



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20140787 T1

HR P20140787 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA  
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 273/01** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.11.2014.

(21) Broj predmeta: P20140787T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 20.08.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2009003650  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.05.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09757185.5  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.05.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009146802  
Datum međunarodne objave: 10.12.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2300462 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 30.03.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2300462 B1  
Datum objave europskog patenta: 21.05.2014.

(31) Broj prve prijave: 08290520

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.06.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

**SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR**

**Christopher Kallus, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926  
Frankfurt am Main, DE**

**Mark Broenstrup, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926  
Frankfurt am Main, DE**

**Andreas Evers, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt  
am Main, DE**

**Anja Globisch, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt  
am Main, DE**

**Herman Schreuder, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926  
Frankfurt am Main, DE**

**Michael Wagner, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am  
Main, DE**

(74) Zastupnik:

**Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR**

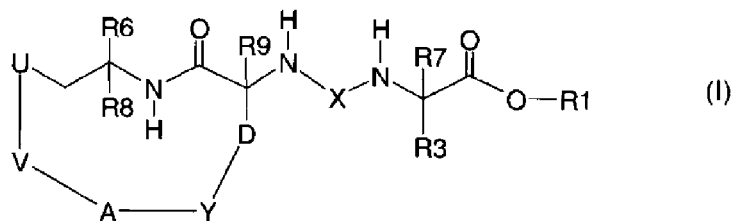
(54) Naziv izuma:

**MAKROCIKLIČKI DERIVATI UREE I SULFAMIDA KAO INHIBITORI TAFIa**

HR P20140787 T1

## PATENTNI ZAHTRAJEVI

## 1. Spoj formule I



i/ili stereoisomerni oblik spoja formule I i/ili smjese tih oblika u bilo kojem omjeru, i/ili fiziološki prihvatljiva sol spoja formule I, **naznačen time** što

X je -C(O)- ili -SO<sub>2</sub>-,

U je atom kisika, atom sumpora, NH, -C(O)-NH- ili -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilen-,

A je atom kisika, atom sumpora, NH, -C(O)-NH- -NH-C(O)-, -NR<sub>2</sub>- ili -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilen-,

V je

- 1) -(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-alkilen-, gdje alkilen nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri -OH, NH<sub>2</sub> ili halogena,
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkilen-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cikloalkil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkilen-, gdje je cikloalkil međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R<sub>15</sub>, ili
- 3) -(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-alkenilen-,

D je -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkilen-,

Y je

- 1) kovalentna veza,
- 2) -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cikloalkil, gdje je cikloalkil međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R<sub>15</sub>,
- 3) -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aril, gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R<sub>15</sub>, ili
- 4) Het, gdje Het znači 4- do 15-eročlani heterociklički prstenasti sustav s 4 do 15 atoma u prstenu koji se nalaze u jednom, dva ili tri međusobno povezana prstenasta sustava, te koji sadrži, ovisno o veličini prstena, jedan, dva, tri ili četiri ista ili različita heteroatoma iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor, i

gdje Het nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkila, halogena, -NH<sub>2</sub>-, -CF<sub>3</sub> ili -O-CF<sub>3</sub>,

R<sub>1</sub> je

- 1) atom vodika,
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkil,
- 3) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkil-OH,
- 4) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cikloalkil,
- 5) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkil-O-C(O)-O-R<sub>2</sub>,
- 6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aril, gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R<sub>15</sub>, a r je cijeli broj nula, 1, 2 ili 3, ili
- 7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Het, gdje Het znači 4- do 15-eročlani heterociklički prstenasti sustav s 4 do 15 atoma u prstenu koji se nalaze u jednom, dva ili tri međusobno povezana prstenasta sustava, te koji sadrži, ovisno o veličini prstena, jedan, dva, tri ili četiri ista ili različita heteroatoma iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor, gdje Het nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R<sub>15</sub>, a s je cijeli broj nula, 1, 2 ili 3,

R<sub>2</sub> je

- 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkil,
- 2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aril, gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R<sub>15</sub>, a r je cijeli broj nula, 1, 2 ili 3, ili
- 3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cikloalkil,

R<sub>3</sub> je

- 1) -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkilen-NH<sub>2</sub>, gdje alkilen nije supstituiran ili je supstituiran s jednim, dva, tri ili četiri halogena,
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilen-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilen-NH<sub>2</sub>,
- 3) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilen-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilen-NH<sub>2</sub>,

- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-Het, gdje je Het definiran kao gore i supstituiran je s  $-NH_2$  i s jednim, dva ili tri R15,
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_8)$ -cikloalkil- $NH_2$  ili
- 6)  $-(C_0-C_6)$ -alkilen-prstenasti amin,

R6 je

- 1) atom vodika,
- 2)  $-(C_1-C_6)$ -alkil, gdje alkil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R16,
- 3)  $-O-(C_1-C_6)$ -alkil, gdje alkil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R16,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-Het, gdje je Het definiran kao gore, te gdje alkilen i Het nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16,
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-aril, gdje alkilen i aril nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16, ili
- 6)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_8)$ -cikloalkil, gdje alkilen i cikloalkil nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16,

R7 je atom vodika, halogen ili  $-(C_1-C_6)$ -alkil,

R8 je atom vodika, halogen ili  $-(C_1-C_6)$ -alkil,

R9 je atom vodika, halogen ili  $-(C_1-C_6)$ -alkil,

R15 je atom vodika,  $-(C_1-C_4)$ -alkil,  $-O-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$  ili halogen, i

R16 je  $-O-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$  ili halogen.

2. Spoj formule I u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što

X je  $-C(O)-$  ili  $-SO_2-$ ,

U je atom kisika, atom sumpora,  $NH$ ,  $-C(O)-NH-$  ili  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-,

A je atom kisika, atom sumpora,  $NH$ ,  $-C(O)-NH-$  ili  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-,

V je

- 1)  $-(C_2-C_9)$ -alkilen- ili
- 2)  $-(C_3-C_9)$ -alkenilen-,

D je  $-(C_1-C_2)$ -alkilen-,

Y je

- 1) kovalentna veza,
- 2)  $-(C_3-C_{12})$ -cikloalkil, gdje je cikloalkil međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15,
- 3)  $-(C_6-C_{14})$ -aril, gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15, ili
- 4) Het, gdje Het znači 4- do 15-eročlani heterociklički prstenasti sustav s 4 do 15 atoma u prstenu, koji se nalaze u jednom, dva ili tri međusobno povezana prstenasta sustava, te koji sadrži, ovisno o veličini prstena, jedan, dva, tri ili četiri ista ili različita heteroatoma iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor, i

gdje Het nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri  $-(C_1-C_6)$ -alkila, halogena,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  ili  $-O-CF_3$ ,

R1 je

- 1) atom vodika,
- 2)  $-(C_1-C_6)$ -alkil,
- 3)  $-(C_1-C_6)$ -alkil- $OH$ ,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkil- $(C_3-C_6)$ -cikloalkil,
- 5)  $-(C_1-C_{10})$ -alkil- $O-C(O)-O-R_2$ ,
- 6)  $-(CH_2)_r-(C_6-C_{14})$ -aril, gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15, a r je cijeli broj nula, 1, 2 ili 3, ili
- 7)  $-(CH_2)_s$ -Het, gdje Het znači 4- do 15-eročlani heterociklički prstenasti sustav s 4 do 15 atoma u prstenu koji se nalaze u jednom, dva ili tri međusobno povezana prstenasta sustava, te koji sadrži, ovisno o veličini prstena, jedan, dva, tri ili četiri ista ili različita heteroatoma iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor, gdje Het nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15, a s je cijeli broj nula, 1, 2 ili 3,

R2 je

- 1)  $-(C_1-C_6)$ -alkil,
- 2)  $-(CH_2)_r-(C_6-C_{14})$ -aril, gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15, a r je cijeli broj nula, 1, 2 ili 3, ili
- 3)  $-(C_0-C_4)$ -alkil- $(C_3-C_6)$ -cikloalkil,

R3 je

- 1)  $-(C_2-C_6)$ -alkilen- $NH_2$ , gdje alkilen nije supstituiran ili je supstituiran s jednim, dva, tri ili četiri halogena,

- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkilen- $O-(C_1-C_4)$ -alkilen- $NH_2$ ,
- 3)  $-(C_1-C_4)$ -alkilen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkilen- $NH_2$ ,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-Het, gdje je Het definiran kao gore i supstituiran je s  $-NH_2$  i s jednim, dva ili tri R15,
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_8)$ -cikloalkil- $NH_2$  ili
- 6)  $-(C_0-C_6)$ -alkilen-prstenasti amin,

R6 je

- 1) atom vodika,
- 2)  $-(C_1-C_6)$ -alkil, gdje alkil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R16,
- 3)  $-O-(C_1-C_6)$ -alkil, gdje alkil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R16,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-Het, gdje je Het definiran kao gore, te gdje alkilen i Het nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16,
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-aril, gdje alkilen i aril nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16, ili
- 6)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_8)$ -cikloalkil, gdje alkilen i cikloalkil nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16,

R7 je atom vodika, halogen ili  $-(C_1-C_6)$ -alkil,

R8 je atom vodika, halogen ili  $-(C_1-C_6)$ -alkil,

R9 je atom vodika, halogen ili  $-(C_1-C_6)$ -alkil,

R15 je atom vodika,  $-(C_1-C_4)$ -alkil,  $-O-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$  ili halogen, i

R16 je  $-O-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$  ili halogen.

3. Spoj formule I u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što

X je  $-C(O)-$  ili  $-SO_2-$ ,

U je atom kisika, atom sumpora,  $NH$ ,  $-C(O)-NH-$  ili  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-,

A je atom kisika ili  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-,

V je  $-(C_2-C_8)$ -alkilen- ili  $-(C_3-C_6)$ -alkenilen-,

D je  $-(C_1-C_2)$ -alkilen-,

Y je

- 1) kovalentna veza,
- 2)  $-(C_3-C_6)$ -cikloalkil, gdje je cikloalkil međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15,
- 3)  $-(C_6-C_{14})$ -aril, gdje aril se bira iz skupine koju čine fenil, naftil, antril ili fluorenil, te gdje aril nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15, ili
- 4) Het, gdje se Het bira iz skupine koju čine akridinil, azepinil, azetidil, aziridinil, benzimidazalinil, benzimidazolil, benzo[1,3]dioksolil, benzofuranil, benzotiofuranil, benzotiofenil, benzoksazolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzotetrazolil, benzizoksazolil, benzizotiazolil, karbazolil, 4aH-karbazolil, karbolinil, kinazolinil, kinolinil, 4H-kinolizinil, kinoksalinil, kinuklidinil, kromanil, kromenil, cinolinil, dekahidrokinolinil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, dioksolil, dioksanil, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil, furanil, furazanil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, 1H-indazolil, indolinil, indolizinil, indolil, 3H-indolil, izobenzofuranil, izokromanil, izoindazolil, izoindolinil, izoindolil, izokinolinil (benzimidazolil), izotiazolidinil, 2-izotiazolinil, izotiazolil, izoksazolil, izoksazolidinil, 2-izoksazolinil, morfolinil, naftiridinil, oktahidroizokinolinil, oksadiazolil, 1,2,3-oksadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, 1,2,5-oksadiazolil, 1,3,4-oksadiazolil, oksazolidinil, oksazolil, oksazolidinil, oksotiolanil, pirimidinil, fenantridinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoksatiinil, fenoksazinil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, pteridinil, purinil, piranil, pirazinil, piroazolidinil, pirazolinil, pirazolil, piridazinil, piridooksazolil, piridoimidazolil, piridotiazolil, piridotiofenil, piridinil, piridil, pirimidinil, pirolidinil, pirolinil, 2H-pirolil, pirolil, tetrahidrofuranil, tetrahidroizokinolinil, tetrahidrokinolinil, tetrahidropiridinil, 6H-1,2,5-tiadazinil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, tiantrenil, tiazolil, tienil, tienoimidazolil, tienooksazolil, tienopiridin, tienotiazolil, tiomorfolinil, tiofenil, triazinil, 1,2,3-triazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,5-triazolil, 1,3,4-triazolil i ksantenil, gdje Het nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri  $-(C_1-C_3)$ -alkila, halogena,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  ili  $-O-CF_3$ ,

R1 je

- 1) atom vodika ili
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkil,

R3 je

- 1)  $-(C_2-C_6)$ -alkilen- $NH_2$ , gdje alkilen nije supstituiran ili je supstituiran s jednim, dva, tri ili četiri halogena,
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkilen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkilen- $NH_2$  ili
- 3)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-Het, gdje je Het definiran kao gore i supstituiran je s  $-NH_2$  i s jednim, dva ili tri R15,

R6 je

- 1) atom vodika,
- 2)  $-(C_1-C_6)$ -alkil, gdje alkil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R16,
- 3)  $-O-(C_1-C_6)$ -alkil, gdje alkil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R16,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-Het, gdje je Het definiran kao gore, te gdje alkilen i Het nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16,
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-aril, gdje alkilen i aril nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16, ili
- 6)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_6)$ -cikloalkil, gdje alkilen i cikloalkil nisu supstituirani ili su međusobno neovisno supstituirani s jednim dva ili tri R16,

R7 je atom vodika, F ili  $-(C_1-C_4)$ -alkil,

R8 je atom vodika, F ili  $-(C_1-C_4)$ -alkil,

R9 je atom vodika, F ili  $-(C_1-C_4)$ -alkil,

R15 je atom vodika,  $-(C_1-C_4)$ -alkil,  $-O-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$  ili halogen, i

R16 je  $-O-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$  ili F.

4. Spoj formule I u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što

X je  $-C(O)-$ ,

U je atom kisika,

A je atom kisika ili  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-,

V je

- 1)  $-(C_2-C_8)$ -alkilen-, gdje alkilen nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim ili dva  $-OH$ , F ili Cl,
- 2)  $-(C_1-C_2)$ -alkilen-ciklopropil- $-(C_1-C_2)$ -alkilen-, gdje ciklopropil je supstituiran s jednim ili dva F, ili
- 3)  $-(C_3-C_6)$ -alkenilen-,

D je  $-(C_1-C_2)$ -alkilen-,

Y je

- 1) kovalentna veza ili
- 2) fenil, gdje fenil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15,

R1 je

- 1) atom vodika ili
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkil,

R3 je

- 1)  $-(C_2-C_6)$ -alkilen- $NH_2$ ,
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkilen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkilen- $NH_2$  ili
- 3)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-piridil, gdje je piridil supstituiran s  $-NH_2$  i s jednim, dva ili tri R15,

R6 je

- 1) atom vodika,
- 2)  $-(C_1-C_6)$ -alkil,
- 3)  $-CF_3$ ,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-fenil ili
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_6)$ -cikloalkil,

svaki od R7, R8 i R9 je atom vodika, i

R15 je atom vodika,  $-(C_1-C_4)$ -alkil,  $-CF_3$  ili halogen.

5. Spoj formule I u skladu s patentnim zahtjevima 1 do 4, **naznačen time** što

X je  $-C(O)-$ ,

U je atom kisika,

A je atom kisika ili  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-,

V je  $-(C_2-C_8)$ -alkilen- ili  $-(C_3-C_6)$ -alkenilen-,

D je  $-(C_1-C_2)$ -alkilen-,

Y je

- 1) kovalentna veza ili
- 2) fenil, gdje fenil nije supstituiran ili je međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15,

R1 je

- 1) atom vodika ili
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkil,

R3 je

- 1)  $-(C_2-C_6)$ -alkilen- $NH_2$ ,
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -alkilen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkilen- $NH_2$  ili
- 3)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-piridil, gdje je piridil supstituiran s  $-NH_2$  i s jednim, dva ili tri R15,

R6 je

- 1) atom vodika,
- 2)  $-(C_1-C_6)$ -alkil,
- 3)  $-CF_3$ ,
- 4)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen-fenil ili
- 5)  $-(C_0-C_4)$ -alkilen- $(C_3-C_6)$ -cikloalkil,

svaki od R7, R8 i R9 je atom vodika, i

R15 je atom vodika,  $-(C_1-C_4)$ -alkil,  $-CF_3$  ili halogen.

6. Spoj formule I u skladu s jednim ili više patentnih zahtjeva od 1 do 5, **naznačen time** što je spoj formule I:

(S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((R)-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((R)-9,9-dimetil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-11-okso-9-fenil-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-benzil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-cikloheksil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-etil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-*tert*-butil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-izopropil-15-okso-2,11-dioksa-14-azabicyklo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-izopropil-5-okso-1-oksa-4-azacyklotetradec-6-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (R)-3-(2-aminoethanesulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionska kiselina,  
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-[(9S,12R)-9-((S)-*sec*-butil)-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,  
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-izopropil-5-okso-1-oksa-4-azacyklotetradec-6-il)ureido]propionska kiselina,  
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-okso-1-oksa-4-azacyklotetradec-6-il)ureido]propionska kiselina,  
 etil-(S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-izopropil-5-okso-1-oksa-4-azacyklotetradec-6-il)ureido]propionat,  
 etil-(S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-okso-1-oksa-4-azacyklotetradec-6-il)ureido]propionat,  
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-ciklopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionska kiselina,  
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-6-metilheptanska kiselina,  
 etil-(S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionat,  
 (S)-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-3-piperidin-3-ilpropionska kiselina,  
 (S)-3-[6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionska kiselina,  
 (S)-2-[3-((9S,12R)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-3-piperidin-3-ilpropionska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8*S*,11*R*)-8-izopropil-10-okso-6-oksa-1,9,14-triazabicyklo[11.2.1]heksadeka-13(16),14-dien-11-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3*R*,6*S*)-6-izopropil-4-okso-8-oksa-5-azabicyklo[11.2.2]heptadeka-1(16),13(17),14-trien-3-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9*S*,12*R*)-16-fluoro-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3*S*,6*R*)-3-izopropil-5-okso-1,8-dioksa-4-azacyklododec-6-il)ureido]propionska kiselina,

metil-(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3*S*,6*R*)-3-izopropil-5-okso-1,8-dioksa-4-azacyklododec-6-il)ureido]propionat,

(*S*)-6-amino-2-[3-((3*S*,6*R*)-3-izopropil-5-okso-1,8-dioksa-4-azacyklododec-6-il)ureido]heksanska kiselina,

(*S*)-6-amino-2-[3-((9*S*,12*S*)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadec-12-il)ureido]heksanska kiselina,

(*S*)-6-amino-2-((8*S*,11*R*)-8-izopropil-3,10-diokso-6-oksa-2,9-diazabicyklo[11.2.2]heptadeka-1(16),13(17),14-trien-11-ilamino)heksanska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8*S*,11*R*)-8-metil-3,10-diokso-6-oksa-2,9-diazabicyklo[11.2.2]heptadeka-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3*S*,6*R*)-3-izopropil-5,9-diokso-1-oksa-4,10-diazacyklotridec-6-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8*S*,11*R*)-8-izopropil-2,10-diokso-6-oksa-3,9-diazabicyklo[11.2.2]heptadeka-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-6-amino-2-[3-((9*S*,12*R*)-4,5-dihidroksi-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,

(*S*)-6-amino-2-[3-((9*S*,12*R*)-5-hidroksi-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina,

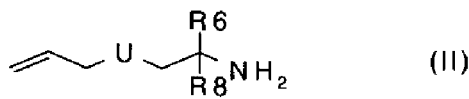
3-((6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9*S*,12*R*)-4,5-dihidroksi-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionska kiselina,

(*S*)-6-amino-2-[3-((9*S*,12*R*)-4-hidroksi-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]heksanska kiselina ili

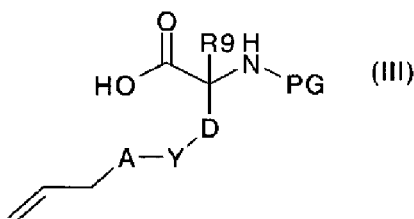
(*S*)-6-amino-2-[(9*S*,12*R*)-9-izopropil-11-okso-2,7-dioksa-10-azabicyklo[12.2.2]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)amino]heksanska kiselina.

7. Postupak dobivanja spoja formule I u skladu s jednim ili više patentnih zahtjeva od 1 do 6, **naznačen time** što se sastoji u

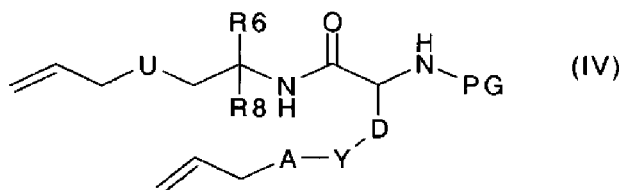
a) reakciji spoja formule (II)



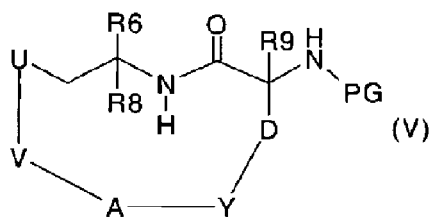
gdje U, R6 i R8 imaju značenja navedena za spoj formule (I), s aminokiselinom formule (III)



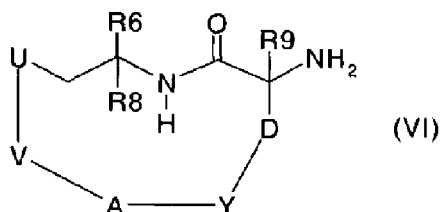
gdje R9, A, Y i D imaju značenja navedena za spoj formule (I), čime se dobije spoj formule (IV)



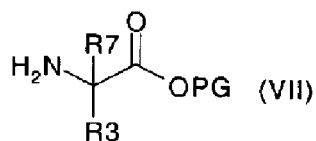
kojeg se prevodi u uvjetima pregradnje uz zatvaranje prstena, uz naknadno hidrogeniranje dobivene dvostruke veze u spoj formule (V)



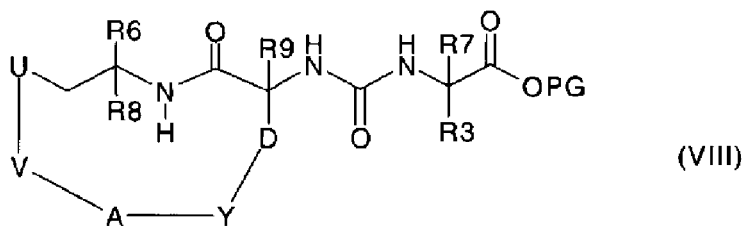
gdje je V -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkilen- ili -(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-alkenilen-, uz naknadno uklanjanje zaštitne skupine PG, čime se dobije spoj formule (VI)



i reakciji sa spojem formule (VII)

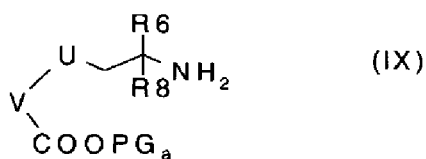


gdje R3 i R7 imaju značenja navedena za formulu (I), PG je pogodna esterska zaštitna radikalska skupina, a dušik u R3 se zaštićuje kada je to nužno pogodnom zaštitnom skupinom za amino, fozgenom ili fozgenskim ekvivalentom kako bi se dobilo spoj formule (VIII)

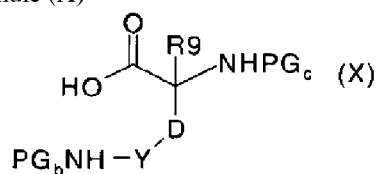


gdje se naknadno zaštitnu skupinu PG i zaštitnu skupinu koja je kada je to nužno prisutna na dušiku u R3 uklanja, čime se dobije spoj formule (I), ili

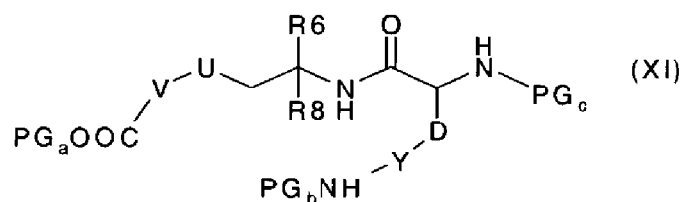
b) reakciji spoja formule (IX)



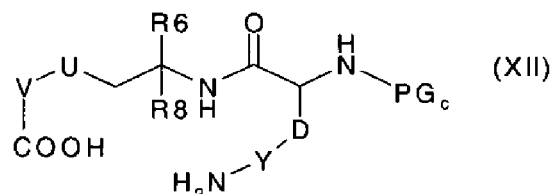
gdje U, V, R6 i R8 imaju značenja navedena za spoj formule (I), a PG<sub>a</sub> je pogodna zaštitna skupina za karboksil, s aminokiselinom formule (X)



gdje R9, Y i D imaju značenja navedena za spoj formule I, a PG<sub>b</sub> i PG<sub>c</sub> su pogodne zaštitne skupine za amino, čime se dobije spoj formule (XI)



koji se, nakon uklanjanja zaštitnih skupina PGa i PGb, prevodi u spoj formule (XII)

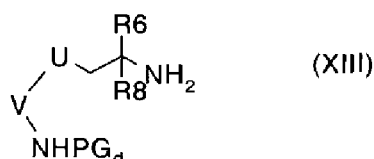


kojeg se amidiranjem prevodi u spoj formule (V),

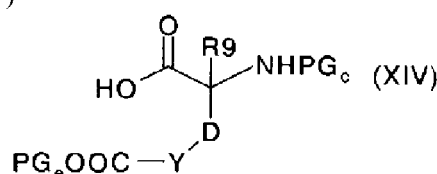
gdje A ima značenja navedena za spoj formule I, gdje se naknadno uklanja zaštitna skupina, čime se spoj dobije formule (VI),

i reakciji sa spojem formule (VII), gdje R3 i R7 imaju značenja navedena za formulu I, PG je pogodna esterska zaštitna radikalska skupina, a dušik u R3 se zaštićuje kada je to nužno pogodnom zaštitnom skupinom za amino, fozgenom ili fozgenskim ekvivalentom kako bi se dobilo spoj formule (VIII), gdje se naknadno zaštitnu skupinu PG i zaštitnu skupinu koja je kada je to nužno prisutna na dušiku u R3 uklanja, čime se dobije spoj formule (I), ili

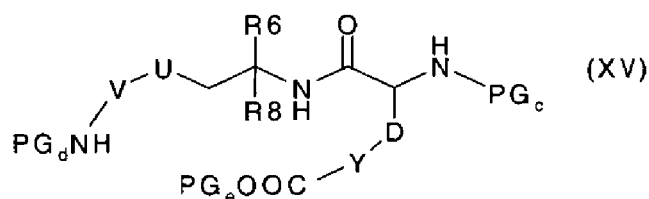
c) reakciji spoja formule (XIII)



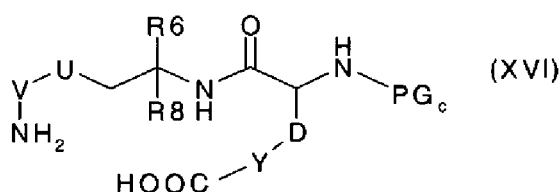
gdje U, V, R6 i R8 imaju značenja navedena za spoj formule I, a PGd je pogodna zaštitna skupina za amino, s aminokiselinom formule (XIV)



gdje R9, Y i D imaju značenja navedena za spoj formule I, PGc je pogodna zaštitna skupina za amino, a PGe je pogodna zaštitna skupina za karboksil, čime se dobije spoj formule (XV)



koji se, nakon uklanjanja zaštitnih skupina PGd i PGe, prevodi u spoj formule (XVI)



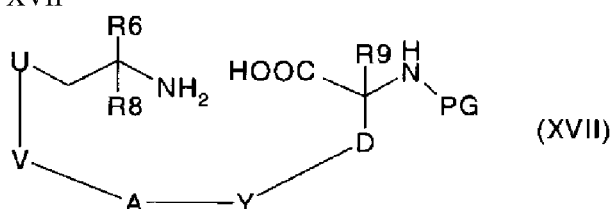
koji reagira u spoj formule (V),

gdje A ima značenja navedena za spoj formule I, gdje se naknadno uklanja zaštitna skupina, čime se spoj dobije formule (VI),

i reakciji sa spojem formule (VII),

gdje R3 i R7 imaju značenja navedena za formulu I, PG je pogodna esterska zaštitna radikalska skupina, a dušik u R3 se zaštićuje kada je to nužno pogodnom zaštitnom skupinom za amino, fozgenom ili fozgenskim ekvivalentom kako bi se dobilo spoj formule (VIII), gdje se naknadno zaštitnu skupinu PG i zaštitnu skupinu koja je kada je to nužno prisutna na dušiku u R3 uklanja, čime se dobije spoj formule (I), ili

d) reakciji spoja formule XVII

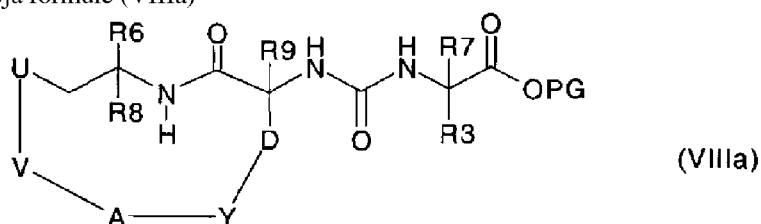


gdje U, V, A, Y, D, R6, R8 i R9 imaju značenja navedena za spoj formule I, sa spojem formule (V), naknadno zaštitne skupine se uklanja, čime se dobije spoj formule (VI),

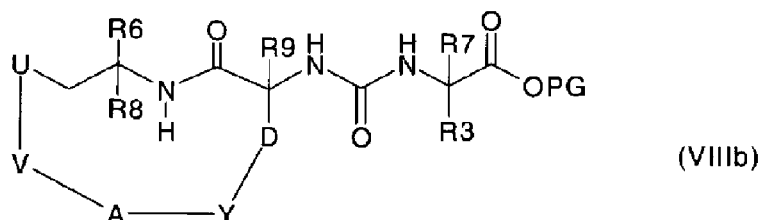
i reakciji sa spojem formule (VII),

gdje R3 i R7 imaju značenja navedena za formulu I, PG je pogodna esterska zaštitna radikalska skupina, a dušik u R3 se zaštićuje kada je to nužno pogodnom zaštitnom skupinom za amino, fozgenom ili fozgenskim ekvivalentom kako bi se dobilo spoj formule (VIII), gdje se naknadno zaštitne skupine PG i, kada je to nužno, zaštitnu skupinu na dušiku u R3 uklanja, čime se dobije spoj formule (I), ili

e) prevođenju spoja formule (VIIIa)

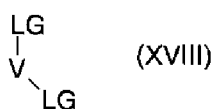


gdje je V -(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-alkenilen-, u spoj formule (VIIIb)

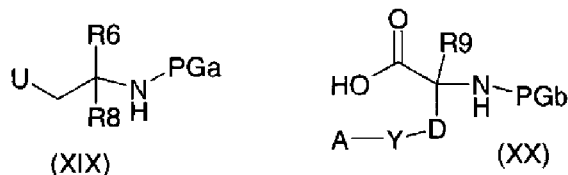


gdje je V -(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-alkilen-, gdje je alkilen međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri -OH, NH<sub>2</sub> ili halogena, ili je -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkilen-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cikloalkil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkilen-, gdje je cikloalkil međusobno neovisno supstituiran s jednim dva ili tri R15, gdje se naknadno spoj formule (VIIIb) prevodi analogno postupku a) u spoj formule (I), ili

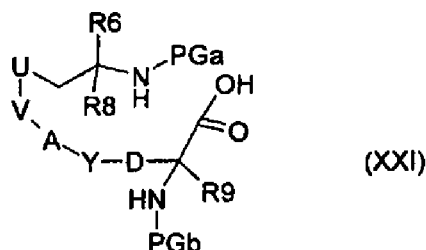
f) reakciji spoja formule (XVIII)



gdje je V definiran kao za spoj formule (I), uzastopce sa spojevima formule (XIX) i (XX)

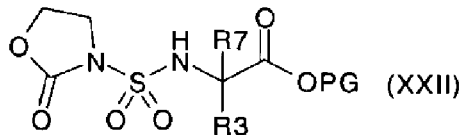


uz upotrebu baza u polarnim, neprotonskim otapalima, uz prevođenje dobivenih spojeva formule (XXI)

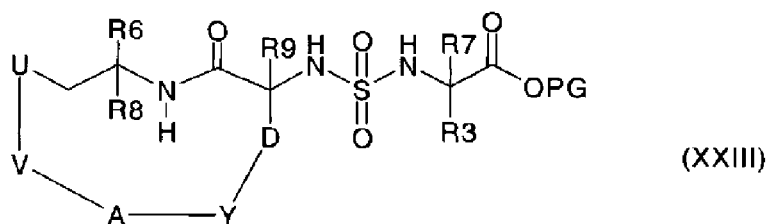


uklanjanjem zaštitne skupine PGa, uz naknadnu tvorbu peptidne veze u spoju formule (V), te reakciji potonjeg kao u postupku a) kako bi se dobilo spojevi formule (I), gdje R6, R8, R9, i A, D, U, V i Y imaju značenja navedena za formulu (I), PG je pogodna zaštitna skupina, a LG je izlazna skupina, poput klora, broma, joda ili estera sulfonske kiseline, ili

g) reakciji spoja formule VI sa spojem formule (XXII)



gdje R3 i R7 imaju značenja navedena za spoj formule I, a PG je pogodna zaštitna radikalska skupina, kako bi se dobilo spoj formule (XXIII)



uz naknadno prevođenje u spoj formule (I), ili

h) frakcioniranju spoja formule I dobivenog postupcima a), b), c), d), e), f) ili g), ili pogodnog preteče formule (I) koji dolazi u enantiomernim oblicima zbog svoje kemijske strukture, dobivanju soli s enantiomerno čistim kiselinama ili bazama, kromatografiji na kiralnim nepokretnim fazama ili tvorbi derivata uz pomoć kiralnih enantiomerno čistih spojeva, poput aminokiselina, razdvajanju tako dobivenih diastereomera, te uklanjanju kiralnih pomoćnih skupina u čistim enantiomerima, ili

i) bilo izdvajanju spoja formule (I) dobivenog postupcima a), b), c), d), e), f) ili g) u slobodnom obliku, ili njegovom prevođenju u fiziološki prihvatljive soli u slučaju kada su prisutne kisele ili bazične skupine.

8. **Medikament, naznačen time** što sadrži djelotvornu količinu najmanje jednog spoja formule I u skladu s jednim ili više patentnih zahtjeva od 1 do 6, zajedno s farmaceutski pogodnom i fiziološki prihvatljivom podlogom, aditivom i/ili drugim aktivnim sastojcima i pomoćnim tvarima.

9. **Spoj formule I u skladu s jednim ili više patentnih zahtjeva od 1 do 6, naznačen time** što je namijenjen profilaksi, sekundarnom sprječavanju i terapiji jednog ili više poremećaja povezanih s trombozom, embolijom, hiperkoagulabilnošću ili fibrotičnim promjenama.

10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time** što je namijenjen liječenju jednog ili više poremećaja iz skupine koju čine infarkt miokarda, angina pectoris i drugi oblici akutnog koronarnog sindroma, inzult, poremećaji perifernih krvnih žila, tromboza dubokih vena, plućna embolija, pojava embolije ili tromboze uzrokovana srčanim aritmijama, kardiovaskularne pojave, poput restenoze nakon revaskularizacije i angioplastike i sličnih zahvata, 5 poput operacija usađivanja stentova i premosnica, ili smanjivanju rizika od tromboze nakon kirurških zahvata, poput operacija na koljenu i kuku, ili u kontekstu diseminirane intravaskularne koagulacije, septe i drugih intravaskularnih pojava povezanih s upalom, aterosklerozom, dijabetesom i metaboličkim sindromom i njegovim posljedicama, tumorskim rastom i tumorskim metastazama, upalnim i degenerativnim poremećajima zglobova, poput reumatoidnog artritisa i artroze, poremećajima hemostatskog sustava, poput naslaga fibrina, fibrotičnim 10 promjenama na plućima, poput kronične opstruktivne plućne bolesti, sindroma dišnog distresa kod odraslih ili naslaga fibrina u oku nakon operacija na oku ili sprječavanja ili liječenja ožiljaka.