) Zástupce:

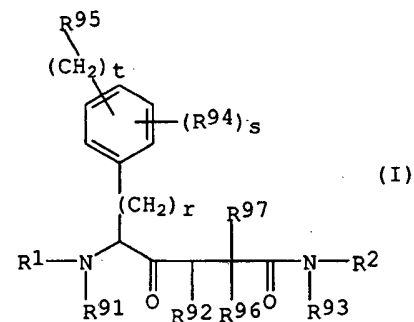
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory faktoru VIIa, způsob jejich přípravy a jejich použití

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I jsou cennými farmakologicky aktivními sloučeninami. mají silný antitrombotický účinek a jsou vhodné například pro léčbu a profylaxi tromboembolických onemocnění nebo restenózy. jsou reverzibilními inhibitory faktoru VIIa, který je enzymem srážlivosti krve, a mohou se obecně použít při onemocněních, při kterých je přítomna nežádoucí aktivita faktoru VIIa nebo pro léčení nebo prevenci onemocnění, při kterých je nutná inhibice faktoru VIIa. Řešení se dále týká způsobů přípravy sloučenin vzorce I, jejich použití, zejména jako aktivních složek léčiv a farmakologických přípravků, které je obsahují.

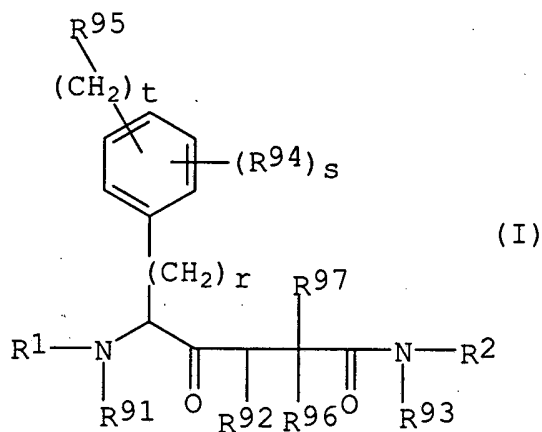


CZ 2001 - 4357 A3

Inhibitory faktoru VIIa, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

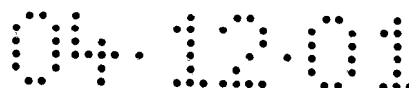
Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I,



kde R^1 , R^2 , R^{91} , R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} , R^{96} , R^{97} , r , s a t mají význam uvedený níže. Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmakologicky aktivními sloučeninami. Mají silný antitrombotický účinek a jsou vhodné například pro léčbu a profylaxi tromboembolických onemocnění nebo restenózy. Jsou reverzibilními inhibitory faktoru VIIa (F VIIa), který je enzymem koagulace krve a mohou se obecně použít při onemocněních, při kterých dochází k nežádoucí aktivitě faktoru VIIa nebo při léčení nebo prevenci onemocnění, při kterých je zahrnut faktor VIIa. Předkládaný vynález se dále týká způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I, jejich použití, zejména jako aktivních složek léčiv a farmaceutických přípravků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Schopnost tvořit krevní sraženiny je životně důležitá. Vznik krevní sraženiny neboli trombu je normálně reakcí na poranění tkáně, které spouští koagulační kaskádu a zpomaluje nebo zabraňuje toku krve při hojení poranění. Jiné faktory, které přímo nesouvisí s poraněním tkáně, jako atheroskleróza a zá-

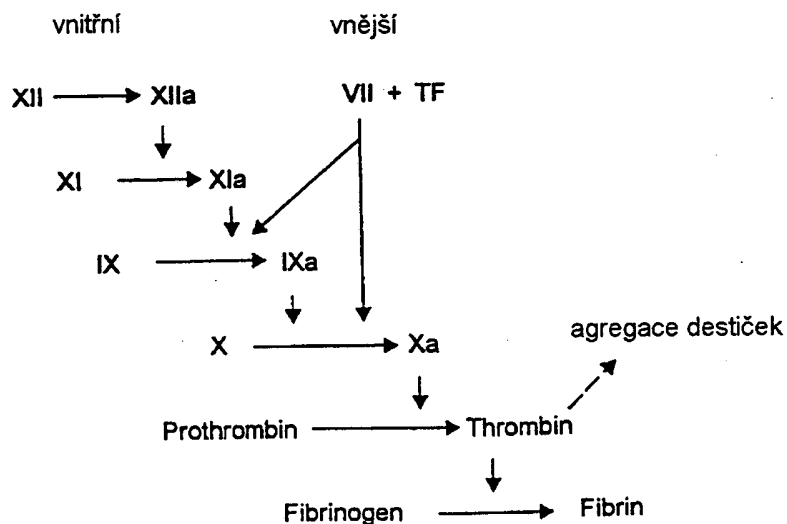


nět, mohou také spustit koagulační kaskádu. Obecně existuje souvislost mezi zánětem a koagulační kaskádou. Mediátory zánětu regulují koagulační kaskádu a koagulační složky ovlivňují vznik a aktivitu mediátorů zánětu. Avšak při určitých onemocněních je vznik krevních sraženin v oběhovém systému nežádoucí a sám o sobě je zdrojem chorobnosti potenciálně vedoucí k patologickým následkům. Nicméně ani při těchto onemocněních není žádoucí úplně inhibovat systém srážení krve, protože by to mohlo vést ke krvácení ohrožujícímu život. Při léčení těchto stavů se požaduje dobře vyvážený zásah do systému srážení krve a stále existuje potřeba získat látky, které mají vhodnou farmakologickou aktivitu pro dosažení těchto výsledků.

Koagulace krve je komplexní proces zahrnující postupně zesílenou sérii enzymových aktivačních reakcí, kdy se zymogeny plasmy postupně aktivují pomocí omezené proteolýzy. Mechanisticky se postup koagulace krve dělí na vnitřní a vnější cesty, které se sbíhají při aktivaci faktoru X. Postupný vznik thrombinu probíhá prostřednictvím jedné obecné cesty (viz. schéma 1). Z dosavadního stavu techniky vyplývá, že vnitřní cesta hraje důležitou roli při udržování a růstu vzniku fibrinu, zatímco vnější cesta je kritická v počáteční fázi srážení krve (H. Cole, Aust. J. Med. Sci. 16, (1995) 87-93; G. J. Broze, Blood Coagulation and Fibrinolysis 6, Suppl. 1(1995) S7-S13). Obecně se předpokládá, že koagulace krve je fyzicky zahájena vznikem komplexu faktor VIIa/tkáňový faktor (TF). Jakmile tento komplex vznikne, zahájí srážení aktivací faktorů IX a X. Nově vzniklý aktivovaný faktor X, tj. faktor Xa, potom tvoří jedna k jedné komplex s faktorem Va a fosfolipidy za vzniku komplexu prothrombinázy, který je zodpovědný za převedení rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin prostřednictvím aktivace thrombinu z jeho prekurzoru prothrombinu. S postupem času se aktivita komplexu faktoru VIIa/tkáňového faktoru (vnější cesta) potlačuje pomocí proteinového inhibitoru proteázy Kunitzo-

va typu TFPI který, pokud je komplexován k faktoru Xa, může přímo inhibovat proteolytickou aktivitu komplexu faktoru VIIa/tkáňového faktoru.

Schéma 1: Kaskáda srážení krve



Aby se zachoval koagulační proces v přítomnosti inhibovaného vnějšího systému, produkuje se další faktor Xa prostřednictvím aktivity vnitřní cesty zprostředkované thrombinem. Thrombin hraje tedy dvojí autokatalytickou roli tím, že zprostředkuje svou vlastní produkci a konverzi fibrinogenu na fibrin. Auto-katalytická povaha tvorby trombinu je důležitou pojistkou proti nekontrolovanému krvácení a to zajišťuje, že jakmile je přítomna prahová hladina protrombinázy, koagulace krve bude pokračovat do svého dokončení. Takže je žádoucí vyvinout činidla, která inhibují koagulaci bez přímé inhibice trombinu, ale prostřednictvím inhibice jiných kroků koagulační kaskády, jako je aktivita faktoru VIIa.

Při mnohých klinických aplikacích existuje velká potřeba prevence intrasvaskulárního srážení krve nebo antikoagulační léčby. Současně dostupné léky nejsou při mnohých klinických aplikacích uspokojivé. Například téměř u 50 % pacientů, kteří prodělali úplnou náhradu kyčelního kloubu, se vyvine hluboká žil-



ni trombóza (DVT). Léčiva dostupná v současnosti, jako je heparin a jeho deriváty, nejsou pro mnoho specifických aplikací uspokojivá. V současné době uznávané léčení zahrnuje fixní dávky heparinu o nízké molekulové hmotnosti (LMWH) a proměnlivé dávky heparinu. Dokonce i při tomto režimu podávání léků se u 10 až 20 % pacientů vyvine hluboká žilní trombóza a u 5 % až 10 % se vyvinou krvácivé komplikace.

Jiná klinická situace, kdy jsou potřeba lepší antikoagulanty, se týká pacientů prodávajících transluminální koronární angioplastiku a pacientů ohrožených infarktem myokardu nebo trpících nestabilní anginou. Současná obecně uznávaná léčba, která se skládá z podávání heparinu a aspirinu, je během 24 hodin po výkonu spojena s 6 až 8% náhlým uzávěrem krevních cév. Stupeň krvácivých komplikací vyžadujících léčbu transfúzí je, díky léčbě heparinem, také přibližně 7 %. Mimoto, i kdyby byl opožděný uzávěr významný, podávání heparinu po ukončení výkonu má malý význam a může být škodlivé.

Nejrozšířenější používané inhibitory koagulace krve jsou heparin a příbuzné sulfatované polysacharidy, heparin o nízké molekulární hmotnosti a heparinsulfát. Tyto molekuly produkují své antikoagulační účinky prostřednictvím podpory vazby přirozeného regulátoru koagulace, antitrombinu III, k trombinu a faktoru Xa. Inhibiční aktivita heparinu je primárně zaměřena proti trombinu, který je inaktivován přibližně 100-krát rychleji, než faktor Xa. Hirudin a hirulog jsou dva další antikoagulanty specifické pro trombin, které jsou v současné době v klinických zkouškách. Avšak tyto antikoagulanty, které inhibují trombin, jsou také spojené s krvácivými komplikacemi. Preklinické studie u pavíánů a psů ukázaly, že cílové enzymy zapojené v raných stupních koagulační kaskády, jako jsou faktor Xa nebo faktor VIIa, zabraňují tvorbě sraženin aniž vyvolají vedlejší krvácivé účinky pozorované u přímých inhibitorů trombinu (L. A. Harker, S. R. Hanson, A. B. Kelly, Thromb. Hemo-

stas, 74, 464 až 472 (1995)). Popisují se také určité peptidy a analoga peptidů, které inhibují srážení krve specifickou inhibicí faktoru Xa, viz. například Mezinárodní patentová přihláška WO-A-95/29189.

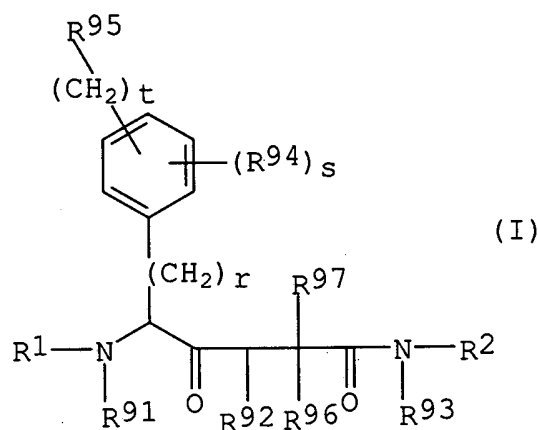
Specifická inhibice katalytického komplexu faktor VIIa/tkáňový faktor, která používá monoklonální protilátku (mezinárodní patentová přihláška č. WO 92/06 711) nebo protein, jako je chlormethylketon inaktivující FVIIa (mezinárodní patentová přihláška č. WO 96/12 800 a WO 97/47 651), je extrémně účinným prostředkem kontroly tvorby trombu způsobeného náhlým poraněním arterie nebo trombotickými komplikacemi souvisejícími s bakteriální septikémií. Existuje také experimentální důkaz naznačující, že inhibice aktivity faktoru VIIa/TF inhibuje vznik restenózy po balónové angioplastice (L. A. Harker, S. R. Hanson, J. N. Wilcox, A. B. Kelly, *Haemostasis*, 26, sv.1, 76 až 82 (1996)). Studie krvácivosti byly prováděny na pavíanech a ukázaly, že inhibice komplexu faktoru VIIa/tkáňového faktoru je nejbezpečnější s ohledem na terapeutickou účinnost a nebezpečí krvácení ze všech testovaných antikoagulačních přístupů, včetně inhibice trombinu, krevních destiček a faktoru Xa (L.A. Harker, S.R. Hanson, A.B. Kelly, *Thromb. Hemostas.*, 74, 464 až 472 (1995)).

Specifický inhibitor faktoru VIIa by měl být v lékařské praxi značně využitelný. Zvláště by měl být inhibitor faktoru VIIa účinný za okolností, kde současné léky, jako je heparin a příbuzné sulfátované polysacharidy, nejsou účinné nebo jsou účinné pouze omezeně. Určité inhibitory faktoru VIIa jsou již popsány například v WO-A-89/09612. EP-A-987274 popisuje sloučeniny obsahující tripeptidovou jednotku, která inhibuje faktor VIIa. Avšak profil vlastností těchto sloučenin stále není ideální a existuje potřeba dalších nízkomolekulárních inhibitorů faktoru VIIa specifického pro srážení krve, které by byly účinné a neměly nežádoucí vedlejší účinky. Předkládaný vynález

splňuje tento požadavek tím, že poskytuje nové sloučeniny obecného vzorce I, které inhibují aktivitu faktoru VIIa.

Podstata vynálezu

Předmětem podle předkládaného vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I



kde

r je 0, 1, 2 nebo 3;

s je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t je 0, 1 nebo 2;

R¹ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R¹¹-CO- a R¹²-SO₂-;

R¹¹ je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uh-

líku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{12} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a di(arylalkyl)aminoskupina obsahující v každé arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^2 je atom vodíku, skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, skupina $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$, skupina $R^{23}(R^{24})N-(CH_2)_m-D-(CH_2)_n-$ nebo skupina $R^{25}(R^{26})N-CO-(CH_2)_p-D-(CH_2)_q-$, kde D je dvou vazná skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, dvou vazná arylenová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo dvou vazná skupina odvozená od aromatické skupiny Het obsahující 5 až 10 atomů v ruhu, ze kterých 1, 2, 3 nebo 4 jsou stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a čísla k, m, n, p a q, která jsou na sobě nezávislá a mohou být stejná nebo různá, ato 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, s podmínkou, že v případě, kdy D je skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, nemůže být součet $m+n$ 0a součet $p+q$ nemůže být 0;

R^{21} a R^{22} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující

v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{40} , alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, aminokarbonylová skupina a aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku,

nebo R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří nasycený nebo nenasyčený tříčlenný až osmičlenný karbocyklický kruh, který může být kondenzovaný k jednomu nebo dvěma kruhovým systémům, kterými jsou heteroaromatické kruhy obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, ze kterých je 1, 2 nebo 3 jsou stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a/nebo karbocyklické aromatické kruhy obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, kde vznikající skupina $R^{21}(R^{22})CH-$ je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{40} , alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, aminokarbonylová skupina a aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

R^{23} je atom vodíku, skupina $R^{27}-SO_2-$ nebo skupina $R^{28}-CO-$;



R^{24} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{25} a R^{26} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{27} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{28} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{27} , alkyloxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované

nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{31} a R^{32} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{40} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, acetylaminoskupina, aminoskupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, oxoskupina, nitroskupina a kyanoskupina, kde skupiny R^{40} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{91} , R^{92} a R^{93} , které jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé, jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, (arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;



R^{94} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, aminoskupina, nitroskupina, atom halogenu, trifluormethylová skupina, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde skupiny R^{94} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{95} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří amidinoskupina, guanidinoskupina, (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)oxykarbonylguanidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxyamidinoskupina;

R^{96} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, R^{98} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, R^{98} -arylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, R^{98} -arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina R^{98} -Het- a R^{98} -Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{97} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří R^{99} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, R^{99} -arylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, R^{99} -arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina R^{99} -Het- a R^{99} -Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{98} a R^{99} , které jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé, jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová sku-



pina, alkylaminokarboxylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, tetrazolylová skupina, skupina -P(O)-OH , skupina $\text{-S(O)}_2\text{OH}$ a skupina $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$;

Het je nasycený, částečně nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo bicyklický heterocyklický kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů v kruhu, ze kterých 1, 2, 3 nebo 4 jsou stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Všechny skupiny, které se mohou ve sloučeninách obecného vzorce I vyskytovat několikrát, například skupiny R^{40} , R^{94} nebo Het, mohou mít nezávisle na sobě uvedené významy a mohou být stejné nebo různé.

Podle předkládaného vynálezu znamená termín alkylová skupina v nejširším významu uhlovodíkový zbytek, který může být lineární, tj. s přímým řetězcem, nebo rozvětvený a který může být acyklický nebo cyklický nebo může obsahovat jakoukoli kombinaci acyklické a cyklické podjednotky. Dále termín alkylová skupina konkrétně podle předkládaného vynálezu zahrnuje nasycené skupiny a také nenasycené skupiny, kdy posledně jmenované skupiny obsahují jednu nebo více, například jednu, dvě nebo tři, dvojně vazby a/nebo trojně vazby, pod podmínkou, že dvojně vazby nejsou umístěny v cyklické alkylové skupině takovým způsobem, že vznikne aromatický systém. Všechna tato pravidla platí také pokud alkylová skupina nese substituenty nebo se vyskytuje jako substituent na jiné skupině, například v alkyloxyskupině, alkyloxykarboxylové skupině nebo arylalkylové skupině. Příklady alkylových skupin obsahujících 1 až 20 atomů uhlíku jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina,



decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová skupina, tetradecylová skupina, hexadecylová skupina, oktadecylová skupina a eikosylová skupina, n-isomery všech těchto skupin, isopropylová skupina, isobutylová skupina, 1-methylbutylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, 2,2-dimethylbutylová skupina, 2-methylpentylová skupina, 3-methylpentylová skupina, isohexylová skupina, 2,3,4-trimethylhexylová skupina, isodecylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina nebo terc-pentylová skupina.

Nenasycenými alkylovými skupinami jsou například alkenylové skupiny, jako je vinylová skupina, 1-propenylová skupina, 2-propenylová skupina (= allylová skupina), 2-butenylová skupina, 3-butenylová skupina, 2-methyl-2-butenylová skupina, 3-methyl-2-butenylová skupina, 5-hexenylová skupina nebo 1,3-pentadienylová skupina, nebo alkynylové skupiny, jako je ethynylová skupina, 1-propynylová skupina, 2-propynylová skupina (= propargylová skupina) nebo 2-butynylová skupina. Alkylové skupiny mohou být také nenasycené, když jsou substituované.

Příklady cyklických alkylových skupin jsou cykloalkylové skupiny obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku v kruhu, jako je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo cyklooktylová skupina, které mohou být také substituované nebo nesubstituované. Nenasycené cyklické alkylové skupiny a nenasycené cykloalkylové skupiny, jako například cyklopentenylová skupina nebo cyklohexenylová skupina mohou být vázány přes jakýkoli atom uhlíku. Termín alkylová skupina zahrnuje také podle předkládaného vynálezu alkylové skupiny substituované cykloalkylovou skupinou, jako je cyklopropylmethyl-, cyklobutylmethyl-, cyklopentylmethyl-, cyklohexylmethyl-, cykloheptylmethyl-, cyklooktylmethyl-, 1-cyklopropylethyl-, 7-cyklobutylethyl-, 1-cyklopentylethyl-, 1-cyklohexylethyl-, 1-cykloheptylethyl-, 1-cyklooktylethyl-, 2-cyklopropylethyl-, 2-



cyklobutylethyl-, 2-cyklopentylethyl-, 2-cyklohexylethyl-, 2-cykloheptylethyl-, 2-cyklooktylethyl-, 3-cyklopropylpropyl-, 3-cyklobutylpropyl-, 3-cyklopentylpropyl-, 3-cyklohexylpropyl-, 3-cykloheptylpropyl-, 3-cyklooktylpropyl- a tak dále, přičemž v těchto skupinách cykloalkylová podskupina a také acyklická podskupina mohou být také nenasycené a/nebo substituované.

Samozřejmě musí cyklická alkylová skupina obsahovat nejméně tři atomy uhlíku a nenasycená alkylová skupina musí obsahovat nejméně dva atomy uhlíku. Tedy, skupina, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku zahrnuje mimo jiné nenasycenou acyklickou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkyl-alkylovou skupinu, jako je cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 5 atomů uhlíku, kde se celkový počet atomů uhlíku může pohybovat mezi 4 až 8 a nenasycenou alkylovou skupinu obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, jako je alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku. Podobně skupina, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku znamená mimo jiné nenasycenou acyklickou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, cyklopropyl-methylovou skupinu a nenasycenou alkylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, jako je alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku.

Pokud není uvedeno jinak, zahrnuje termín alkylová skupina s výhodou acyklické nasycené uhlovodíkové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, které mohou být lineární nebo rozvětvené, acyklické nenasycené uhlovodíkové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, které mohou být lineární nebo rozvětvené, jako je alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a alkynylová

skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a cyklické alkylové skupiny obsahující 3 až 8 kruhových atomů uhlíku, zejména 3 až 6 kruhových atomů uhlíku. Výhodnou skupinu nasycených acyklických alkylových zbytků tvoří alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek-butylová skupina a terc-butylová skupina.

Výše uvedená pravidla týkající se alkylových skupin se netýkájí pouze jednovazných zbytků, ale odpovídajícím způsobem platí také pro dvou vazné zbytky, jako jsou alkandiylové skupiny, alkylenové skupiny nebo polymethylenové skupiny, jejichž příklady jsou methylenová skupina, 1,2-ethylenová skupina (ethan-1,2-diylová skupina), 1,1-ethylenová skupina (= 1-methyl-methylenová skupina), 1-isobutylmethylenová skupina, 1,3-propylenová skupina, 2,2-dimethyl-1,3-propylenová skupina, 1,4-butylenová skupina, but-2-en-1,4-diylová skupina, 1,2-cyklopropylenová skupina, 1,2-cyklohexylenová skupina, 1,3-cyklohexylenová skupina nebo 1,4-cyklohexylenová skupina.

Pokud není uvedeno jinak a bez ohledu na jakékoli konkrétní substituenty vázané k alkylové skupině, které jsou uvedené v definici sloučenin obecného vzorce I, mohou být alkylové skupiny obecně nesubstituované nebo substituované jedním nebo více, například jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi stejnými nebo různými substituenty. Jakýkoli typ substituentů přítomných na substituovaných alkylových skupinách může být přítomen v jakékoli vhodné poloze pod podmínkou, že substituce nevede k nestabilní molekule. Příklady substituovaných alkylových skupin jsou alkylové skupiny, ve kterých jeden nebo více, například 1, 2, 3, 4 nebo 5, atomů vodíku je nahrazeno atomy halogenu, zejména atomy fluoru.

Příklady substituovaných cykloalkylových skupin jsou cykloalkylové skupiny, které nesou jako substituent jednu nebo více, například jednu, dvě, tři nebo čtyři stejné nebo různé acyklické alkylové skupiny, například acyklické alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou methylové skupiny. Příklady substituovaných cykloalkylových skupin jsou 4-methylcyklohexylová skupina, 4-terc-butylcyklohexylová skupina nebo 2,3-dimethylcyklopentylová skupina.

Termín arylová skupina znamená monocyklickou nebo polycyklickou uhlovodíkovou skupinu, ve které je přítomen nejméně jeden karbocyklický kruh, který obsahuje konjugovaných pi elektronový systém. V arylové skupině obsahující 6 až 14 atomů uhlíku je přítomno 6 až 14 kruhových atomů uhlíku. Mezi příklady arylových skupin obsahujících 6 až 14 atomů uhlíku patří fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, fluorenylová skupina nebo anthracenylová skupina. Příklady arylových skupin obsahující 6 až 10 atomů uhlíku jsou fenylová skupina nebo naftylová skupina. Pokud není uvedeno jinak a bez ohledu na jakékoli specifické substituenty vázané k arylovým skupinám, které jsou uvedeny v definici sloučenin obecného vzorce I, arylové skupiny, včetně například fenylové skupiny, naftylové skupiny a fluorenylové skupiny mohou být obecně nesubstituované nebo substituované jedním nebo více, například jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi stejnými nebo různými substituenty. Arylové skupiny mohou být vázány v jakékoli vhodné poloze a u substituovaných arylových skupin mohou být substituenty umístěny v jakékoli vhodné poloze.

V monosubstituovaných fenylových skupinách může být substituent umístěn v poloze 2, v poloze 3 nebo v poloze 4, přičemž poloha 3 a poloha 4 jsou výhodné. Pokud fenylová skupina nese dva substituenty, mohou být umístěny v polohách 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-. Ve fenylových skupinách nesoucích tři substituenty mohou být substituenty umístěny v po-

lohách 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6-, nebo 3,4,5-. Naftylovými skupinami mohou být 1-naftylová skupina a 2-naftylová skupina. V substituovaných naftylových skupinách mohou být substituenty umístěny v jakýchkoli polohách, například v monosubstituovaných 1-naftylových skupinách v polohách 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, nebo 8- a v monosubstituovaných 2-naftylových skupinách v polohách 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, nebo 8-. Bifenilylovými skupinami mohou být 2-bifenilylová skupina, 3-bifenilylová skupina nebo 4-bifenilylová skupina. Fluorenylovými skupinami mohou být 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9 fluorenylová skupina. V monosubstituovaných fluorenylových skupinách vázaných prostřednictvím polohy 9- je substituent s výhodou přítomen v poloze 1-, 2-, 3- nebo 4-.

Pokud není uvedeno jinak, substituenty, které mohou být přítomny v substituovaných arylových skupinách, jsou například alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zejména alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo terc-butylová skupina, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zejména alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxyskupina, ethoxyskupina nebo terc-butoxyskupina, methylendioxyskupina, ethylendioxy skupina, F, Cl, Br, I, kyanoskupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, trifluoromethoxyskupina, hydroxymethylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina, aminoskupina, mono- nebo dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)karbonylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je acetylaminoskupina, hydroxykarbonylová skupina, (alkyloxy)karbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, popřípadě substituovaná fenylová skupina, benzylová skupina popřípadě substituovaná na fenylové skupině, popřípadě substituovaná fenoxyskupina nebo benzyloxyskupina popřípadě substituovaná na fenylové skupině. Substituovaná arylová skupina, kte-

rá může být přítomna ve specifické poloze sloučenin obecného vzorce I, může být nezávisle na ostatních arylových skupinách substituovaná substituenty vybranými z jakýchkoli podskupin substituentů uvedených výše a/nebo v definici této skupiny. Substituovaná arylová skupina může být například substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty ze skupiny, kterou tvoří akylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, F, Cl, Br, I, kyanoskupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, aminoskupina, fenylová skupina, benzylová skupina, fenoxyskupina a benzyloxyskupina. S výhodou nejsou ve sloučeninách obecného vzorce I přítomny více, než dvě nitroskupiny.

Výše uvedená pravidla týkající se arylových skupin platí odpovídajícím způsobem na dvouvazné zbytky odvozené od arylových skupin, tj. arylenové skupiny, jako je fenylenová skupina, kterou může být nesubstituovaná nebo substituovaná 1,2-fenylenová skupina, 1,3-fenylenová skupina nebo 1,4-fenylenová skupina, nebo naftylenová skupina, kterou může být nesubstituovaná nebo substituovaná 1,2-naftalendiylová skupina, 1,3-naftalendiylová skupina, 1,4-naftalendiylová skupina, 1,5-naftalendiylová skupina, 1,6-naftalendiylová skupina, 1,7-naftalendiylová skupina, 1,8-naftalendiylová skupina, 2,3-naftalendiylová skupina, 2,6-naftalendiylová skupina nebo 2,7-naftalendiylová skupina. Výše uvedená pravidla platí také odpovídajícím způsobem na arylovou podskupinu v arylalkylových skupinách. Příklady arylalkylových skupin, které mohou být také nesubstituované nebo substituované na arylové podskupině a také na alkylové podskupině, jsou benzylová skupina, 1-fenylethylová skupina, 2-fenylethylová skupina, 3-fenylpropylová skupina, 4-fenylbutylová skupina, 1-methyl-3-fenyl-propylová skupina, 1-naftylmethylová skupina, 2-naftylmethylová skupina, 1-(1-naftyl)ethylová skupina, 1-(2-naftyl)ethylová skupina, 2-(1-naftyl)ethylová skupina, 2-(2-naftyl)ethylová skupina nebo 9-fluorenylme-



thylová skupina. Všechna tato pravidla platí odpovídajícím způsobem na aromatické kruhy, které mohou být kondenzované (nebo spojené) s kruhem vytvořeným skupinami R^{21} a R^{22} a atomem uhlíku, ke kterém jsou tyto skupiny vázány.

Skupina Het zahrnuje skupiny obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 kruhových atomů v původních monocyklických nebo bicyklických heterocyklických kruhových systémech. V monocyklických skupinách Het je heterocyklický kruh s výhodou tříčlenný, čtyřčlenný, pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, zvláště výhodně pětičlenný nebo šestičlenný kruh. V bicyklických skupinách Het jsou s výhodou přítomny dva kondenzované kruhy, kdy jedním z nich je pětičlenný kruh nebo šestičlenný heterocyklický kruh a druhým z nich je pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický nebo karbocyklický kruh. To znamená, že bicyklický kruh Het obsahuje 8, 9 nebo 10 kruhových atomů, zvláště výhodně 9 nebo 10 kruhových atomů.

Het zahrnuje nasycené heterocyklické kruhové systémy, které neobsahují žádnou dvojnou vazbu v kruzích a také mononenasyacené a polynenasycené heterocyklické kruhové systémy, které obsahují jednu nebo více, například jednu, dvě, tři, čtyři nebo pět dvojných vazeb v kruzích pod podmínkou, že vznikající systém je stabilní. Nenasycené kruhy mohou být nearomatické nebo aromatické, tj. dvojně vazby v kruzích ve skupině Het mohou být uspořádány takovým způsobem, že vzniká konjugovaný pi elektronový systém. Aromatické kruhy ve skupině Het mohou být pětičlenné nebo šestičlenné kruhy, tj. aromatické skupiny ve skupině Het obsahují 5 až 10 atomů v kruhu. Aromatické kruhy ve skupině Het tedy obsahují pětičlenné a šestičlenné monocyklické heterocykly a bicyklické heterocykly složené z pětičlenných kruhů, jednoho pětičlenného kruhu a jednoho šestičlenného kruhu nebo dvou šestičlenných kruhů. V bicyklických aromatických skupinách ve skupině Het může jeden nebo oba kruhy obsahovat heteroatomy. Aromatické skupiny Het mohou být také

označovány obecným termínem heteroarylová skupina, pro který platí všechny definice a vysvětlení uvedená výše a níže týkající se Het. Všechna tato vysvětlení také odpovídajícím způsobem platí pro heteroaromatické kruhy, které mohou být kondenzované ke kruhu tvořenému skupinami R^{21} a R^{22} a atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány.

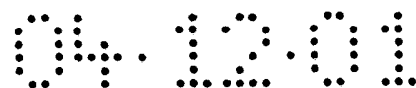
Pokud není uvedeno jinak, ve skupinách Het a jakýchkoli jiných heterocyklických skupinách jsou s výhodou přítomny 1, 2, 3 nebo 4 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Zvláště výhodně jsou v těchto skupinách přítomny 1 nebo 2 stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Kruhové heteroatomy mohou být přítomny v jakémkoli vhodném počtu a v jakékoli vzájemné poloze s podmínkou, že vznikající heterocyklický systém je odborníkům pracujícím v této oblasti známý a je stabilní a vhodný jako podskupina v léčebné látce. Příklady mateřských struktur heterocyklů, od kterých je možné odvodit skupinu Het, jsou aziridin, oxiran, azetidin, pyrrol, furan, thiofen, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyridin, pyran, thio-pyran, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, 1,2-oxazin, 1,3-oxazin, 1,4-oxazin, 1,2-thiazin, 1,3-thiazin, 1,4-thiazin, 1,2,3-triazin, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin, azepin, 1,2diazepin, 1,3-diazepin, 1,4-diazepin, indol, isoindol, benzofuran, benzo-thiofen, 1,3-benzodioxol, indazol, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, chinolin, isochinolin, chroman, isochroman, cin-nolin, chinazolin, chinoxalin, ftalazin, pyridoimidazoly, py-ridopyridiny, pyridopyrimidiny, purin, pteridin a tak dále a také kruhové systémy, které vzniknou z uvedených heterocyklů kondenzací (nebo spojením) s karbocyklickými kruhy, například deriváty těchto heterocyklů kondenzované s benzenem, cyklopen-tanem, cyklohexanem nebo cykloheptanem.

Skutečnost, že mnoho výše uvedených názvů heterocyklů jsou chemické názvy nenasycených nebo aromatických kruhových systémů neznámá, že skupiny Het mohou být odvozeny pouze od příslušných nenasycených kruhových systémů. Názvy uvedené zde slouží pouze pro popis kruhového systému s ohledem na velikost kruhu a počet heteroatomů a jejich vzájemnou polohu. Jak bylo vysvětleno výše, skupina Het může být nasycená nebo částečně nenasycená nebo aromatická a může být tedy odvozena nejen od samotných výše uvedených heterocyklů, ale také od jejich částečně nebo úplně hydrogenovaných analogů a také od jejich více nenasycených analogů, pokud je to možné. Jako příklady úplně nebo částečně hydrogenovaných analogů výše uvedených heterocyklů, od kterých mohou být odvozeny skupiny Het, je možné uvést následující sloučeniny: pyrrolin, pyrrolidin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, 1,3-dioxolan, 2-imidazolin, imidazolidin, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidin, 4,5-dihydro-1,3-thiazol, 1,3-thiazolidin, perhydro-1,4-dioxan, piperazin, perhydro-1,4-oxazin (= morfolin), perhydro-1,4-thiazin (= thio-morfolin), perhydroazepin, indolin, isoindolin, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, a tak dále.

Skupiny Het mohou být vázány prostřednictvím jakéhokoli atomu uhlíku v kruhu a v případě dusíkatých heterocyklů prostřednictvím jakéhokoli vhodného atomu dusíku v kruhu. Tedy například pyrrolylovou skupinou může být 1-pyrrolylová skupina, 2-pyrrolylová skupina nebo 3-pyrrolylová skupina, pyrrolidinylovou skupinou může být 1-pyrrolidinylová skupina (= pyrrolidinová skupina), 2-pyrrolidinylová skupina nebo 3-pyrrolidinylová skupina, pyridylovou skupinou může být 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina nebo 4-pyridylová skupina, piperidinylovou skupinou může být 1-piperidinylová skupina (= piperidinová skupina), 2-piperidinylová skupina, 3-piperidinylová skupina nebo 4-piperidinylová skupina. Furylovou skupinou může být 2-furylová skupina nebo 3-furylová skupina, thienylovou skupinou

může být 2-thienylová skupina nebo 3-thienylová skupina, imidazolylovou skupinou může být 1-imidazolylová skupina, 2-imidazolylová skupina, 4-imidazolylová skupina nebo 5-imidazolylová skupina, 1,3-oxazolylovou skupinou může být 1,3-oxazol-2-ylová skupina, 1,3-oxazol-4-ylová skupina nebo 1,3-oxazol-5-ylová skupina, 1,3-thiazolylovou skupinou může být 1,3-thiazol-2-ylová skupina, 1,3-thiazol-4-ylová skupina nebo 1,3-thiazol-5-ylová skupina, pyrimidinylovou skupinou může být 2-pyrimidinylová skupina, 4-pyrimidinylová skupina (= 6-pyrimidinylová skupina) nebo 5-pyrimidinylová skupina, piperazinylovou skupinou může být 1-piperazinylová skupina (= 4-piperazinylová skupina = piperazinoskupina) nebo 2-piperazinylová skupina. Indolylovou skupinou může být 1-indolylová skupina, 2-indolylová skupina, 3-indolylová skupina, 4-indolylová skupina, 5-indolylová skupina, 6-indolylová skupina nebo 7-indolylová skupina. Podobně, benzimidazolylová skupina, benzoxazolylová skupina a benzothiazolylová skupina může být vázána prostřednictvím polohy 2- a prostřednictvím jakékoli z poloh 4, 5, 6, a 7, benzimidazolylová skupina také prostřednictvím polohy 1-. Chinolylovou skupinou může být 2-chinolylová skupina, 3-chinolylová skupina, 4-chinolylová skupina, 5-chinolylová skupina, 6-chinolylová skupina, 7-chinolylová skupina nebo 8-chinolylová skupina, isochinolylovou skupinou může být 1-isochinolylová skupina, 3-isochinolylová skupina, 4-isochinolylová skupina, 5-isochinolylová skupina, 6-isochinolylová skupina, 7-isochinolylová skupina nebo 8-isochinolylová skupina. Kromě vazby prostřednictvím jakékoli polohy uvedené u chinolylové skupiny a isochinolylové skupiny, může být 1,2,3,4-tetrahydrochinolylová skupina a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová skupina také vázána přes atomy dusíku v polohách 1- a 2-, v tomto pořadí.

Pokud není uvedeno jinak abez ohledu na jakékoli specifické substituenty vázané ke skupinám Het nebo jakýmkoli jiným heterocyklickým skupinám, které jsou uvedené v definici sloučenin



obecného vzorce I, může být skupina Het nesubstituovaná nebo substituovaná na kruhových atomech uhlíku jedním nebo více, například jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti stejnými nebo různými substituenty, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zejména alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zejména alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupina, aminoskupina, (alkyl)karbonylaminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je acetylaminoskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, oxoskupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethyllová skupina nebo 2-hydroxyethyllová skupina, methylen-dioxyskupina, ethylen-dioxyskupina, formylová skupina, acetylová skupina, kyanoskupina, methylsulfonylová skupina, hydroxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná fenoxyskupina, benzylová skupina popřípadě substituovaná na fenylové skupině, benzyloxyskupina popřípadě substituovaná na fenylové skupině, a tak dále. Substituenty mohou být přítomny v jakékoli vhodné poloze pod podmínkou, že vznikne stabilní molekula. Samozřejmě, že na aromatickém kruhu nemůže být přítomna oxoskupina. Každý vhodný kruhový atom dusíku ve skupině Het může být nezávisle na ostatních nesubstituovaný, tj. nést atom vodíku nebo může být substituovaný, tj. nést substituent, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, například alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina, popřípadě substituovaná fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, například benzylová skupina, popřípadě substituovaná na fenylové skupině, hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4

atomy uhlíku, jako je například 2-hydroxyethyllová skupina, acetylová skupina nebo jiná acylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo jiná sulfonylová skupina, aminokarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, a tak dále. Dusíkaté heterocykly mohou být také přítomny jako N-oxidy nebo jako kvarterní soli. Kruhové atomy síry mohou být oxidovány na sulfoxid nebo na sulfon. Tedy například tetrahydrothienylová skupina může být přítomna jako S,S-dioxotetrahydrothienylová skupina nebo thiomorfolinylová skupina, jako 4-thiomorfolinylová skupina, může být přítomna jako 1-oxo-4-thiomorfolinylová skupina nebo 1,1-dioxo-4-thiomorfolinylová skupina. Substituovaná skupina Het, která může být přítomna ve specifické poloze sloučeniny ibecného vzorce I, může být nezávisle na jiných skupinách Het substituována substituenty vybranými z jakýchkoli vhodných podskupin substituentů uvedených výše a/nebo v definici této skupiny.

Vysvětlení týkající se skupiny Het vhodným způsobem platí také pro dvou vazné skupiny Het, včetně dvou vazných heteroaromatických skupin, které mohou být vázány prostřednictvím dvou kruhových atomů uhlíku a v případě dusíkatých heterocyklů prostřednictvím kteréhokoli atomu uhlíku a kteréhokoli vhodného kruhového atomu dusíku nebo prostřednictvím kterýchkoli dvou vhodných atomů dusíku. Například pyridindiylovou skupinou může být 2,3-pyridindiylová skupina, 2,4-pyridindiylová skupina, 2,5-pyridindiylová skupina, 2,6-pyridindiylová skupina, 3,4-pyridindiylová skupina nebo 3,5-pyridindiylová skupina, piperidindiylovou skupinou může být mimo jiné 1,2-piperidindiylová skupina, 1,3-piperidindiylová skupina, 1,4-piperidindiylová skupina, 2,3-piperidindiylová skupina, 2,4-piperidindiylová skupina nebo 3,5-piperidindiylová skupina, piperazindiylovou skupinou může být mimo jiné 1,3-piperazindiylová skupina, 1,4-piperazindiylová skupina, 2,3-piperazindiylová skupina, 2,5-piperazindiylová skupina, a tak dále. Výše uvedená pravidla platí také odpovídajícím způsobem na podskupinu Het ve sku-

pinách Het-alkyl-. Mezi příklady takových skupin Het-alkyl-, které mohou být také nesubstituované nebo substituované na podskupině Het a také na alkylové skupině, patří (2-pyridyl)-methylová skupina, (3-pyridyl)methylová skupina, (4-pyridyl)-methylová skupina, 2-(2-pyridyl)ethylová skupina, 2-(3-pyridyl)ethylová skupina nebo 2-(4-pyridyl)ethylová skupina.

Atomem halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu, zejména atom chloru nebo bromu.

Opticky aktivní atomy uhlíku přítomné ve sloučeninách obecného vzorce I mohou mít nezávisle na sobě konfiguraci R nebo konfiguraci S. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být přítomny ve formě čistých enantiomerů nebo čistých diastereomerů nebo ve formě směsí enantiomerů a/nebo diastereomerů, například ve formě racemátů. Předkládaný vynález se týká čistých enantiomerů a směsí enantiomerů a také čistých diastereomerů a směsí diastereomerů. Předkládaný vynález zahrnuje směsi dvou nebo více, než dvou stereoizomerů obecného vzorce I a zahrnuje všechny poměry stereoisomerů ve směsích. V případě, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být přítomny jako E nebo Z izomery (cis izomery nebo trans izomery), předkládaný vynález se týká jak čistých E izomerů a čistých Z izomerů, tak směsí E/Z izomerů ve všech poměrech.

Diastereomery, včetně E/Z izomerů, se mohou oddělit na jednotlivé izomery například pomocí chromatografie. Racemáty se mohou rozdělit na dva enantiomery pomocí běžných postupů, například pomocí chromatografie na chrálních fázích nebo pomocí štěpení, například pomocí krystalizace diastereoizomerních solí získaných s opticky aktivními kyselinami nebo bázemi. Stereochemicky čisté sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat také za použití stereochemicky čistých výchozích látek nebo za použití stereoselektivních reakcí.

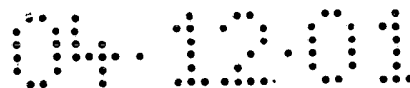
Výběr stavebního bloku s konfigurací R nebo konfigurací S pro začlenění do sloučeniny obecného vzorce I nebo v případě aminokyselinové jednotky přítomné ve sloučenině vzorce I výběr stavebního bloku označovaného jako D-aminokyselina nebo L-aminokyselina, může záviset například na požadovaných vlastnostech sloučeniny obecného vzorce I. Například začlenění D-aminokyselinového stavebního bloku může poskytnout zvýšení stability *in vitro* nebo *in vivo*. Začlenění D-aminokyselinového stavebního bloku může také poskytnout požadovaný vzrůst nebo snížení farmakologické aktivity sloučeniny. V některých případech může být vhodné, aby sloučenina zůstala aktivní pouze krátkou dobu. V těchto případech může začlenění L-aminokyselinového stavebního bloku do sloučeniny umožnit, aby endogenní peptidázy pacienta rozložily sloučeninu *in vivo*, a aby se tak omezila expozice pacienta aktivní sloučenině. Podobný efekt lze také pozorovat u sloučenin podle předkládaného vynálezu při změně konfigurace jiného stavebního bloku z konfigurace S na konfiguraci R a naopak. Pokud se vezmou v úvahu medicínské potřeby, odborník pracující v této oblasti může určit vhodné charakteristiky, například výhodou stereochemie, příslušné sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Fyziologicky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou netoxické soli, které jsou fyziologicky přijatelné, zejména farmaceuticky využitelné soli. Těmito solemi sloučenin obecného vzorce I obsahujících kyselou skupinu, například karboxylovou skupinu COOH, jsou soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou soli sodíku, soli draslíku, soli hořčíku a soli vápníku a také soli s fyziologicky přijatelnými kvarterními amoniiovými ionty, jako je tetramethylamonium nebo tetraethylamonium a kyselá adiční soli s amoniakem a fyziologicky přijatelnými organickými aminy, jako je methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, triethylamin, ethanolamin nebo tris-(2-hydroxyethyl)amin. Bazické skupiny přítomné ve sloučeninách obecného vzorce I, například aminoskupiny,

amidinoskupiny nebo guanidinoskupiny, tvoří kyselé adiční soli například s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná nebo kyselina fosforečná nebo s organickými karboxylovými kyselinami a sulfonovými kyselinami, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina citrónová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina jantarová, kyselina malonová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová. Sloučeniny obecného vzorce I, které současně obsahují bazickou a kyselou skupinu, například amidinoskupinu a karboxylovou skupinu, mohou být také přítomny jako zwitterionty (betainy, obojetné ionty), které jsou také součástí předkládaného vynálezu.

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou získat běžnými postupy, které jsou odborníkům v této oblasti známé, například smísení sloučeniny obecného vzorce I a anorganickou nebo organickou kyselinou nebo bází v rozpouštědle nebo dispergačním činidle nebo z jiných solí pomocí výměny kationtů nebo výměny aniontů. Předkládaný vynález také zahrnuje všechny soli sloučenin obecného vzorce I, které z důvodu nízké fyziologické snášenlivosti, nejsou přímo vhodné pro použití jako léčiva, ale jsou vhodné například jako meziprodukty při provádění chemických modifikací sloučenin obecného vzorce I nebo jako výchozí látky při přípravě fyziologicky snášenlivých solí.

Předkládaný vynález dále zahrnuje všechny solváty sloučenin obecného vzorce I, například hydráty nebo adukty s alkoholy. Předkládaný vynález se také týká derivátů a modifikací sloučenin obecného vzorce I, například proléčiv, chráněných forem a jiných fyziologicky snášenlivých derivátů, včetně esterů a amidů a také aktivních metabolitů sloučenin obecného vzorce I. Těmito estery a amidy jsou například alkylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituované amidy



nebo alkylamidy obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Předkládaný vynález se zejména týká předléčiv a chráněných forem sloučenin obecného vzorce I, které se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I za fyziologických podmínek. Vhodnými předléčivy sloučenin obecného vzorce I, tj. chemicky modifikovanými deriváty sloučenin vzorce I, které mají vlastnosti, které jsou požadovaným způsobem zlepšené, například s ohledem na rozpustnost, biologickou využitelnost nebo dobu působení, jsou látky, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé. Podrobnější informace týkající se předléčiv jsou uvedeny ve standardní literatuře, jako je například *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985, Fleisher a kol., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115-130; nebo H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443, které zde uvádíme jako odkazy. Vhodnými předléčivy sloučenin obecného vzorce I jsou zejména esterová předléčiva a amidová předléčiva karboxylových skupin a také acylová předléčiva a karbamátová předléčiva acylovatelných skupin obsahujících dusík, jako jsou aminoskupiny, amidinoskupiny a guanidinoskupiny. V acylových předléčivech a karbamátových předléčivech jsou jeden nebo více, například jeden nebo dva, vodíkové atomy na atomech dusíku v těchto skupinách nahrazeny acylovou skupinou nebo karbamátovou skupinou. Vhodnými acylovými skupinami a karbamátovými skupinami pro acylová předléčiva a karbamátová předléčiva jsou například skupiny $R^{P1}-CO-$ a $R^{P2}O-CO-$, kde R^{P1} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 18 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het-, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a kde R^{P2} má význam uvedený pro R^{P1} kromě atomu vodíku.



Z jiného hlediska lze koncept převedení sloučeniny obecného vzorce I na derivát nebo předléčivo považovat také za chránění nebo maskování funkčních skupin přítomných ve sloučenině obecného vzorce I, jako jsou aminoskupiny, amidinoskupiny, guanidinoskupiny, karboxylové skupiny a tak dále. Jak již bylo zmíněno, předkládaný vynález se také týká všech takových chráněných forem, o kterých jsou podrobnosti uvedeny formou příkladů níže.

Například se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu chemicky modifikovat nebo chránit na kterékoli aminoskupině tak, že aminoskupina nese jako substituent například acetylovou skupinu, cyklopentylkarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu, propyloxykarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo jiné takové skupiny, kde mohou být popřípadě přítomny další substituenty, jak je popsáno výše. Termín aminoskupina, který se zde hojně používá, znamená jakoukoli acetylovatelnou aminoskupinu, včetně primární nebo sekundární aminoskupiny. Tyto aminoskupiny se mohou vyskytovat například na N-konci sloučeniny obecného vzorce I nebo jako substituenty alkylových skupin nebo arylových skupin nebo v postranním řetězci aminokyselinového stavebního bloku, například ve skupinách R^{96} , R^{97} nebo R^2 . Termín N-konec znamená α -aminoskupinu první aminokyselinové jednotky přítomné ve sloučenině obecného vzorce I psané obvyklým způsobem používaným v chemii peptidů, tj. skupinu $R^1(R^{91})N$. Konkrétně může být N-konec sloučeniny podle předkládaného vynálezu chráněn vazbou ke skupině chránící aminoskupinu.

Termín chránící skupina (nebo blokující skupina) znamená podle vynálezu obvyklou chemickou skupinu, která může nahradit atom vodíku přítomný na aminoskupině a která se zavádí reakcí aminoskupiny s činidlem chránícím aminoskupinu, včetně například α -aminoskupiny přítomné na N-konci sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Skupina chránící aminoskupinu chrání jinak re-

aktivní aminoskupinu proti nežádoucím reakcím, ke kterým by mohlo dojít, například z důvodu aktivity exopeptidázy na konečné sloučenině vzorce I, ale také například během syntetického postupu nebo během skladování sloučeniny. Jak se obvykle uvádí, může modifikace aminoskupiny také poskytnout další výhody, například zvýšení rozpustnosti nebo biologické aktivity sloučeniny. Jsou známy různé skupiny chránící aminoskupinu a patří mezi ně například acylové skupiny, jako je formylová skupina, acetylová skupina, pikoloylová skupina, terc-butylacetylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina nebo benzoylová skupina a také aminoacylové skupiny, které se mohou samotné modifikovat skupinami chránícími aminoskupinu. Další skupiny chránící aminoskupinu jsou popsány například v Gross a Meienhofer (eds.), *The Peptides*, díl 3, Academic Press, 1981, nebo v Greene a Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, strany 309-405, John Wiley & Sons, 1991, kdy každá tato publikace je zde uvedena jako odkaz. Produkt jakékoli takové modifikace N-koncové aminoskupiny sloučeniny obecného vzorce I se označuje jako N-koncový derivát.

Výše uvedená vysvětlení týkající se chránících skupin na aminoskupinách ve sloučeninách obecného vzorce I odpovídajícím způsobem platí pro chránící skupiny na amidinoskupinách a guanidinoskupinách. Stejně jako u aminoskupiny, může být u těchto posledně jmenovaných skupin, které mohou například představovat skupinu R^{95} , atom vodíku nahrazen acylovou skupinou, jako je například formylová skupina, (alkyl)karbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)oxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylkarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a tak dále, za účelem zlepšení profilu vlastností sloučeniny obecného vzorce I požadovaným způsobem.

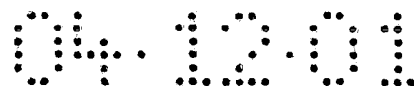


Podobně mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu chemicky modifikovány na karboxylové skupině zavedením skupiny chránící karboxylovou skupinu. Termín chránící skupina (nebo blokující skupina) se také hojně používá a znamená obvyklou chemickou skupinu, která může nahradit atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu nebo oxoskupinu karboxylové skupiny (COOH) nebo celou karboxylovou skupinu. Karboxylové skupiny, které mohou být výhodně přítomny v chráněné formě nebo modifikované formě, se mohou vyskytovat například jako substituenty alkylových skupin nebo arylových skupin nebo v postranním řetězci aminokyselinového stavebního bloku, například ve skupinách R^{96} , R^{97} a R^2 . Karboxylová skupina může být chráněna nebo modifikována například běžnou redukcí karboxylové skupiny nebo jejího derivátu, jako je ester, kdy redukce vede k alkoholové skupině CH_2OH nebo aldehydové skupině CHO , která nahradí skupinu $COOH$. Karboxylová skupina může být také chráněna převedením karboxylové skupiny na esterovou skupinu, například tvorbou orálního esteru. Orální estery jsou odborníkům v této oblasti známe a zahrnují například alkyloxymethylestery, jako jsou alkyloxymethylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxymethylester, ethoxymethylester, isopropoxymethylester a podobně; 1-alkyloxyethylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 1-methoxyethylester, 1-ethoxyethylester, 1-propoxyethylester, 1-isopropoxyethylester a podobně; 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylestery, jako je 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylester, 5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylester a podobně; alkylthiomethylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylthiomethylester, ethylthiomethylester, isopropylthiomethylester a podobně; acyloxymethylestery, jako je pivaloyloxymethylester, acetoxymethylester a podobně; 1-ethoxykarbonylmethylester; 1-acyloxy-1-substituované methylestery, jako je 1-acetoxyethylester, 3-ftalidylester nebo 5,6-dimethyl-3-ftalidylester; 1-(alkyloxykarbonyloxy)ethylestery obsahující v al-



kylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylester; a 1-(alkylaminokarbonyloxy)ethylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 1-(methylaminokarbonyloxy)ethylester. Karboxylová skupina může být také modifikována nahrazením celé karboxylové skupiny substituentem, jako je 2-thiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, cyklohexylová skupina nebo jiná skupina. Skupiny chránící karboxylovou skupinu, jako jsou skupiny uvedené výše jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé (viz. například Greene a Wuts, viz. výše, strany 224-276, publikace je zde uvedena formou odkazu) a chránění karboxylové skupiny proti nežádoucím reakcím je stejné, jako bylo vysvětleno výše pro skupiny chránící aminoskupinu.

Jednotka $-N(R^{92})-C(R^{96})(R^{97})-CO-$ představuje ve sloučeninách obecného vzorce I zbytek α -aminokyseliny, který se formálně získá z příslušné α -aminokyseliny odstraněním vodíkového atomu z N-koncové aminoskupiny a hydroxylové skupiny z C-koncové karboxylové skupiny tak, jak je to běžné v chemii peptidů. Skupiny R^{96} a/nebo R^{97} lze tedy považovat za skupiny odpovídající skupinám vázaným k centrálnímu atomu uhlíku α -aminokyseliny, tj. v případě α -monosubstituované α -aminokyseliny skupina R^{96} odpovídá atomu vodíku vázanému k centrálnímu atomu uhlíku a skupina R^{97} odpovídá postrannímu řetězci aminokyseliny. Jak je uvedeno níže, může se jednotka $-N(R^{92})-C(R^{96})(R^{97})-CO-$ synteticky začlenit do sloučenin obecného vzorce I za použití stavebního bloku příslušné aminokyseliny vzorce $HN(R^{92})-C(R^{96})(R^{97})-COOH$. Mateřskými aminokyselinami, ze kterých může být jednotka $-N(R^{92})-C(R^{96})(R^{97})-CO-$ odvozena, mohou být přírodní nebo syntetické aminokyseliny, například Aad, Asn, Asp, Gln, Glu, hGln nebo hGlu. Funkční skupiny v těchto aminokyselinách mohou být přítomny ve chráněné formě nebo mohou být derivatizovány. Podobně jednotka $-N(R^{91})-CH(-CH_2)-(substituovaný\ fe-$



nyl))CO- přítomná ve sloučeninách vzorce I, představuje zbytek α -aminokyseliny.

Kromě sloučenin obecného vzorce I, které jsou definovány na začátku, jsou dalším předmětem podle vynálezu také sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých jsou všechny zbytky, skupiny a čísla definována tak, jak je popsáno na začátku, kromě zbytků R^{98} a R^{99} , které jsou v druhém provedení podle vynálezu na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina, alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, tetrazolylová skupina, skupina $-P(O)(OH)_2$, skupina $-S(O)_2OH$ a skupina $-S(O)_2NH_2$, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli, s podmínkou, že z tohoto druhého provedení podle vynálezu jsou vyloučeny následující sloučeniny: acetyl-(4-amidinofenylalanyl)cyklohexylglycyl-(4-methylpyridiniummethyl)amid, acetyl-(4-amidinofenylalanyl)cyklohexylglycyl-(2-(3-methylpyridinium)ethyl)amid, acetyl-(4-amidinofenylalanyl)-cyklohexylglycyl-(2-(4-methylpyridinium)ethyl)amid, acetyl-(4-amidinofenylalanyl)-cyklohexylglycyl-(4-amidinobenzyl)amid, acetyl-(4-amidinofenylalanyl)-cyklohexylglycyl(3-amidinobenzyl)amid a acetyl-(4-amidinofenylalanyl)cyklohexylglycyl-(1-(4-methylpyridinium)ethyl)amid. Pro toto druhé provedení podle předkládaného vynálezu platí odpovídajícím způsobem vysvětlení uvedená výše a níže, například ta, která se týkají alkylových skupin, arylových skupin nebo heterocyklických skupin nebo solí nebo stereoizomerních forem sloučenin a také ta, která se týkají výhodných významů. V tomto druhém provedení podle před-

kládaného vynálezu je dalším výhodným významem R^{98} a R^{99} nezávisle na sobě atom vodíku. Jako příklady mateřských aminokyselin, ze kterých lze v tomto druhém provedení podle vynálezu odvodit jednotku $-N(R^{92})-C(R^{96})(R^{97})-CO-$, je možné jsou Aad, Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, hAla, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hPhe, hTrp, hTyr, Ile, Leu, Nle, Nva, Phe, Phg, Thi, Trp, Tyr, Val, terc-butylglycin (Tbg), neopentylglycin (Npg), cyklohexylglycin (Chg), cyklohexylalanin (Cha), 2-thienylalanin (This), 2,2-difenylaminoctovou kyselinu nebo 2-(p-chlorfenyl)aminoctovou kyselinu (viz. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Volume 15/1 and 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974), kde funkční skupiny těchto aminokyselin mohou být přítomny v chráněné formě nebo se mohou derivatizovat.

Strukturní jednotky sloučenin obecného vzorce I mají následující výhodné významy, které mohou mít nezávisle na významech jiných strukturních jednotek.

Číslo r , tj. počet skupin CH_2 v polymethylenovém řetězci vázícím fenylovou skupinu uvedenou ve vzorci I a atom uhlíku, který nese aminoskupinu $R^1(R^{91})N$, je s výhodou 0, 1 nebo 2, výhodněji 0 nebo 1, zvláště výhodně 1. Tedy výhodně je skupina $-(CH_2)_r-$ přímá vazba nebo jedna ze skupin $-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH_2-$, výhodněji přímá vazba nebo skupina $-CH_2-$, zvláště výhodně skupina $-CH_2-$.

Číslo s , tj. počet substituentů R^{94} přítomných na fenylové skupině uvedené ve vzorci I, je s výhodou 0, 1 nebo 2, výhodněji 0 nebo 1, zvláště výhodně 0. V případě, že všechny substituenty R^{94} přítomné na fenylové skupině jsou atomy halogenu, zejména atomy fluoru, je další výhodný význam symbolu s číslo 4. Polohy na fenylové skupině, ke kterým nejsou vázány ani skupiny R^{94} , ani skupina $R^{95}-(CH_2)_t-$, nesou atomy vodíku. Pokud je například s 0, fenylová skupina nese skupinu $R^{95}-(CH_2)_t-$, která

je v každém případě přítomna ve sloučenině vzorce I, a čtyři atomy vodíku. Skupina $R^{95}-(CH_2)_t-$ může být přítomna v jakékoli požadované poloze fenylového kruhu, tj. v poloze 2-, v poloze 3-, nebo v poloze 4. S výhodou je skupina $R^{95}-(CH_2)_t-$ přítomna v poloze 3- nebo v poloze 4-, výhodněji je přítomna v poloze 4- (vzhledem ke skupině $(CH_2)_r$. Substituenty R^{94} mohou být přítomny v jakékoli požadované poloze fenylové skupiny neobsazené skupinou $R^{95}-(CH_2)_t-$. Tedy, pokud je skupina $R^{95}-(CH_2)_t-$ přítomna v poloze 4- a s je 1, může být v poloze 2- nebo v poloze 3- přítomen jeden substituent R^{94} , přičemž poloha 3- je výhodná. Pokud je skupina $R^{95}-(CH_2)_t-$ přítomna v poloze 3- (vzhledem ke skupině $(CH_2)_r$ a s je 1, může být v poloze 2-, v poloze 4-, v poloze 5- nebo v poloze 6- přítomen jeden substituent R^{94} , přičemž poloha 4- je výhodná. Pokud je skupina $R^{95}-(CH_2)_t-$ přítomna v poloze 4- a s je 2, mohou být v polohách 2,3-, v polohách 2,5-, v polohách 2,6- nebo v polohách 3,5- přítomny dva substituenty, přičemž poloha 3,5- je výhodná.

Číslo t, tedy počet skupin CH_2 v polymethylenovém řetězci vázícím fenylovou skupinu uvedenou ve vzorci I a skupinu R^{95} , je s výhodou 0 nebo 1, výhodněji 0. Tedy, s výhodou je skupina $-(CH_2)_t-$ přímá vazba nebo skupina $-CH_2-$. Výhodněji je skupina $-(CH_2)_t-$ přímá vazba, tj. skupina R^{95} je přímo vázána k fenylové skupině.

R^1 je s výhodou skupina $R^{11}-CO-$ nebo skupina $R^{12}-SO_2-$, výhodněji skupina $R^{11}-CO-$.

R^{11} je s výhodou alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku nebo arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být nesubsti-

tuované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Výhodněji je R^{11} alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zvláště výhodně arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, kdy všechny tyto skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Alkylovou skupinou obsahující 1 až 8 atomů uhlíku představující skupinu R^{11} nebo přítomnou ve skupině představující R^{11} je s výhodou alkylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, výhodněji alkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, například allylová skupina nebo cyklopropylmethylová skupina. Arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku představující skupinu R^{11} nebo přítomná ve skupině představující R^{11} je s výhodou arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, výhodněji fenylová skupina. Tedy, mezi zvláště výhodné skupiny představující R^{11} patří například alkyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a fenylová skupina, přičemž tyto skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} .

Jak bylo uvedeno výše v souvislosti s alkylovými skupinami obecně, alkylová skupina představující R^{11} nebo přítomná ve skupině představující R^{11} může být nasycená nebo nenasycená a může být acyklická nebo cyklická. S výhodou je alkylová skupina představující R^{11} nebo přítomná ve skupině představující R^{11} nenasycená acyklická alkylová skupina nebo nasycená alkylová skupina obsahující cyklickou skupinu, jako je cykloalkylová skupina nebo cykloalkylalkylová skupina. Výhodněji je takovou alkylovou skupinou nenasycená acyklická alkylová skupina, například alkylová skupina obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby a/nebo trojně vazby, s výhodou jednu nebo dvě dvojně vazby nebo jednu trojnou vazbu, zvláště výhodně jednu dvojnou vazbu nebo cykloalkylalkylová skupina. Zvláště výhodně je touto



alkylovou skupinou nenasycená acyklická alkylová skupina. Příklady těchto výhodných alkylových skupin představujících R^{11} nebo přítomných například v alkyloxyskupině představující R^{11} jsou ethenylová skupina (= vinylová skupina) $CH_2=CH-$, 1-propenylová skupina $CH_3-CH=CH-$, 2-propenylová skupina (= allylová skupina) $CH_2=CH-CH_2-$, E- a Z-2-butenylová skupina $CH_3-CH=CH-CH_2-$, 3-methyl-2-butenylová skupina $(CH_3)_2C=CH-CH_2-$, 1,3-pentadienylová skupina $CH_3-CH=CH-CH=CH-$, cyklopropylová skupina, cyklopropylmethylová skupina, 2-cyklopropylethylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklopentylmethylová skupina, cyklohexylová skupina nebo cyklohexylmethylová skupina. Tedy, ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu je R^{11} nenasycená alkyloxyskupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, zejména nenasycená alkyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, zejména nenasycená alkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, obsahující jednu nebo dvě dvojnou vazby, zejména jednu dvojnou vazbu nebo je to nasycená cykloalkylalkyloxyskupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, zejména nasycená cykloalkylmethoxyskupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, zejména cyklopropylmethyloxyskupina, nebo je to fenylová skupina, kde alkyloxyskupina, cykloalkylalkyloxyskupina a fenylová skupina mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Ve výhodnějším provedení podle předkládaného vynálezu je R^{11} nenasycená alkyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku obsahující jednu dvojnou vazbu, zejména nenasycená alkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, zvláště výhodně allyloxyskupina, nebo cyklopropylmethyloxyskupina, kde alkyloxyskupina, allyloxyskupina a cyklopropylmethyloxyskupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Ve zvláště výhodném provedení podle předkládaného vynálezu je R^{11} nenasycená alkyloxyskupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku obsahující jednu dvojnou vazbu, zejména nenasyc-

cená alkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, zejména allyloxyskupina, kde alkyloxyskupina a allyloxyskupina mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} .

Pokud je skupina R^{11} substituovaná jedním nebo více substituenty R^{40} , je s výhodou substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty R^{40} , zvláště výhodně jedním nebo dvěma substituenty R^{40} . Substituenty R^{40} přítomné na skupině R^{11} jsou s výhodou stejné nebo různé skupiny vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylová skupina, kde atomem halogenu je s výhodou atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, zejména atom bromu nebo atom chloru. Substituenty R^{40} mohou být přítomny v jakékoli vhodné poloze skupiny R^{11} .

R^{12} je s výhodou alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, zvláště výhodně alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, kdy všechny tyto skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Pokud je skupina R^{12} substituovaná jedním nebo více substituenty R^{40} , je s výhodou substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty R^{40} , zvláště výhodně jedním nebo dvěma substituenty R^{40} . Substituenty R^{40} přítomné na skupině R^{12} jsou s výhodou stejné nebo různé skupiny vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, acetylaminoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina, kde atomem halogenu je s výhodou atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, zejména atom bromu nebo atom chloru. Substituenty R^{40} mohou být přítomny v jakékoli vhodné poloze skupiny R^{12} .



R^2 je s výhodou skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, skupina $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$, skupina $R^{23}(R^{24})N-(CH_2)_m-D-(CH_2)_n-$ nebo skupina $R^{25}(R^{26})N-CO-(CH_2)_p-D-(CH_2)_q-$, zvláště výhodně skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, skupina $R^{23}-Het-(CH_2)_k$ nebo skupina $R^{23}(R^{24})N-(CH_2)_m-D-(CH_2)_n-$.

Skupina Het, která je přítomná ve skupině $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$, je s výhodou pětičlenná nebo šestičlenná monocyklická nebo devítičlenná nebo desetičlenná bicyklická nasycená nebo aromatická heterocyklická skupina obsahující 1 nebo 2, zejména 1, stejné nebo různé heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a kterými jsou s výhodou atomy dusíku. Výhodněji je takovouto skupinou Het pětičlenná nebo šestičlenná monocyklická nasycená nebo aromatická heterocyklická skupina. Skupina Het ve skupině $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$ může být vázána ke skupině $-(CH_2)_k-$ prostřednictvím atomu uhlíku nebo vhodného atomu dusíku. S výhodou je vázána prostřednictvím atomu uhlíku. Skupina Het ve skupině $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$ může být nesubstituovaná, tj. nést pouze skupinu R^{23} a žádné další substituenty, nebo může být substituovaná, tj. nést další substituenty kromě skupiny R^{23} tak, jak je to popsáno v souvislosti s heterocyklickými skupinami obecně. Pokud skupina Het nese další substituenty kromě skupiny R^{23} , nese s výhodou jeden, dva nebo tři stejné nebo různé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, di(alkyl)-aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, hydroxylová skupina a oxoskupina.

Skupina R^{23} přítomná ve skupině $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$ může být vázána k jakékoli požadované a vhodné poloze skupiny Het. V případě, kdy skupina R^{23} ve skupině $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$ je skupina $R^{27}-SO_2-$ nebo skupina $R^{28}-CO-$, je skupina Het s výhodou částečně nenasycená nebo nasycená skupina, zejména nasycená skupina a ob-



sahuje kruhový atom dusíku, který není vázaný ke skupině $(\text{CH}_2)_k$ a k tomuto kruhovému dusíku je vázána skupina R^{23} . V případě, že R^{23} ve skupině $\text{R}^{23}\text{-Het-}(\text{CH}_2)_k\text{-}$ je skupina $\text{R}^{27}\text{-SO}_2\text{-}$ nebo skupina $\text{R}^{28}\text{-CO-}$, skupina Het ve skupině $\text{R}^{23}\text{-Het-}(\text{CH}_2)_k\text{-}$ je zvláště výhodně nasycený pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který obsahuje jeden atom dusíku jako kruhový heteroatom, tj. pyrrolidinová skupina nebo piperidinová skupina a je vázána ke skupině $(\text{CH}_2)_k$ prostřednictvím polohy 3- v případě pyrrolidinové skupiny nebo polohy 3- nebo 4-, zejména polohy 4-, v případě piperidinové skupiny a její atom dusíku nese skupinu R^{23} . V případě, že skupina Het ve skupině $\text{R}^{23}\text{-Het-}(\text{CH}_2)_k\text{-}$ je aromatická heterocyklická skupina, je skupina R^{23} ve skupině $\text{R}^{23}\text{-Het}(\text{CH}_2)_k\text{-}$ s výhodou atom vodíku.

D je s výhodou dvouvazná skupina $\text{-C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})\text{-}$, dvouvazná arylenová skupina nebo dvouvazná skupina odvozená od aromatické monocyklické nebo bicyklické skupiny Het obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, ze kterých jsou 1 nebo 2 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. D je výhodněji dvouvazná skupina $\text{-C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})\text{-}$, dvouvazná fenylenová skupina, zejména 1,3-fenylenová skupina nebo 1,4-fenylenová skupina nebo dvouvazná skupina odvozená od aromatické monocyklické skupiny Het obsahující pět nebo šest atomů v kruhu, ze kterých jsou 1 nebo 2 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. D je zvláště výhodně dvouvazná skupina $\text{-C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})\text{-}$ nebo dvouvazná fenylenová skupina. V aromatické skupině Het představující D jsou s výhodou přítomny 1 nebo 2 atomy dusíku jako kruhové heteroatomy. Arylenové skupiny a skupiny Het představující D mohou být také substituované tak, jak je popsáno výše ve vztahu k těmto skupinám obecně.

Čísla k , m , n , p a q jsou s výhodou nezávisle na sobě 0, 1, 2 nebo 3, výhodněji 0, 1 nebo 2, zvláště výhodně 0 nebo 1, s pod-

mínkou, že v případě, kdy D je skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, nemůže být součet $m+n$ 0 a součet $p+q$ nemůže být 0. Číslo k je zvláště výhodně 0. Ve sloučeninách obecného vzorce I, kde D je skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$ a obě skupiny R^{31} a R^{32} jsou atomy vodíku, je součet $m+n$ s výhodou 2.

Alkylovou skupinou obsahující 1 až 12 atomů uhlíku představující skupiny R^{21} nebo R^{22} je s výhodou acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je acyklická. R^{21} a R^{22} jsou s výhodou nezávisle na sobě atom vodíku, acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- nebo Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované tak, jak je uvedeno výše, a kde alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je acyklická, nebo R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, e kterému jsou vázány, tvoří kruh, který je popsán výše. Výhodněji je jednou ze skupin R^{21} a R^{22} atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a druhou ze skupin R^{21} a R^{22} je atom vodíku, acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- nebo Het-alkylová



skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované tak, jak je zvedeno výše a kde alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je acyklická, nebo R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh, jak je popsáno výše. Zvláště výhodně je jedna ze skupin R^{21} a R^{22} atomem vodíku nebo acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a druhá ze skupin R^{21} a R^{22} je atomem vodíku, acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo skupina Het-, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované tak, jak je uvedeno výše nebo R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh, jak je popsáno výše.

Skupina Het přítomná ve skupinách R^{21} nebo R^{22} je s výhodou monocyklická nebo bicyklická nasycená nebo aromatická heterocyklická skupina obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, s výhodou monocyklická nasycená nebo aromatická skupina obsahující 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých 1 nebo 2, s výhodou 1, jsou heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, s výhodou atom dusíku. Skupina R^{21} nebo R^{22} , která je substituovaná jedním nebo více substituenty, je s výhodou substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty. Substituenty přítomné v R^{21} nebo R^{22} jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, acetylaminoskupina, aminoskupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, oxoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, alkylaminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina a

aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku.

Nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruh, který mohou tvořit skupiny R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, může obsahovat 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů v kruhu. S výhodou je tímto kruhem nasycený nebo nenasycený cyklopentanový kruh nebo cyklohexanový kruh. K jedné nebo dvěma vazbám v kruhu tvořeném R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, mohou být kondenzovány stejné nebo různé aromatické kruhy, které jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří benzen, naftalen, pětičlenné nebo šestičlenné monocyklické heteroaromatické kruhy a devítičlenné nebo desetičlenné bicyklické heteroaromatické kruhy, kde heteroaromatické kruhy s výhodou obsahují 1 nebo 2 stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Výhodněji jsou aromatické kruhy kondenzované k vazbě uhlík-uhlík v kruhu tvořeném R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, vybrány ze skupiny, kterou tvoří benzen a pětičlenné nebo šestičlenné monocyklické heteroaromatické kruhy obsahující 1 nebo 2 stejné nebo různé heteroatomy, zejména 1 heteroatom, vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Zvláště výhodně je aromatickým kruhem kondenzovaným k vazbě v kruhu tvořeném R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, benzenový kruh.

Vznikající skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, ve které R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh a která popřípadě obsahuje kondenzované aromatické kruhy, může být nesubstituovaná nebo substituovaná v jakékoli požadované poloze na kruhu tvořeném R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány a/nebo na popřípadě kondenzovaných aromatických kruzích. Pokud je vznikající skupina $R^{21}(R^{22})CH-$ substituovaná, je výhodně substituovaná jedním nebo více, například 1, 2 nebo 3, stejnými nebo různými substituenty tak, jak je uvedeno



výše. S výhodou jsou substituenty přítomné na vznikající cyklické skupině $R^{21}(R^{22})CH-$ vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, acetylaminoskupina, aminoskupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, oxoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina a aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zejména ze skupiny, kterou tvoří acetylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku.

R^{24} je s výhodou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku nebo arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zejména atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylové skupiny jsou s výhodou acyklické. Zvláště výhodně je R^{24} atom vodíku.

R^{25} a R^{26} jsou s výhodou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku nebo arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště výhodně atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více, například jedním,



dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty R^{40} a kde alkylové skupiny jsou s výhodou acyklické. Zvláště výhodně je jedna ze dvou skupin R^{25} a R^{26} atom vodíku a druhá je atom vodíku nebo je jiná, než atom vodíku. Dále jsou s výhodou obě skupiny R^{25} a R^{26} atom vodíku.

R^{27} je s výhodou alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- nebo skupina di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, výhodněji alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupina Het- nebo di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště výhodně alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, zejména výhodně arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} , a kde alkylové skupiny jsou s výhodou acyklické. Skupina Het představující R^{27} je s výhodou monocyklická nebo bicyklická heterocyklická skupina obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, s výhodou monocyklická skupina obsahující 5 až 6 atomů v kruhu, ze kterých jsou 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, s výhodou ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku a atom síry. Skupina R^{27} , která je substituovaná substituenty R^{40} , je s výhodou substituovaná 1, 2 nebo 3, s výhodou 1 nebo 2, stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Substituenty R^{40} přítomné ve skupině R^{27} jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom bromu, chloru a fluoru, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, acetylaminoskupina, nitroskupina a kyanoskupina.

R^{28} je s výhodou alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku nebo arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupina Het-, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště výhodně alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zejména výhodně alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkyloxyskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} a kde alkylové skupiny jsou s výhodou acyklické. Skupina Het představující R^{28} je s výhodou monocyklická nebo bicyklická aromatická heterocyklická skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, s výhodou monocyklická skupina obsahující 5 až 6 kruhových atomů, ze kterých jsou 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Skupina R^{28} , která je substituovaná substituenty R^{40} , je s výhodou substituovaná 1, 2 nebo 3, zejména 1 nebo 2, stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Substituenty R^{40} přítomné ve skupině R^{28} jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom bromu, chloru a fluoru, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsa-

hující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, acetyl-amino skupina, nitroskupina a kyanoskupina.

Alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku představující skupiny R^{31} a R^{32} je s výhodou acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je acyklická. R^{31} a R^{32} jsou s výhodou nezávisle na sobě atom vodíku, acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, -cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více, například jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty R^{40} a kde alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je acyklická. S výhodou je jedna ze dvou skupin R^{31} a R^{32} atom vodíku a druhá je atom vodíku nebo skupina jiná, než atom vodíku. Acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku přítomná ve skupinách R^{31} nebo R^{32} je s výhodou acyklická skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a aryllová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku ve skupině R^{31} nebo skupině R^{32} je s výhodou aryllová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, výhodněji fenylová skupina, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} . Skupina Het přítomná ve skupině R^{31} nebo R^{32} je s výhodou monocyklická nebo bicyklická nasycená aromatická heterocyklická skupina obsahující jeden nebo dva stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, zejména obsahující jeden nebo dva atomy dusíku jako kruhové heteroatomy. Substituenty R^{40} přítomné ve

skupině R^{31} a R^{32} jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom bromu, chloru nebo fluoru, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylová skupina.

R^{91} , R^{92} a R^{93} jsou s výhodou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylová skupina, zvláště výhodně methylová skupina.

R^{94} je s výhodou vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a atom halogenu, kde skupiny R^{94} mohou být nezávisle na sobě stejné nebo různé. Výhodněji jsou substituenty R^{94} stejné nebo různé atomy halogenu. Atomy halogenu představující skupiny R^{94} jsou s výhodou atom chloru a/nebo atom fluoru.

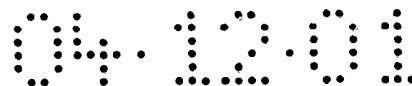
R^{95} je s výhodou amidinoskupina nebo její derivát, jako je (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyamidinoskupina nebo jiná chráněná forma nebo derivatizovaná forma amidinoskupiny, jak je popsáno výše. Výhodněji je R^{95} amidinoskupina, (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyamidinoskupina. Zvláště výhodně je R^{95} amidinoskupina, tj. skupina $H_2N-C(=NH)-$ také označovaná jako aminoiminomethylová skupina nebo karbamimidoylová skupina.

R^{96} je s výhodou atom vodíku nebo R^{98} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, výhodněji atom vodíku nebo R^{98} -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Zvláště výhodně je R^{96} atom vodíku. R^{98} je s výhodou hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo aminokarbonylová skupina, výhodněji hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbo-



nylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminokarboxylová skupina.

R^{97} je s výhodou R^{99} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo R^{99} -arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodněji je R^{97} R^{99} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku. Jak bylo vysvětleno výše v souvislosti s alkylovými skupinami obecně, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku přítomná ve skupině R^{97} může být nasycená nebo nenasycená a může být acyklická nebo cyklická. S výhodou je touto alkylovou skupinou nasycená acyklická skupina nebo nasycená cyklická alkylová skupina (= cykloalkylová skupina) nebo nasycená skupina typu cykloalkylalkylové skupiny, výhodněji nasycená acyklická alkylová skupina nebo nasycená cykloalkylová skupina, zvláště výhodně nasycená acyklická alkylová skupina. V případě, že alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku přítomná ve skupině R^{97} je nasycená acyklická alkylová skupina, je skupina R^{97} s výhodou skupina R^{99} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je nasycená acyklická alkylová skupina, výhodněji jedna ze skupin R^{99} -CH₂-, R^{99} -CH₂-CH₂-, R^{99} -CH₂-CH₂-CH₂ nebo R^{99} -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, zvláště výhodně skupina R^{99} -CH₂-CH₂-. V případě, že alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku přítomná ve skupině R^{97} je nasycená cyklická alkylová skupina, je skupina R^{97} s výhodou skupina R^{99} -cykloalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku, výhodněji skupina R^{99} -cykloalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, kde cykloalkylová skupina je nasycená, zvláště výhodně R^{99} -cyklopropylová skupina, R^{99} -cyklopentylová skupina nebo R^{99} -cyklohexylová skupina. Ve skupině jako je R^{99} -cykloalkylová skupina, například R^{99} -cyklopropylová skupina, R^{99} -cyklopentylová skupina nebo R^{99} -cyklohexylová, může být R^{99} přítomná v jakékoli požadované poloze cykloalkylové skupiny, v případě cyklopropylové skupiny



například v poloze 2-, v případě cyklopentylové skupiny například v poloze 2- nebo 3-, v případě cyklohexylové skupiny například v poloze 2-, v poloze 3- nebo v poloze 4-, přičemž poloha 4- je výhodná. Zvláště výhodnými skupinami R^{97} jsou skupiny $R^{99}-CH_2CH_2-$ a 2-(R^{99})cyklopropylová skupina, zvláště výhodná je skupina $R^{99}-CH_2-CH_2-$.

R^{99} je s výhodou hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina, alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo jiný derivát nebo chráněná forma hydroxykarbonylové skupiny, jako je ester nebo amid, jak je popsáno výše. Výhodněji je R^{99} hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina nebo alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, zvláště výhodně hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aminokarbonylová skupina nebo alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku. Ještě výhodněji je R^{99} hydroxykarbonylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku. Alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku přítomná ve skupině R^{99} je s výhodou alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylová skupina přítomná ve skupině R^{99} je s výhodou nasycená acyklická skupina.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých má jedna nebo více skupin výhodné významy nebo má jeden nebo více specifických významů uvedených výše v odpovídajících definicích a v obecných popisech příslušných skupin,

přičemž všechny kombinace těchto výhodných významů a specifických významů jsou předmětem podle předkládaného vynálezu. Také všechny výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou předmětem podle předkládaného vynálezu ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech a ve formě fyziologicky přijatelných solí. Dále také všechny výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou předmětem podle předkládaného vynálezu ve formě předléčiv a jiných derivátů tak, jak je popsáno výše, například ve formě esterů, jako jsou alkylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a další estery a amidy, jako jsou nesubstituované amidy, alkylamidy obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a další amidy.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou například sloučeniny, kde

R^1 je skupina $R^{11}-CO-$;

R^{91} je atom vodíku;

R je 0 nebo 1;

s je 0, 1 nebo 2;

t je 0;

R^{94} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom chloru a atom fluoru;

R^{95} je amidinoskupina nebo (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina R^{95} je vázána v poloze 4- fenylového kruhu ve vzorci I; ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli. Sloučeniny tohoto typu obsahují strukturní jednotku, která je odvozená od 4-amidinofenylglycinu nebo 4-amidinofenylalaninu, který je popřípadě substituovaný na amidinoskupině alkyloxykarbonylovou skupinou

obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, a popřípadě substituovaná na fenylové skupině atomem chloru a/nebo atomem fluoru a jsou substituované na N-koncové aminoskupině skupinou $R^{11}-CO-$. Ve zvláště výhodné skupině těchto sloučenin je s nula a amidinoskupina není substituovaná, tj. zvláště výhodné sloučeniny tohoto typu jsou odvozeny od 4-amidinofenylglycinu nebo 4-amidinofenylalaninu, zvláště výhodné sloučeniny od 4-amidinofenylalaninu, který je substituovaný na N-koncové aminoskupině skupinou $R^{11}-CO-$.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou také sloučeniny, kde

R^{92} a R^{96} jsou atom vodíku;

R^{97} je skupina $R^{99}-CH_2-CH_2-$;

R^{99} je hydroxykarbonylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli. Sloučeniny tohoto typu obsahují strukturní jednotku, kterou je zbytek glutamové kyseliny nebo jejího derivátu, kde karboxylová skupina v postranním řetězci je převedena na alkylester obsahující 1 až 8 atomů uhlíku.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, kde

r je 1;

s je 0;

t je 0;

R^1 je allyloxykarbonylová skupina;

R^{95} je amidinoskupina, která je vázána v poloze 4- fenylového kruhu ve vzorci I;

R^{91} , R^{92} , R^{93} a R^{94} jsou atom vodíku;

R^{97} je skupina $R^{99}-CH_2-CH_2-$;

R^{99} je hydroxykarbonylová skupina alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

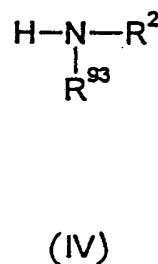
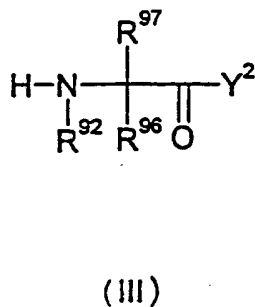
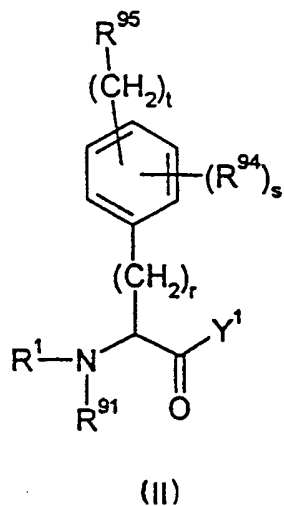
ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, kde jsou přítomna chirální centra v podstatě ve stejné konfiguraci. Zvláště výhodně má chirální atom uhlíku, ke kterému jsou vázány skupiny $R^1(R^{91})N-$ a $-(CH_2)_r-$ konfigurací S, tj. strukturální jednotka $R^1(R^{91})N-CH(-(CH_2)_r-(\text{substituovaný fenyl}))-CO-$ je s výhodou odvozená od derivátu L-aminokyseliny. V případě, že R^{96} je atom vodíku, má zvláště výhodně chirální atom uhlíku, ke kterému jsou vázány skupiny R^{96} a R^{97} konfigurací S, tj. strukturální jednotka $-(R^{92})N-CH(R^{97})-CO-$ je s výhodou odvozená od derivátu L-aminokyseliny.

Předkládaný vynález se také týká způsobů přípravy, kterými lze získat sloučeniny obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou obecně připravit vazbou dvou fragmentů (nebo stavebních bloků), které mohou být odvozeny pomocí retrosynthetické analýzy sloučeniny obecného vzorce I. Připřípravě sloučenin obecného vzorce I může být obecně výhodné nebo potřebné v průběhu syntézy zavést funkční skupiny, které by mohly vést k nežádoucím reakcím nebo vedlejším reakcím při syntetickém kroku ve formě prekurzorů, které se později převádí na požadované funkční skupiny nebo přechodně blokovat funkční skupiny chránicími skupinami vhodnými pro řešení tohoto syntetického problému. Tyto strategie jsou odborníkům v této oblasti známé (viz. například Greene a Wuts, Protective Groups

in Organic Synthesis, druhé vydání, John Wiley and Sons, 1997). Jako příklady prekurzorních skupin je možné uvést nitroskupiny, které se mohou později převést pomocí redukce, například pomocí katalytické hydrogenace na aminoskupiny nebo je možné zmínit kyanoskupiny, které se mohou později převést na amidinoskupiny nebo pomocí redukce na aminomethylové skupiny. Chránicí skupiny (nebo blokující skupiny), které mohou být přítomny na funkčních skupinách, zahrnují allylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, benzylovou skupinu, tercbutyloxykarbonylovou skupinu (Boc), benzyloxykarbonylovou skupinu (Z) a 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu (Fmoc) jako chránicí skupiny pro hydroxylovou skupinu, karboxylovou kyselinu, aminoskupinu, guanidinoskupinu a amidinoskupinu.

Při přípravě sloučenin obecného vzorce I jsou stavební bloky spojovány zejména pomocí proveení jedné nebo více amidových kaplingů (kondenzací), tj. tvorbou amidových vazeb mezi karboxylovou skupinou (nebo podobnými skupinami, jako jsou sulfonové skupiny) jednoho stavebního bloku a aminoskupinou (nebo podobnou skupinou) jiného stavebního bloku. Například se může sloučenina obecného vzorce I připravit pomocí vazby stavebních bloků vzorce II, III a IV pomocí známého způsobu tvorby amidové vazby mezi skupinou derivátu karboxylové kyseliny CO-Y¹ uvedenou ve vzorci II a atomem dusíku uvedeném ve vzorci III a pomocí vzniku další amidové vazby mezi derivátem karboxylové kyseliny CO-Y² uvedeným ve vzorci III a atomem dusíku uvedeném ve vzorci IV.



Ve sloučeninách vzorce II, III a IV jsou skupiny R^1 , R^2 , R^{91} , R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} , R^{96} , R^{97} a r , s a t stejné, jako bylo definováno výše, ale funkční skupiny v těchto sloučeninách mohou být také přítomny ve formě prekurzorů skupin, které se později převedou na skupiny přítomné ve sloučeninách vzorce I nebo mohou být funkční skupiny přítomny v chráněné formě. Y^1 a Y^2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou hydroxylová skupina nebo jiná nukleofilně substituovatelná odstupující skupina, tj. skupiny COY^1 a COY^2 ve sloučeninách vzorce II a III jsou karboxylové kyselinové skupiny $COOH$ nebo aktivované deriváty karboxylových kyselin, jako jsou například chloridy kyselin, estery, jako jsou alkylestery obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo aktivované estery nebo směsné anhydridy.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, III a IV a další sloučeniny, které se použijí při syntéze sloučenin obecného vzorce I pro zavedení určitých strukturních jednotek, jsou komerčně dostupné nebo se mohou snadno připravit z komerčně dostupných sloučenin pomocí stejných nebo analogických postupů, které jsou popsány výše nebo v literatuře, která je odborníkům pracujícím v této oblasti snadno dostupná.

Při přípravě sloučenin obecného vzorce I se nejprve mohou kondenzovat sloučeniny vzorce II a III a vznikající meziproduct se potom kondenzuje se sloučeninou vzorce IV za získání sloučeniny vzorce I nebo se může nejprve kondenzovat sloučenina III a IV a vznikající meziproduct se potom kondenzuje se sloučeninou vzorce II za získání sloučeniny vzorce I. Po kterémkoli takovém kroku v průběhu této syntézy se může provést krok zavedení a odstranění chránících skupin a převedení prekurzorů skupin na požadované konečné funkční skupiny a další modifikace. Například skupina, jako je R^1 , která je jiná, než atom vodíku, může být již přítomna ve sloučenině vzorce II, která se použije při kondenzační reakci se sloučeninou vzorce

III nebo s meziproduktem získaným ze sloučeniny vzorce III a IV, ale skupina R^1 může být také zavedena po provedení jedné kondenzační reakce nebo obou kondenzačních reakcí. Syntetický přístup pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I se může měnit v širokém rozmezí a závisí na každém jednotlivém případě, který ze syntetických postupů bude výhodný.

Při syntéze sloučenin obecného vzorce I se mohou použít různé obecné způsoby tvorby amidové vazby, které jsou odborníkům v této oblasti známe, například z oblasti chemie peptidů. Kondenzační krok se může provádět za použití volné karboxylové kyseliny, tj. sloučeniny vzorce II nebo III nebo meziprojektu kondenzace, kde skupina COY^1 nebo COY^2 reagující v tomto kroku, je skupina $COOH$, aktivací této karboxylové skupiny, s výhodou *in situ*, pomocí běžného kondenzačního činidla, jako je karbo-diimid, jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC) nebo diisopropylkarbodiimid (DIC), nebo karbonyldiazol, jako je karbonyldiimidazol, nebo uroniová sůl, jako je O-((kyano-(ethoxykarbonyl)methylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborát (TOTU) nebo O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (HATU), nebo ester chloromravenčí kyseliny, jako je ethylchloroformiát nebo isobutylchloroformiát, nebo tosylchlorid, nebo anhydrid propylfosfonové kyseliny nebo jiné a potom reakcí aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny s aminosloučeninou. Amidová vazba může také vzniknout reakcí s halogenidem karboxylové kyseliny, zejména chloridem karboxylové kyseliny, který se může připravit ve zvláštní kroku nebo *in situ* z karboxylové kyseliny a například thionylchloridu nebo esteru nebo thioesteru karboxylové kyseliny, například methylesteru, ethylesteru, fenylesteru, nitrofenylesteru, pentafluorfenylesteru, methylthioesteru, fenylthioesteru nebo 2-pyridylthioesteru, tj. se sloučeninou vzorce II nebo III nebo s kondenzačním meziproduktem, ve kterém je Y^1 nebo Y^2 atom chloru, methoxyskupina, ethoxyskupina, popřípadě substituovaná

fenyloxyskupina, methylthioskupina, fenylthioskupina nebo 2-pyridylthioskupina.

Aktivační reakce a kondenzační reakce se obvykle provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, například v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je dimethylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF), dimethylsulfoxid (DMSO), hexamethylfosfortriamid (HMPT), 1,2-dimethoxyethan (DME), dioxan a další, nebo v přítomnosti směsi těchto rozpouštědel. V závislosti na konkrétním způsobu se může reakční teplota pohybovat v širokém rozmezí a může být například asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu rozpouštědla nebo ředidla. Také v závislosti na konkrétním způsobu může být nutné nebo výhodné přidat ve vhodném množství jedno nebo více pomocných činidel, například báze, jako je terciární amin, jako je triethylamin nebo diisopropylethylamin, nebo alkoholát alkalického kovu, jako je methoxid sodný nebo terc-butoxid draselný, pro úpravu pH nebo pro neutralizaci kyseliny, která vzniká nebo pro uvolnění volné báze aminosloučeniny, která se použije ve formě kyselých adičních solí nebo N-hydroxyazol, jako je 1-hydroxybenzotriazol, nebo katalyzátor, jako je 4-dimethylaminopyridin. Podrobnosti o způsobech přípravy aktivovaných derivátů karboxylových kyselin vzniku amidové vazby a také literární zdroje jsou uvedeny v různých standardních odkazech, jako je například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, čtvrté vyd., John Wiley & Sons, 1992; nebo Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]*, Georg Thieme Verlag.

Chránicí skupiny, které mohou být ještě přítomny v produktech získaných při kondenzační reakci se potom pomocí běžných postupů odstraní. Například se může odstranit terc-butylové chránicí skupiny, zejména terc-butylesterová skupina, která je chráněnou formou karboxylové skupiny, pomocí reakce s trifluoroctovou kyselinou. Benzylové skupiny se mohou odstranit pomocí hydrogenace. Fluorenylmethoxykarbonylové skupiny se mo-



hou odstranit pomocí sekundárního aminu, jako je piperidin. Jak již bylo uvedeno, po kondenzační reakci se mohou, pokud je to nutné, také generovat z vhodných prekurzorních skupin funkční skupiny, a další reakce se mohou provést pomocí na kondenzovaných produktech pomocí standardních postupů, například pomocí acylačních reakcí nebo esterifikačních reakcí. Kromě toho se může provést pomocí známých postupů konverze na fyziologicky přijatelné soli nebo předléčiva sloučenin obecného vzorce I.

Jako příklady způsobů zavádění specifických funkčních skupin je možné uvést způsob zavádění amidinoskupin, které jsou přítomné například ve skupinách R^{95} . Amidiny se mohou připravit z kyanosloučenin adicí alkoholu za kyselých bezvodých podmínek, například v methanolu nebo ethanolu nasyceném chlorovodíkem a následnou amonolýzou. Dalším způsobem přípravy amidinů je adice hydrogensulfidu na kyanoskupinu, po které následuje methylace vznikajícího thioamidu a následná reakce s amoniakem. Dalším způsobem je adice hydroxylaminu na kyanoskupinu, která vede k hydroxyamidinu. Pokud je to nutné, vazba N-O v hydroxyamidinu se může štěpit, například pomocí katalytické hydrogenace, za získání amidinu.

Aminoskupina, která se může získat z prekurzorní nitroskupiny, se může převést na guanidinoskupinu nebo nitroguanidinoskupinu, kdy v posledně jmenované skupině je nitroskupina chránicí skupinou. Pro guanilaci nebo nitroguanilaci aminoskupiny se mohou použít následující činidla, která jsou odborníkům v této oblasti známá a která jsou všechna popsána v literatuře: O-methylisomočovina, S-methylisothiomočovina, nitro-S-methylisothiomočovina, formamidinsulfonová kyselina, 3,5-dimethyl-1-pyrazolylformamidiniumnitrát, N,N'-di-terc-butyloxykarbonyl-S-methylisothiomočovina nebo N-alkyloxykarbonyl- a N,N'-dialkyloxykarbonyl-S-methylisothiomočovina.

Obecně se reakční směs obsahující konečnou sloučeninu obecného vzorce I nebo meziproduct zpracuje a pokud je to vhodné, produkt se potom čistí pomocí běžných postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Například se může syntetizovaná sloučenina čistit pomocí známých postupů, jako je krystalizace, chromatografie nebo vysokotlaká kapalinová chromatografie na reverzní fázi (RP-HPLC) nebo pomocí jiných způsobů separace založených například na velikosti, náboji nebo hydrofobičnosti sloučeniny. Podobně se mohou pro charakterizaci sloučenin podle předkládaného vynálezu použít známé způsoby, jako je sekvenční analýza aminokyselin, NMR, IČ a hmotová spektroskopie (MS).

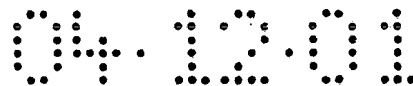
Reakce popsané výše a níže, které se provádějí při syntéze sloučenin obecného vzorce I, se mohou obecně provádět pomocí běžných postupů ve fázi roztoku a také pomocí postupů chemie na pevné fázi, kdy oba tyto způsoby se běžně používají v peptidové chemii. Mezi různými přístupy, které se mohou použít, když se sloučenina obecného vzorce I připravuje na pevné fázi, je možné zmínit následující strategii přípravy sloučenin, kde je přítomna hydroxykarbonylová skupina ve skupině R^{96} nebo skupině R^{97} . Jako výchozí látka se použije sloučenina vzorce $Fmoc-HN-C(R^{96})(R^{97})CO-OPG$, kde Fmoc je 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina, PG je chránicí skupina karboxylové kyseliny a R^{96} a R^{97} jsou definovány stejně, jako je uvedeno výše s podmínkou, že v jedné ze skupin R^{96} a R^{97} je přítomna volná hydroxykarbonylová skupina COON. Jmenovaná výchozí sloučenina se váže k Wangově pryskyřici (S. S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 95 (1973) 1328) pomocí kondenzace karboxylové skupiny k pryskyřici. Potom se chránicí skupina Fmoc odštěpí a sloučenina vzorce II se kondenzuje k aminoskupině. Potom se odštěpí chránicí skupina PG a vznikající karboxylová skupina se kondenzuje ke sloučenině vzorce IV. Nakonec se sloučenina odštěpí od pryskyřice pomocí trifluoroctové kyseliny. Když se použijí způsoby syntézy na pevné fázi, mohou se modifikovat funkční skupiny, které



jsou přítomny, nebo se mohou do nascentní sloučeniny zavést funkční skupiny, dokud je vázána k pryskyřici nebo poté, co se sloučenina odštěpí od pryskyřice za získání, například N-koncového derivátu, jako je N-koncová allyloxykarbonylovaná sloučenina nebo derivát karboxylové skupiny, která se může například amidovat. Sloučenina podle předkládaného vynálezu se může také syntetizovat kombinací s kroky prováděnými podle způsobů organické chemie ve fázi roztoku. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také syntetizovat za použití automatického syntetizéru.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují aktivitu faktoru VIIa enzymu srážení krve. Jsou zejména specifickými inhibitory faktoru VIIa. Podle předkládaného vynálezu znamená termín "specifický", pokud se použije v souvislosti s aktivitou faktoru VIIa, že sloučenina vzorce I může inhibovat aktivitu faktoru VIIa v podstatě aniž by inhibovala aktivitu jiných specifických proteáz zahrnutých do srážení krve a/nebo dráhy fibrinolýzy, včetně například faktoru Xa, plasminu a thrombinu (za použití stejné koncentrace inhibitoru). Výhodnými sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny, které mají $K_i \leq 10 \mu\text{M}$, zvláště výhodně $K_i \leq 1 \mu\text{M}$, pro inhibici faktoru VIIa, která se určí pomocí testů popsanych dále a která s výhodou v podstatě neinhibuje aktivitu jiných proteáz zahrnutých do koagulace krve a fibrinolýzy vzhledem k inhibici faktoru VIIa (za použití stejné koncentrace inhibitoru). Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují katalytickou aktivitu faktoru VIIa buď přímo, v protrombinázovém komplexu nebo jako rozpustná podjednotka, nebo nepřímo inhibicí hromadění faktoru VIIa do protrombinázového komplexu.

Z důvodu inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce I vůči faktoru VIIa jsou tyto sloučeniny využitelné jako farmakologicky aktivní sloučeniny, které jsou vhodné například pro ovlivnění koagulace krve (nebo srážení) a fibrinolýzy a pro



léčení a profylaxi například kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických onemocnění nebo restenózy. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich předléčiva se mohou podávat živočichům, s výhodou savcům, a zejména člověku jako léčiva pro léčení nebo profylaxi. Mohou se podávat jako takové nebo ve směsi navzájem nebo ve formě farmaceutických přípravků, které umožňují enterální nebo parenterální podávání a které obsahují jako aktivní složku účinné množství nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího předléčiva společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Předkládaný vynález se proto také týká sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich předléčiv pro použití jako léčiva, použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo předléčiv pro výrobu léčiv pro inhibici faktoru VIIa nebo pro ovlivnění srážení krve nebo fibrinolýzy nebo pro léčení nebo profylaxi onemocnění uvedených výše nebo níže, například pro výrobu léčiv pro léčení a profylaxi kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických onemocnění nebo restenózy. Předkládaný vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich předléčiv pro inhibici faktoru VIIa nebo pro ovlivnění koagulace krve nebo fibrinolýzy nebo pro léčení nebo profylaxi onemocnění uvedených výše nebo níže, například pro použití při léčení a profylaxi kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických onemocnění nebo restenózy, a způsobů léčení příčin v těchto případech, včetně způsobů jmenovaných léčení a profylaxe. Předkládaný vynález se dále týká farmaceutických přípravků (nebo farmaceutických kompozic), které obsahují účinné množství nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího předléčiva společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, tj. jednou



nebo více farmaceuticky přijatelnými nosnými látkami (nebo vehikuly) a/nebo přísadami (nebo excipienty).

Farmaceutické kompozice se mohou podávat orálně, například ve formě pilulek, tablet, lakovaných tablet, potahovaných tablet, granulí, tvrdých a měkkých želatinových tobolek, roztoků, sirupů, emulzí, suspenzí nebo aerosolových směsí. Podávání však může také být prováděno rektálně, například ve formě čípků nebo parentálně, například nitrožilně, nitrosvalově nebo podkožně, ve formě injekčních roztoků nebo infuzních roztoků, mikrotobolek, implantátů nebo tyčinek, nebo přes kůži nebo místně, například ve formě mastí, roztoků nebo tinktur nebo jinými způsoby, například ve formě aerosolů nebo nosních sprejů.

Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu se připraví způsobem, který je odborníkům v této oblasti dobře známý, přičemž se kromě sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich předléčiv použijí také farmaceuticky přijatelné inertní anorganické a/nebo organické nosiče. Pro přípravu pilulek, tablet, potažených tablet a tvrdých želatinových tobolek je možné použít například laktózu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselinu stearovou nebo její soli a tak dále. Mezi nosiče pro měkké želatinové tobolky čípky dále patří tuky, vosky, polotuhé a kapalné polyoly, přírodní a ztužené oleje a tak dále. Vhodnými nosiči pro přípravu roztoků, například injektovatelných roztoků, nebo emulzí nebo sirupů, jsou například voda, solanka, alkoholy, glycerol, polyoly, sacharóza, inverzní cukr, glukóza, rostlinné oleje a tak dále. Vhodnými nosiči pro mikrotobolky, implantáty nebo tyčinky jsou například kopolymery kyseliny glykolové a kyseliny mléčné. Farmaceutické přípravky obvykle obsahují 0,5 až 90 % hmotnostních sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich předléčiv. Množství aktivní složky obecného vzorce I

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího předléčiva ve farmaceutickém prostředku je normálně od asi 0,5 mg do asi 1000 mg, s výhodou asi 1 mg až 500 mg.

Kromě aktivních složek obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo předléčiv a/nebo nosičů mohou farmaceutické přípravky obsahovat přísady, jako jsou například plniva, rozvolňovadla, pojiva, lubrikanty, zvlhčující činidla, stabilizátory, emulgátory, konzervační látky, sladidla, příchutě, aromatické látky, zahušťovadla, ředidla, pufrovací látky, rozpouštědla, solubulizéry, činidla pro dosažení efektu ukládání, soli pro úpravu osmotického tlaku, potahovací činidla nebo antioxidanty. Mohou také obsahovat dvě nebo více sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich předléčiv. V případě, že farmaceutický přípravek obsahuje dvě nebo více sloučenin obecného vzorce I, může mít výběr jednotlivých sloučenin za cíl dosažení specifického celkového farmakologického profilu farmaceutického přípravku. Například vysoce účinná sloučenina s kratší dobou působení se může kombinovat s dlouho působící sloučeninou i nižší účinností. Flexibilita dosažená s ohledem na výběr substituentů ve sloučeninách obecného vzorce I umožňuje vysoký stupeň kontroly celkových biologických a fyzikálně chemických vlastností sloučenin a tak umožňuje výběr těchto požadovaných sloučenin. Dále kromě nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího předléčiva může farmaceutický přípravek také obsahovat jedno nebo více jiných terapeuticky nebo profylakticky aktivních složek.

Jako inhibitory faktoru VIIa jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich předléčiva obecně vhodné pro léčení a profylaxi stavů, při kterých hraje roli aktivita faktoru VIIa nebo má nežádoucí rozsah, nebo při léčení onemocnění, která mohou být výhodně ovlivněna inhibicí

faktoru VIIa prostřednictvím potlačení jeho aktivity, nebo pro prevenci, zmírnění nebo léčení onemocnění, při kterých lékař potřebuje inhibovat nebo snížit aktivitu faktoru VIIa. Protože inhibice faktoru VIIa ovlivňuje srážení krve a fibrinolýzu, jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich předléčiva obecně vhodné pro snížení srážení krve nebo pro léčení a profylaxi stavů, při kterých hraje roli aktivita systému krevní koagulace nebo má nežádoucí rozsah, nebo které mohou být výhodně ovlivněny snížením srážlivosti krve nebo pro prevenci, zmírnění nebo léčení stavů, při kterých lékař potřebuje snížení aktivity systému krevní koagulace. Specifickým předmětem podle předkládaného vynálezu je tedy snížení nebo inhibice nežádoucího srážení krve zejména u pacientů, pomocí podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její fyziologicky přijatelné soli nebo jejího předléčiva a také prostředků, které je obsahují.

Mezi onemocnění, při kterých může být výhodné použít sloučeninu obecného vzorce I, patří například kardiovaskulární onemocnění, tromboembolická onemocnění nebo komplikace spojené například s infekcí nebo chirurgickou operací. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také použít pro potlačení zánětlivé odezvy. Příklady specifických onemocnění, při jejich léčbě je možné použít sloučeniny vzorce I, jsou koronární srdeční onemocnění, infarkt myokardu, angina pectoris, cévní restenóza, například restenóza po angioplastice, jako je PTCA, syndrom dýchacího stresu dospělých, selhání více orgánů, mrtvice a onemocnění s roztroušeným nitrocévním srážením krve. Příklady příbuzných komplikací spojených s chirurgickými operacemi jsou trombózy, jako je hluboká žilní a proximální žilní trombóza, ke které může docházet po operaci. S ohledem na farmakologickou aktivitu sloučenin podle předkládaného vynálezu mohou tyto sloučeniny nahradit jiná antikoagulační činidla, jako je heparin. Použití sloučenin podle předkládaného vynále-

zu může vést například ke snížení ceny v porovnání s jinými antikoagulanty.

Když se použijí sloučeniny obecného vzorce I, může se dávka pohybovat v širokém rozmezí a je obvyklá a lékaři je známá a určí se tak, aby odpovídala individuálnímu stavu každého jednotlivého případu. Závisí například na specifické použité sloučenině, na povaze a závažnosti léčeného onemocnění, na způsobu a rozvrhu podávání nebo na tom, zda se léčí akutní nebo chronický stav nebo zda se provádí profylaxe. Vhodná dávka se může stanovit za použití běžných klinických postupů. Obecně se denní dávka pro dosažení požadovaného výsledku u dospělého člověka o hmotnosti 75 kg pohybuje mezi 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,1 až 50 mg/kg, zejména 0,1 až 10 mg/kg (v každém případě v mg na kg tělesné hmotnosti). Denní dávka se může rozdělit a to zejména v případě podávání relativně velkých množství, na několik, například 2, 3 nebo 4, podávání. Jako obvykle v závislosti na konkrétním případě může být nezbytné použít denní dávku, která je vyšší nebo nižší, než výše uvedené rozmezí dávek.

Sloučenina obecného vzorce I se může také s výhodou použít jako antikoagulant mimo tělo pacienta. Například se může účinné množství uvést do styku s čerstvě odebraným vzorkem krve aby se předešlo koagulaci krevního vzorku. Dále se může sloučenina obecného vzorce I a její soli použít pro diagnostické účely, například pro in vitro diagnostiku a jako pomůcka při biochemických výzkumech. Například se může sloučenina vzorce I použít při testu za účelem identifikace přítomnosti faktoru VIIa nebo pro izolaci faktoru VIIa ve v podstatě čisté formě. Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být značena například radioizotopy a značená sloučenina vázaná k faktoru VIIa se potom detekuje za použití běžných postupů vhodných pro detekci konkrétního značení. Sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl se tedy může s výhodou použít jako sonda pro určení

polohy nebo množství aktivity faktoru VIIa *in vivo*, *in vitro* nebo *ex vivo*.

Dále se mohou sloučeniny vzorce I použít jako syntetické meziprodukty pro přípravu jiných sloučenin, zejména jiných terapeuticky aktivních činidel, která lze získat ze sloučenin obecného vzorce I, například zavedením substituentů nebo modifikací funkčních skupin.

Rozumí se, že modifikace, které významně neovlivní aktivitu různých provedení podle předkládaného vynálezu, jsou součástí předkládaného vynálezu tak, jak je popsán. Následující příklady jsou tedy určeny pouze pro ilustraci a v žádném ohledu neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Zkratky

Allyloxykarbonyl	Alloc
L-4-Amidinofenylalanyl	pAph
L-Aspartyl	Asp
terc-Butyl	tBu
Dichlormethan	DCM
N,N'-Diisopropylkarbodiimid	DIC
N,N-Diisopropyl-N-ethylamin	DIEA
N,N-Dimethylformamid	DMF
Dimethylsulfoxid	DMSO
N-Ethylmorfolin	NEM
9-Fluorenylmethyloxykarbonyl	Fmoc
L-Glutamyl	Glu
N-Hydroxybenzotriazol	HOBT
Pentafluorfenyl	Pfp
Tetrahydrofuran	THF
Trifluoroctová kyselina	TFA

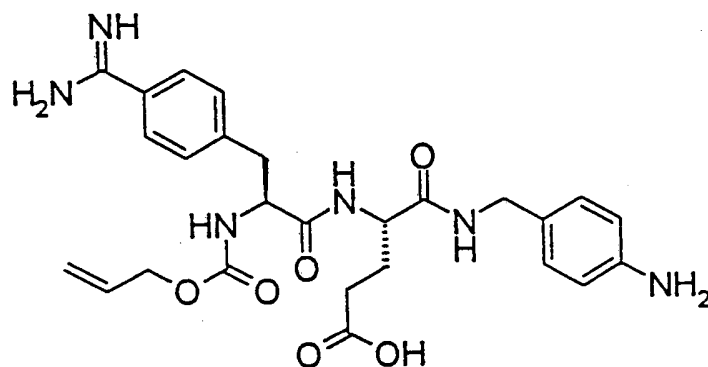
O-((kyan(ethoxykarbonyl)methylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborát

TOTU

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát

HATU

Sloučeniny obecného vzorce I jsou pojmenovány podle pravidel peptidové chemie. Tedy, například název, jako je Alloc-pAph-Glu-(4-aminobenzyl)amid, znamená, že v příslušné sloučenině je L-4-amidinofenylalanylová jednotka vázána prostřednictvím peptidové vazby k L-glutamylové jednotce a že α -aminoskupina L-4-amidinofenylalanylové jednotky nese allyloxykarbonylovou skupinu a že v poloze 1 glutamylové jednotky je místo volné karboxylové skupiny přítomna N-(4-aminobenzyl)karboxamidová skupina, tj. že příslušná sloučenina má následující strukturní vzorec:



Když se v závěrečném kroku syntézy sloučeniny použije kyselina, jako je kyselina trifluoroctová, například, když se trifluoroctová kyselina použije za účelem odstranění terc-butylové skupiny nebo když se sloučenina čistí pomocí chromatografie za použití eluentu, který obsahuje tuto kyselinu, v některých případech, v závislosti na způsobu zpracování, například na detailech procesu sušení za zmrazení, se sloučenina získá částečně nebo úplně ve formě soli s použitou kyselinou, například ve formě soli s kyselinou octovou nebo soli s kyselinou trifluoroctovou.

Příklad 1

Alloc-pAph-Glu-(4-aminobenzyl)amid

a) (S)-2-Allyloxykarbonylamino-3-(4-kyanofenyl)propionová kyselina

Suspenze 50 g (0,221 mol) (S)-2-amino-3-(4-kyanofenyl)propionové kyseliny v 150 ml vody se pomocí 1N roztoku hydroxidu sodného upraví na pH=8. Při teplotě 0 až 5 °C se pomalu přidá 26,6 g (0,221 mol) allylchlorformiátu v 225 ml dioxanu, přičemž se pomocí 1N roztoku hydroxidu sodného udržuje pH na 8. Po dokončení reakce (kontrola pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC)) se směs extrahuje dichlormethanem a vodná vrstva se pomocí kyseliny draselné okyslí na pH = 2. Sraženina se rozpustí v dichlormethanu, suší se nad síranem sodným a odpaří se. Zbytek se rekrystalizuje ze směsi ether/petrolether za získání 31 g (51 %) sloučeniny uvedené v názvu. MS 275,1 (M+1)⁺.

b) hydrochlorid ethylesteru (S)-2-allyloxykarbonylamino-3-(4-karbamidoylfenyl)propionové kyseliny (hydrochlorid Alloc-pAph-OC₂H₅)

Suchý plynný chlorovodík se probublává roztokem 15 g (0,055 mol) (S)-2-allyloxykarbonylamino-3-(4-kyanofenyl)propionové kyseliny v 200 ml ethanolu. Po 5 hodinách se směs nechá přes noc při 0 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se reaguje 12 hodin při teplotě místnosti s 250 ml 3M roztoku amoniaku v ethanolu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje dichlormethanem a krystalizuje se z etheru za získání 17,5 g (90 %) sloučeniny uvedené v názvu. MS 320,3 (M+1)⁺.

c) hydrochlorid (S)-2-allyloxykarbonylamino-3-(4-karbamidoylfenyl)propionové kyseliny (hydrochlorid Alloc-pAph-OH)

17 g (0,048 mol) hydrochloridu ethylesteru (S)-2-allyloxykarbonylamino-3-(4-karbamimidoylfenyl)propionové kyseliny se reaguje s 400 ml polokoncentrované kyseliny chlorovodíkové 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří při teplotě nižší, než 30 °C a zbytek se míchá s etherem. Získá se 15 g (95 %) sloučeniny uvedené v názvu. MS 292,2 (M+1)⁺.

d) hydrochlorid alloc-pAph-Glu(OtBu)-OCH₃

K roztoku 1,3 g (3,97 mmol) hydrochloridu Alloc-pAph-OH a 1,0 g (3,97 mmol) hydrochloridu H-Glu(OtBu)-OCH₃ v 15 ml dimethylformamidu se přidá 1,63 g (4,96 mmol) TOTU a 1,14 g (9,9 mmol) NEM. Po 5 hodinách při teplotě místnosti se roztok nalije do 150 ml solanky a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří se za získání 1,7 g (81 %) sloučeniny uvedené v názvu. MS 491,2 (M+1)⁺.

e) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH

1,7 g (3,17 mmol) hydrochloridu Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OCH₃ v 15 ml tetrahydrofuranu a 50 ml vody se reaguje s 0,16 g (3,8 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Po 3 hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek se suší za zmrazení za získání 1,25 g (82 %) sloučeniny uvedené v názvu. MS 477,5 (M+1)⁺.

f) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-(4-aminobenzyl)amid

K roztoku 56 mg (0,12 mmol) Alloc-pAph-G(u(OtBu)-OH a 13 µl (0,12 mmol) p-aminobenzylaminu v 10 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 39 mg (0,12 mmol) TOTU a 15 µl (0,12 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní za získání 0,15 g sloučeniny uvedené v názvu, která se použije v dalším kroku bez čištění. MS 581,4 (M+1)⁺.

g) Alloc-pAph-Glu-(4-aminobenzyl)amid

150 mg Alloc-pAph-Glu(OtBu)-4-aminobenzylamidu se reaguje s 1 ml 90% TFA. Po 12 hodinách se přidá směs ethylacetát/dichlormethan/methanol a sraženina se filtruje a suší za získání 55 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 525,3 (M+1)⁺.

Příklad 2

Alloc-pAph-Glu-(3-aminobenzyl)amid

K roztoku 30 mg (0,064 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 8 mg (0,064 mmol) 3-aminobenzylaminu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 21 mg (0,064 mmol) TOTU a 8 µl (0,064 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát a sraženina se filtruje a suší se za získání 30 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 525,4 (M+1)⁺.

Příklad 3

Alloc-pAph-Glu-(2-(4-aminofenyl)ethyl)amid

K roztoku 30 mg (0,064 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 8,5 µl (0,064 mmol) 2-(4-aminofenyl)ethylaminu v 4 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 21 mg (0,064 mmol) TOTU a 8 µl (0,064 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát a sraženina se filtruje a suší za získání 30 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 539,4 (M+1)⁺.

Příklad 4

Alloc-pAph-Glu-(2,4-dihydroxybenzyl)amid

K roztoku 30 mg (0,064 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 14 mg (0,064 mmol) 3,4-dihydroxybenzylaminu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 21 mg (0,064 mmol) TOTU a 16 µl (0,128 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát a sraženina se filtruje a suší a získá se 45 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 542,4 (M+1)⁺.

Příklad 5

Alloc-pAph-Glu-(2-aminobenzyl)amid

K roztoku 59 mg (0,124 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 15 mg (0,124 mmol) 2-aminobenzylaminu v 1,5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 41 mg (0,124 mmol) TOTU a 28 mg (0,248 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC za získání 1,5 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 525,4 (M+1)⁺.

Příklad 6

Alloc-pAph-Glu-((RS)-2-amino-9H-fluoren-9-yl)amid

K roztoku 60 mg (0,126 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 34 mg (0,126 mmol) (RS)-2,9-diamino-9H-fluorenu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 42 mg (0,126 mmol) TOTU a 32 µl (0,252 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát a sraženina se filtruje a suší a získá se 50 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 598,7 (M+1)⁺.

Příklad 7

Alloc-pAph-Glu-(3-ethoxykarbonylaminopropyl)amid

a) 3-Ethoxykarbonylaminopropylamin

K roztoku 0,5 g (2,9 mmol) 3-terc-butyloxykarbonylaminopropylaminu v 8 ml of DCM a 0,37 g (2,9 mmol) NEM se přidá roztok 0,32 g (0,29 mmol) ethylchloroformiátu v 2 ml dichlormethanu. Po 24 hodinách při teplotě místnosti se směs promyje vodou a suší se. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se míchá s 5 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 1 hodině se rozpouštědlo odpaří za získání 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu. MS 147,0 (M+1)⁺.

b) Alloc-pAph-Glu-(3-ethoxykarbonylaminopropyl)amid

K roztoku 59 mg (0,124 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 16 mg (0,124 mmol) 3-ethoxykarbonylaminopropylaminu v 1,5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 41 mg (0,124 mmol) TOTU a 28 mg (0,248 mmol) DIEA. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se čistí pomocí HPLC za získání 1,4 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 549,2 (M+1)⁺.

Příklad 8

Alloc-pAph-Glu-((R)-1-(3-aminofenyl)ethyl)amid a Alloc-pAph-Glu-((S)-1-(3-aminofenyl)ethyl)amid

a) hydrochlorid (RS)-3-(1-aminoethyl)fenylaminu

Směs 0,69 g (5,123 mmol) 1-(3-aminofenyl)ethanonu, 0,43 g (6,15 mmol) hydroxylaminu, 0,50 g (6,15 mmol) octanu sodného a 15 ml ethanolu se 8 hodin zahřívá na 80 °C. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se extrahuje mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří za získání oximu (MS 151,2 (M+1)⁺). 0,53 g oximu se rozpustí v ve



100 ml methanolu a hydrogenuje se v Parrově aparatuře při teplotě místnosti. Po 2 dnech se směs filtruje přes křemelinu a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá s etherem nasyceným chlorovodíkem. Rozpouštědlo se odpaří za získání sloučeniny uvedené v názvu. MS 137,1 (M+1)⁺.

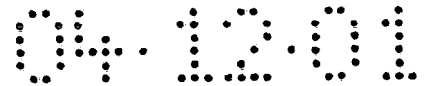
b) Alloc-pAph-Glu-((R)-1-(3-aminofenyl)ethyl)amid a Alloc-pAph-Glu-((S)-1-(3-aminofenyl))ethylamid

K roztoku 59 mg (0,124 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 18 mg (0,125 mmol) (RS)-3-(1-aminoethyl)fenylamin v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 41 mg (0,124 mmol) TOTU a 28 mg (0,248 mmol) DIEA. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC za získání 0,7 mg diastereoizomeru I (MS 539,2 (M+1)⁺) a 0,9 mg diastereoizomeru II (MS 539,2 (M+1)⁺).

Příklad 9

Alloc-pAph-Glu-((R)-1-(4-aminofenyl)butyl)amid a Alloc-pAph-Glu-((S)-1-(4-aminofenyl)butyl)amid

(RS)-4-(1-Aminobutyl)fenylamin se syntetizuje analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladu 8, přičemž se vyjde z odpovídajícího ketonu. K roztoku 60 mg (0,126 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a 24 mg (0,121 mmol) (RS)-4-(1aminobutyl)fenylaminu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 42 mg (0,126 mmol) TOTU a 32 μl (0,252 mmol) NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC za získání 3 mg diastereoizomeru I (MS 567,3 (M+1)⁺) a 3 mg diastereoizomeru II (MS 567,3 (M+1)⁺).

**Příklad 10**

Alloc-pAph-Glu-(3-(3,5-dichlorbenzensulfonylamino)propyl)amid

a) N-(3-Aminopropyl)-3,5-dichlorbenzensulfonamid

1,3-Diaminopropan (6 g, 81,5 mmol) se rozpustí v 45 ml 1,4-dioxanu a při teplotě 15-20°C se pomalu, během 3 hodin, za míchání přidá roztok 3,5-dichlorbenzensulfonylchloridu (2 g, 8,15 mmol) v 5 ml 1,4-dioxanu. Míchání pokračuje při teplotě místnosti. Po 30 hodinách se vznikající sraženina odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se extrahuje mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu za získání 2,0 g surové látky. 750 mg této látky se čistí pomocí HPLC za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou (MS 283,0 (M+H)⁺). 200 mg tohoto produktu se rozpustí v ethylacetátu a reaguje se s 5 ml zředěného roztoku uhličitanu draselného. Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje a odpaří se ve vakuu za získání volného aminu uvedeného v názvu bez kyseliny trifluoroctové.

b) Alloc-pAph-Glu-3-((3,5-dichlorbenzensulfonylamino)propyl)amid

N-(3-Aminopropyl)-3,5-dichlorbenzensulfonamid (7 mg, 23,4 μmol), Alloc-pAphGlu(OtBu)-OH (10 mg, 19,5 μmol) a hydrát HOBt (9 mg, 58,5 μmol) se rozpustí ve 2 ml směsi dimethylformamidu a dichlormethanu 1:3. Potom se přidá 6 μl (39 μmol) DIC. Po 3 hodinách míchání a stání přes víkend při teplotě místnosti se odstraní rozpouštědlo a zbytek se čistí pomocí HPLC za získání 6,5 mg produktu kondenzace. Ten se míchá ve 4 ml směsi kyseliny trifluoroctové a dichlormethanu 1:1 2 hodiny. Po stání přes noc se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Po odpaření rozpouštědla se zbytek čistí po-

mocí HPLC a lyofilizuje se za získání 3,5 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 685,4 (M+H)⁺.

Příklad 11

Alloc-pAph-Glu-(3-((naftalen-2-sulfonylamino)methyl)benzyl)-amid

a) (3-Aminomethylbenzyl)amid naftalen-2-sulfonové kyseliny

α,α' -Diamino-m-xylen (24 g, 176 mmol) se rozpustí v 50 ml 1,4-dioxanu, a při 15 až 20 °C se za míchání, pomalu během 3 hodin přidá naftalen-2-sulfonylchlorid (4 g, 17,6 mmol) rozpuštěný v 50 ml 1,4-dioxanu. Míchání pokračuje při teplotě místnosti. Po stání přes noc se vzniklá sraženina odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se extrahuje mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou a 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Olejová vrstva vznikající mezi organickou a vodnou vrstvou se oddělí a ztuhne při stání. Tato pevná látka se zpracuje ethylacetátem, odsaje se a promyje se ethylacetátem. Zbytek se rozpustí ve vodě a reaguje se s uhlíčanem draselným. Vodný roztok se extrahuje třikrát ethylacetátem a spojené organické fáze se suší nad síranem sodným, filtrují se a odpaří se za získání 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu. MS 327,3 (M+H)⁺.

b) Alloc-pAph-Glu-(3-((naftalen-2-sulfonylamino)methyl)benzyl)amid

(3-Aminomethylbenzyl)amid naftalen-2-sulfonové kyseliny (8 mg, 23,4 μ mol), Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH (10 mg, 19,5 μ M) a hydrát HOBt (9 mg, 58,5 μ mol) se rozpustí ve 2 ml směsi dimethylformamidu a dichlormethanu 1:3. Potom se přidá 6 μ l (39 μ mol) DIC. Po 3 hodinách se reakční směs odpaří a reaguje se tak, jak je popsáno v příkladu 10. Po lyofilizaci se získá 7,6 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 729,4 (M+H)⁺.

Příklad 12

Alloc-pAph-Glu-(4-karbamoylmethylthiazol-2-yl)amid

a) Fmoc-Glu(OtBu)-(4-karbamoylmethylthiazol-2-yl)amid

K roztoku 1,24 g (2,1 mmol) Fmoc-Glu(OtBu)-OPfp v 10 ml dimethylformamidu se během 15 minut přidá roztok 0,33 g (2,1 mmol) 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamidu v 10 ml dimethylformamidu. Po 2 dnech při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se promyje etherem za získání 0,86 g sloučeniny uvedené v názvu. MS 565,4 (M+H)⁺.

b) H-Glu(OtBu)-(4-karbamoylmethylthiazol-2-yl)amid

Roztok 0,86 g (1,52 mmol) Fmoc-Glu(OtBu)-(4-karbamoylmethylthiazol-2-yl)amid v 5 ml směsi dimethylformamidu/piperidin (1:1) se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se filtruje přes křemelinu za získání 0,37 g sloučeniny uvedené v názvu. MS 343,4 (M+H)⁺.

c) Alloc-pAph-Glu-(4-karbamoylmethylthiazol-2-yl)amid

K roztoku 50 mg (0,17 mmol) Alloc-pAph-OH a 39,1 mg TOTU v 10 ml dimethylformamidu se přidá 58,8 mg (0,17 mmol) H-Glu(OtBu)-(4-karbamoylmethylthiazol-2-yl)amidu a 21,8 µl NEM. Po 24 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se extrahuje mezi vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Organická fáze se suší, filtruje a odpaří. Zbytek se míchá 16 hodin s 0,6 ml kyseliny trifluoroctové. Přidá se 50 ml ethylacetátu a 10 ml ligroinu a sraženina se filtruje za získání 59 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 560,4 (M+1)⁺.

Příklad 13

Alloc-pAph-Glu-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)amid

K roztoku 53 mg (0,11 mmol) Alloc-pAph-Glu(OtBu)-OH a -15 mg (0,11 mmol) 4-amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidinu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 37 mg (0,115 mmol) TOTU a 14 µl NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát, isopropanol a methanol a sraženina se filtruje za získání 46 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 541,3 (M+1)⁺.

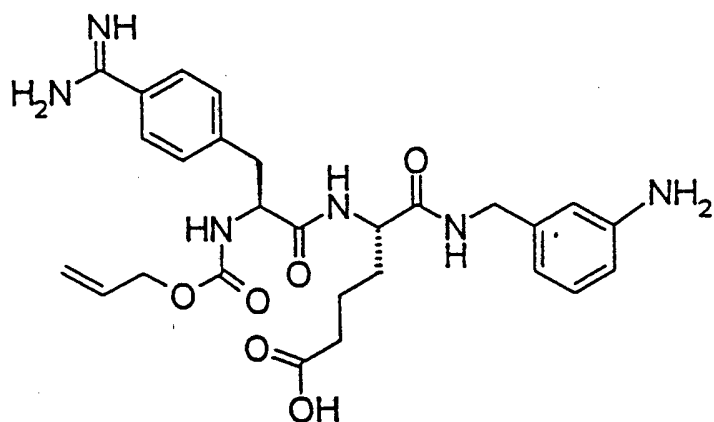
Příklad 14

Alloc-pAph-Asp-(3-aminobenzyl)amid

K roztoku 50 mg (0,153 mmol) Alloc-pAph-OH a 50,3 mg (0,153 mmol) hydrochloridu H-Asp(OtBu)-3-aminobenzylamidu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 50 mg (0,153 mmol) TOTU a 60 µl NEM. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát a olejovitá sraženina se oddělí a suší za zmrazení za získání 82 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 511,3 (M+1)⁺.

Příklad 15

Alloc-pAph-2-Aad-(3-aminobenzyl)amid



K roztoku 100 mg (0,305 mmol) hydrochloridu Alloc-pAph-OH a 139 mg (0,305 mmol) hydrochloridu H-2-Aad(OtBu)-(3-aminobenzyl)amidu v 5 ml dimethylformamidu se při 3 °C přidá 128 mg (0,389 mmol) TOTU a 150 µl NEM. Po 16 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a zbytek se reaguje s 1 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 8 hodinách při teplotě místnosti se přidá ethylacetát a sraženina se filtruje a čistí se pomocí HPLC a po lyofilizaci se získá 43 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 539,2 (M+1)⁺.

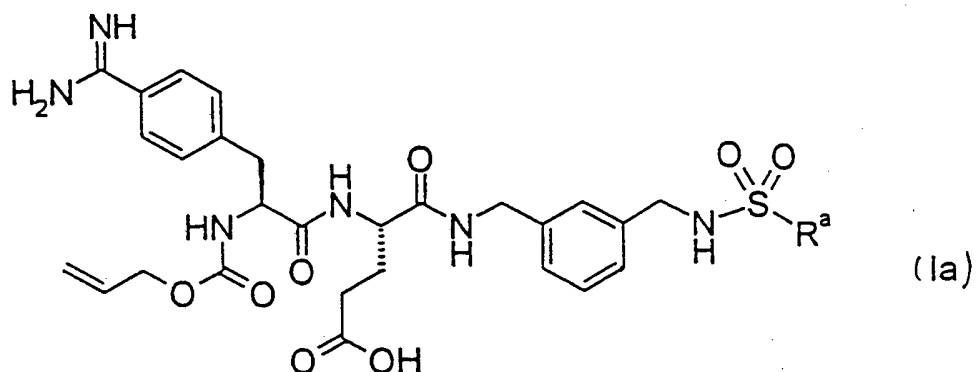
Příklad 16

Alloc-pAph-Glu(OCH₃)-(3-aminobenzyl)amid

50 mg (0,153 mmol) hydrochloridu Alloc-pAph-OH a 75 mg (0,153 mmol) hydrochloridu H-Glu(OCH₃)-(3-aminobenzyl)amidu se reaguje podle postupu popsaného v příkladu 15 za získání 22 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS 539,3 (M+1)⁺.

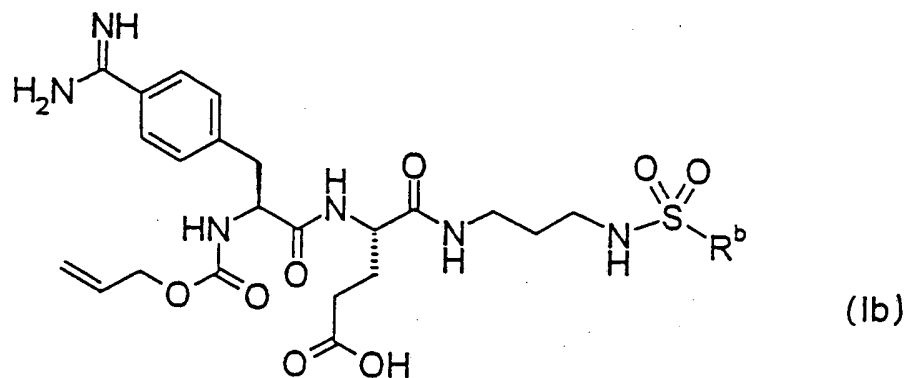
Analogickým způsobem, jako je popsáno ve výše uvedených příkladech, se připraví například následující sloučeniny.

Příklady sloučenin vzorce Ia:



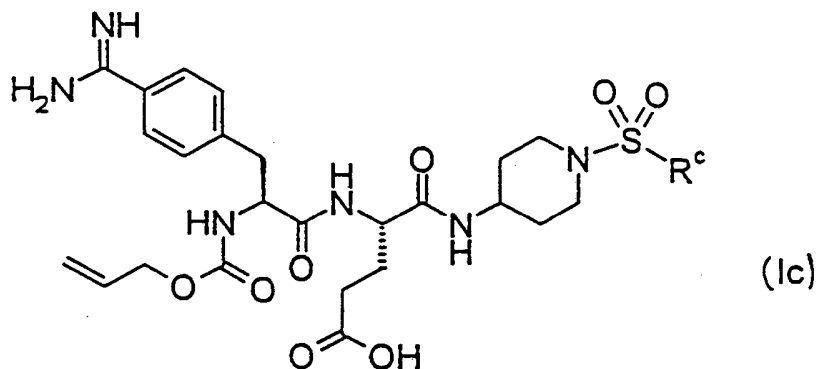
Příklad	R ^a ve vzorci Ia	MS
17	3,5-dichlorfenyl	685,4 (M+1) ⁺
18	1-naftyl	729,4 (M+1) ⁺
19	4-methoxyfenyl	709,2 (M+1) ⁺
20	methyl	617,1 (M+1) ⁺
21	dimethylamino	644,1 (M-1) ⁺
22	2-fenylethenyl	705,2 (M+1) ⁺
23	2-acetylamino-1,3-thiazol-5-yl	685,4 (M+1) ⁺
24	5-chlorthiofen-2-yl	720,1 (M+1) ⁺
25	4-fluorfenyl	697,2 (M+1) ⁺

Příklady sloučenin vzorce Ib:



Příklad	R ^b ve vzorci Ib	MS
26	3-bromfenyl	697,1 (M+1) ⁺
27	4-acetylaminofenyl	730,3 (M+1) ⁺
28	4-methoxyfenyl	647,2 (M+1) ⁺
29	4-fluorfenyl	691,3 (M+1) ⁺

Příklady sloučenin vzorce Ic:



Příklad	R ^c ve vzorci Ic	MS
30	3-bromfenyl	723,3 (M+1) ⁺
31	3-trifluormethylfenyl	711,1 (M+1) ⁺
32	3-chlorfenyl	677,1 M ⁺
33	2,5-dichlorfenyl	711,1 M ⁺
34	5-chlor-3-methoxyfenyl	682,2 (M+1) ⁺

Příklad 35

((S)-2-Allyloxykarbonylamino-3-(4-karbamimidoylfenyl)propionyl)-Glu-(3-(pyridin-3-ylsulfonylamino)fenyl)amid (Alloc-pAph-Glu-(3-(pyridin-3-ylsulfonylamino)fenyl)amid)

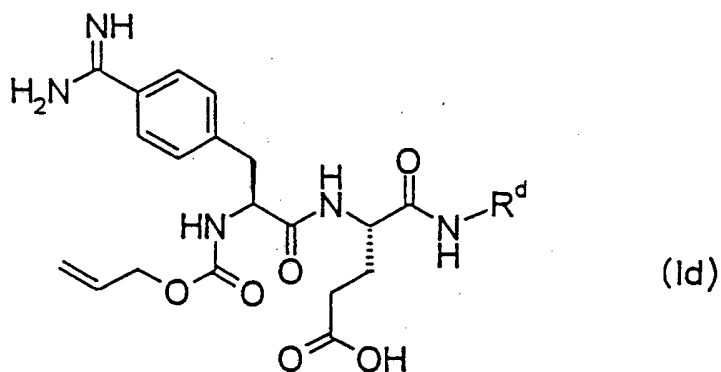
MS 652,4 (M+1)⁺.

Příklad 36

((R)-2-Allyloxykarbonylamino-3-(4-karbamimidoylfenyl)propionyl)-Glu-(3-(pyridin-3-ylsulfonylamino)fenyl)amid (Alloc-D-pAph-Glu-(3-(pyridin-3-ylsulfonylamino)fenyl)amid)

MS 652,4 (M+1)⁺.

Příklady sloučenin vzorce Id:

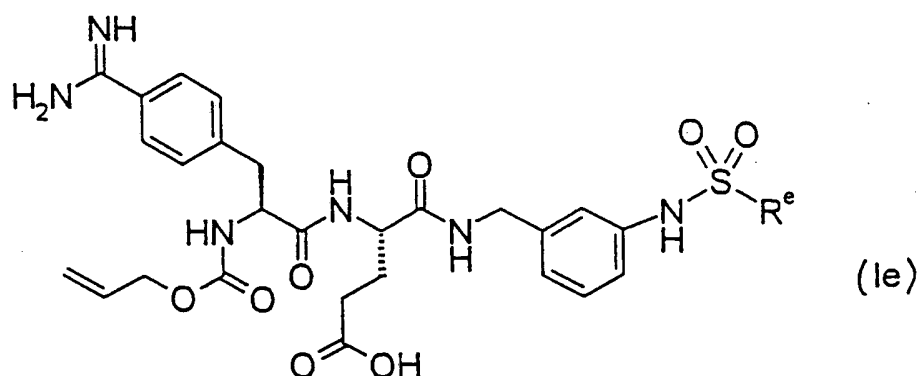


Příklad	R ^d ve vzorci Id	MS
37	3-aminomethylbenzyl	539,2 (M+1) ⁺
38	3-aminopropyl	477,4 (M+1) ⁺

39	3,4-dichlorfenyl (a)	578,2 (M±1) ⁺
40	3-karbamimidoylbenzyl (a)	552,2 (M+1) ⁺
41	1-(1-naftyl)ethyl	574,3 (M+1) ⁺
42	1-(6-aminopyridin-3-yl)methyl	526,3 (M+1) ⁺
43	2,4-dihydroxypyrimidin-5-yl (a)	530,3 (M+1) ⁺
44	1-fenyl-1-(4-pyridyl)methyl	587,4 (M+1) ⁺
45	1-{6-chlor-2-naphthyl}-1-{1-methyl- piperidin-4-yl}-methyl (a)	691,3 (M+1) ⁺
46	1,1-difenylmethyl	586,2 (M+1) ⁺
47	4-kyanobenzyl	535,4 (M+1) ⁺
48	4-dimethylaminobenzyl	553,1 (M+1) ⁺
49	4-aminofenyl	511,4 (M+1) ⁺
50	2-(2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)- ethyl	546,4 (M+1) ⁺
51	4-karbamoylbenzyl	553,4 (M+1) ⁺
52	1-(piperidin-4-yl)methyl	517,5 (M+1) ⁺
53	1-(1-hydroxycyklohexyl)methyl	532,2 (M+1) ⁺
54	2-(pyridin-3-yl)ethyl	525,4 (M+1) ⁺
55	2-karbamoyl-1-methylethyl	505,5 (M+1) ⁺
56	4-guanidinobenzyl	567,5 (M+1) ⁺
57	2-karbamoyl-1-(4-chlorfenyl)ethyl	601,4 (M+1) ⁺
58	1-(1-karbamimidoylpiperidin-4-yl)- methyl (a)	459,6 (M+1) ⁺
59	3-methylbenzyl	524,5 (M+1) ⁺
60	3-ureidobenzyl	568,5 (M+1) ⁺
61	(R)-1-(3-nitrofenyl)propyl	583,2 (M+1) ⁺
62	(S)-1-(3-nitrofenyl)propyl	583,2 (M+1) ⁺
63	6-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl	596,3 (M+1) ⁺
64	4-amino-9H-fluoren-9-yl	599,2 (M+1) ⁺
65	3-acetylaminopropyl	519,2 (M+1) ⁺
66	2-(4-aminofenyl)-1-(4-methylsulfonyl- fenyl)ethyl	693,3 (M+1) ⁺

(a) izolována jako hydrochlorid

Příklady sloučenin vzorce Ie:



Příklad	R ^e ve vzorci Ie	MS
67	3-bromfenyl	745,1 (M+1) ⁺
68	3-chlorfenyl	699,3 (M+1) ⁺
69	4-methoxyfenyl	695,3 (M+1) ⁺

Příklad 70

((S)-2-(3-Brombensulfonfylamino)-3-(4-karbamimidoylfenyl)-propionyl)-Glu-(3-aminobenzyl)amid

MS 659,1 (M+1)⁺

Příklad 71

((S)-2-(3-Chlorbenzoylamino)-3-(4-karbamimidoylfenyl)propionyl)-Glu-(3-aminobenzyl)amid

MS 579,2 (M+1)⁺

Farmakologické testování

Schopnost sloučenin obecného vzorce I' inhibovat faktor VIIa nebo jiné enzymy, jako je faktor Xa, trombin, plasmin nebo trypsin se může testovat určením koncentrace sloučeniny vzorce I, která inhibuje aktivitu enzymu o 50 %, tj. pomocí hodnoty IC₅₀, která souvisí s inhibiční konstantou K_i. Pro chromogenní testy se použijí purifikované enzymy. Koncentrace inhibitoru,

kteřá způsobuje 50% snížení rychlosti hydrolýzy substrátu se určí pomocí lineární regrese po vynesení relativní rychlosti hydrolýzy (v porovnání s neinhibovanou kontrolou) proti log koncentraci sloučeniny vzorce I. Pro výpočet inhibiční konstanty K_i se hodnoty IC_{50} korigují na kompetici se substrátem za použití vzorce $K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{koncentrace substrátu}/K_m)\}$, kde K_m je konstanta Michaelis-Mentenové (Chen a Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; které jsou zde uvedeny jako odkazy).

a) *Test faktoru VIIa*

Inhibiční aktivita (vyjádřená jako inhibiční konstanta K_i (FVIIa)) sloučenin vzorce I vůči aktivitě faktor VIIa/tkáňový faktor se určí za použití chromogenního testu, který je popsán v J. A. Ostrem a kol., *Biochemistry* 37 (1998) 1053-1059, což zde uvádíme jako odkaz. Kinetické testy se provádí při 25 °C na mikrotitračních destičkách s poloviční plochou (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) za použití kinetického zařízení pro odečítání destiček (Molecular Devices Spectramax 250). Typický test zahrnuje 25 μ l humánního faktoru VIIa a TF (5 nM a 10 nM, odpovídající konečné koncentrace) kombinovaného s 40 μ l roztoků inhibitoru v 10% DMSO/TBS-PEG pufru (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0,05 PEG 8000, pH 8,15). Po 15 minutách preinkubační periody se test zahájí přidáním 35 μ l chromogenního substrátu S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilid, Pharmacia Hepar Inc., 500 μ M konečná koncentrace).

Získají se následující výsledky testu (inhibiční konstanty K_i (FVIIa)):

Příklad	K_i (FVIIa)	Příklad	K_i (FVIIa)
Sloučenina	(μ M)	Sloučenina	(μ M)
Příklad 1	0,4	Příklad 2	0,2

Příklad 3	0,8	Příklad 4	0,7
Příklad 5	0,6	Příklad 6	0,4
Příklad 7	0,8	Příklad 10	0,68
Příklad 11	0,8	Příklad 12	44,1
Příklad 13	1,9	Příklad 14	3,4
Příklad 15	75,7	Příklad 17	6,49
Příklad 18	1,8	Příklad 19	0,68
Příklad 20	2,03	Příklad 21	0,62
Příklad 22	1,46	Příklad 23	1,38
Příklad 24	0,89	Příklad 25	1,88
Příklad 26	0,30	Příklad 27	0,73
Příklad 28	0,28	Příklad 29	0,59
Příklad 30	0,43	Příklad 31	0,64
Příklad 32	0,56	Příklad 33	0,67
Příklad 34	1,05	Příklad 37	3,7
Příklad 38	3,82		

Následující testy mohou sloužit pro zjištění inhibice vybraných jiných koagulačních enzymů a jiných serinových proteáz sloučeninami vzorce I a tedy pro určení jejich specifičnosti.

b) Test aktivity faktoru Xa

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr (50 mM Tris-Cl, pH 7,8, 200 mM NaCl, 0,05 % (hmotnost/objem) PEG-8000, 0,02 % (hmotnost/objem) NaN₃). Hodnota IC₅₀ se stanoví spojením 25 µl lidského faktoru Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, IN) v TBS-PEG ve vhodných mikrotitračních deskách o poloviční ploše Costar; 40 µl 10% roztoku (objemově) DMSO v TBS-PEG (kontrolní vzorek bez inhibitoru) nebo různých koncentrací testované sloučeniny zředěné v 10% roztoku (objemově) DMSO v TBS-PEG; a substrátu S-2765 (N(α)-benzyloxykarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin Ohio) v TBS-PEG.



Test se provede preinkubací sloučeniny vzorce I s enzymem po dobu 10 minut. Pak se test zahájí přidáním substrátu za získání finálního objemu 100 μ l. Počáteční rychlost hydrolýzy chromogenního substrátu se měří změnou absorbance při 405 nm za použití kinetické čtečky destiček Bio-tek Instruments (Ceres UV900HDi) při 25 °C během lineární části časového průběhu (obvykle 1,5 min po přidání substrátu). Koncentrace enzymu je 0,5 nM a koncentrace substrátu je 140 μ M.

c) *Trombinový test*

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr. Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je S-2366 (L-PyroGlu-L-Pro-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi) a enzymem je lidský trombin (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend IN). Koncentrace enzymu je 175 nM.

d) *Plasminový test*

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr. Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je S-2251 (D-Val-L-Leu-L-Lys-p-nitroanilid; Kabi) a enzymem je lidský plasmin (Kabi). Koncentrace enzymu je 5 nM a koncentrace substrátu je 300 nM.

e) *Trypsinový test*

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr obsahující 10 mM chloridu vápenatého. Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je BAPNA (benzoyl-L-Arg-p-nitroanilid; Sigma Chemical Co.; St. Louis MO) a enzymem je hovězí pankreatický trypsin (Typ XIII, ošetřený TPCK; Sigma). Koncentrace enzymu je 50 nM a koncentrace substrátu je 300 nM.



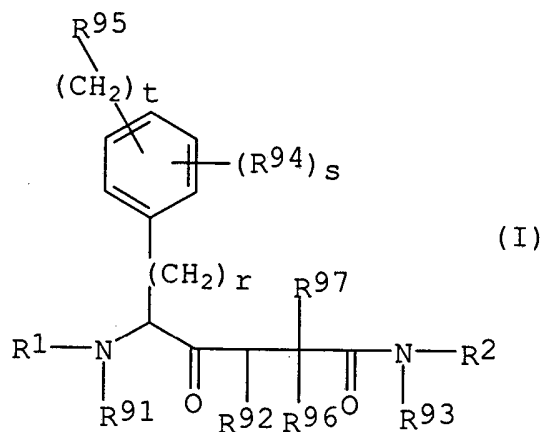
Arteriovenózní šant (shunt) model trombózy u krys

Antitrombotická účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu se může testovat za použití mimotělného arteriovenózního (AV) šantu u krys. Oběh AV šantem sestává z 20cm trubičky z polyethylenu (PE) 60 vložené do pravé krkavice, 6cm PE 160 trubičky obsahující mercerizované bavlněné vlákno o délce 6,5 cm (5 cm vystaveno toku krve) a druhé trubičky PE 60 (20 cm) uzavírající oběh do levé krční žíly. Celý oběh se před vložením naplní normálním salinem.

Testovaná sloučenina se podává prostřednictvím kontinuální infuze do ocasní žíly za použití stříkačky s pumpou a motýlového katetru. Sloučenina se podává 30 minut, potom se otevře šant a krev se nechá téci 15 minut (celkem 45 minut infuze). Na konci 15minutové periody se šant zasvorkuje a vlákno se opatrně vyjme a zváží se na analytických vahách. Procentuální inhibice vzniku trombu se vypočte za použití hmotnosti trombu získané u kontrolních krys, kterým se podává infuze salinu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I,



kde

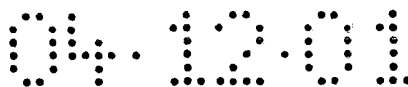
r je 0, 1, 2 nebo 3;

s je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t je 0, 1 nebo 2;

R^1 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R^{11} -CO- a R^{12} -SO₂-;

R^{11} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny



tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{12} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a di(arylalkyl)aminoskupina obsahující v každé arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^2 je atom vodíku, skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, skupina $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$, skupina $R^{23}(R^{24})N-(CH_2)_m-D-(CH_2)_n-$ nebo skupina $R^{25}(R^{26})N-CO-(CH_2)_p-D-(CH_2)_q-$, kde D je dvou vazná skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, dvou vazná arylenová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo dvou vazná skupina odvozená od aromatické skupiny Het obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, ze kterých 1, 2, 3 nebo 4 jsou stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a čísla k, m, n, p a q, která jsou na sobě nezávislá a mohou být stejná nebo různá, jsou 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, s podmínkou, že v případě, kdy D je skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, nemůže být součet $m+n$ 0 a součet $p+q$ nemůže být 0;

R^{21} a R^{22} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v arylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny

jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{40} , alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, aminokarbonylová skupina a aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku,

nebo R^{21} a R^{22} společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří nasycený nebo nenasycený tříčlenný až osmičlenný karbocyklický kruh, který může být kondenzovaný k jednomu nebo dvěma kruhovým systémům, kterými jsou heteroaromatické kruhy obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, ze kterých 1, 2 nebo 3 jsou stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a/nebo karbocyklické aromatické kruhy obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, kde vznikající skupina $R^{21}(R^{22})CH-$ je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{40} , alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, aminokarbonylová skupina a aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

R^{23} je atom vodíku, skupina $R^{27}-SO_2-$ nebo skupina $R^{28}-CO-$;

R^{24} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylová skupina obsahující

v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{25} a R^{26} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{27} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-, Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylaminoskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylaminoskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{28} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{27} , alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;



R^{31} a R^{32} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde všechny tyto skupiny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{40} ;

R^{40} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkyloxyskupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, acetylaminoskupina, aminoskupina, amidinoskupina, guanidinoskupina, oxoskupina, nitroskupina a kyanoskupina, kde skupiny R^{40} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{91} , R^{92} a R^{93} , které jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé, jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het- a Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{94} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, aminoskupina, nitroskupina, atom halogenu, tri-

fluormethylová skupina, hydroxylová skupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde skupiny R^{94} jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{95} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří amidinoskupina, guanidinoskupina, (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)oxykarbonylguanidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxyamidinoskupina;

R^{96} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, R^{98} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, R^{98} -arylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, R^{98} -arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina R^{98} -Het- a R^{98} -Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{97} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří R^{99} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, R^{99} -arylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, R^{99} -arylalkylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina R^{99} -Het- a R^{99} -Het-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{98} a R^{99} , které jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé, jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina, alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, tetrazolylová skupina, skupina $-P(O)-(OH)_2$, skupina $-S(O)_2OH$ a skupina $-S(O)_2NH_2$;

Het je nasycený, částečně nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo bicyklický heterocyklický kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů v kruhu, ze kterých 1, 2, 3 nebo 4 jsou stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a její fyziologicky přijatelné soli.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^{11} je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru, a její fyziologicky přijatelné soli.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároků 1 a/nebo 2, kde r je 0 nebo 1, t je 0 nebo 1, s je 0, 1 nebo 2 a R^{95} je amidinoskupina, (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyamidinoskupina, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru, a její fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, kde R^{96} je atom vodíku, R^{97} je R^{99} -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a R^{99} je hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkyloxykarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylová skupina nebo alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru, a její fyziologicky přijatelné soli.



5. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, kde R^2 je skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, skupina $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$ nebo skupina $R^{23}(R^{24})N-(CH_2)_m-D-(CH_2)_n-$, a D je dvou vazná skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, dvou vazná fenylenová skupina nebo dvou vazná skupina odvozená od aromatické monocyklické skupiny Het, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru, a její fyziologicky přijatelné soli.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, kde

r je 1;

s je 0 nebo 1;

t je 0;

R^1 je allyloxykarbonylová skupina;

R^2 je skupina $R^{21}(R^{22})CH-$, skupina $R^{23}-Het-(CH_2)_k-$ nebo skupina $R^{23}(R^{24})N-(CH_2)_m-D-(CH_2)_n-$;

D je dvou vazná skupina $-C(R^{31})(R^{32})-$, dvou vazná fenylenová skupina nebo dvou vazná skupina odvozená od aromatické monocyklické skupiny Het;

R^{94} je atom halogenu;

R^{95} je amidinoskupina nebo (alkyl)oxykarbonylamidinoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a je vázána v poloze 4- fenylvého kruhu ve vzorci I;

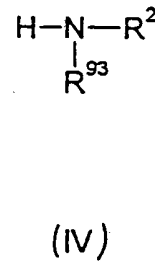
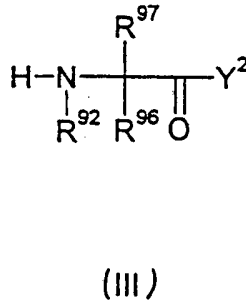
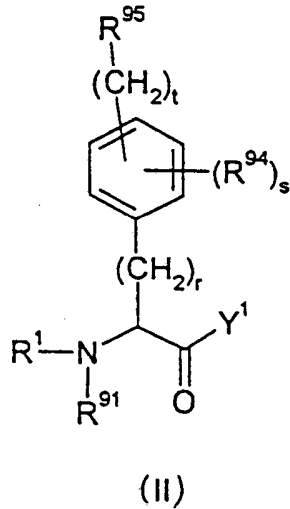
R^{91} , R^{92} , R^{93} a R^{96} jsou atomy vodíku;

R^{97} je skupina $R^{99}-CH_2-CH_2-$;

R^{99} je hydroxykarbonylová skupina nebo (alkyl)oxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru, a její fyziologicky přijatelné soli.

7. Způsob přípravy sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že zahrnuje kondenzaci sloučenin vzorce II, III a IV



kde skupiny R^1 , R^2 , R^{91} , R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} , R^{96} , R^{97} a r , s a t jsou definovány stejně, jako v nárocích 1 až 6 nebo jsou funkční skupiny přítomny ve formě prekurzorních skupin nebo v chráněné formě a Y^1 a Y^2 jsou hydroxylová skupina nebo nukleofilně substituovatelná odstupující skupina.

8. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jednu sloučeninu vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro použití jako inhibitor faktoru VIIa.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro inhibici nebo snížení srážlivosti krve nebo zánětlivé odezvy nebo pro použití při léčení nebo profylaxi kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických onemocnění nebo restenózy.