

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3963

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00112116**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2003**
(Věstník č. 3/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/06029**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/094301**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 275/42

A 61 K 31/17

A 61 P 7/02

A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Klingler Otmar, Rodgau, DE;
Schudok Manfred, Eppstein/Ts., DE;
Nestler Hans-Peter, Kelkheim, DE;
Matter Hans, Langenselbold, DE;
Schreuder Herman, Hofheim-Lorsbach, DE;

(74) Zástupce:

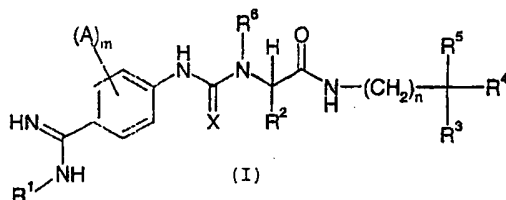
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové deriváty (thio)močoviny inhibující faktor
VIIa, způsob jejich přípravy a jejich použití

(57) Anotace:

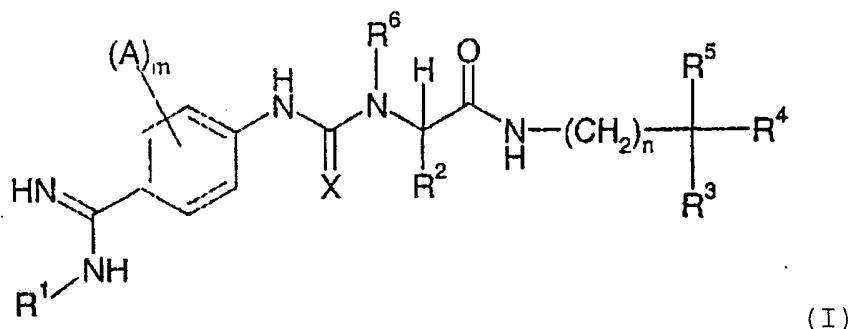
Popisují se sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, m a n mají specifické významy. Tyto sloučeniny jsou cennými farmakologicky aktivními sloučeninami. Mají silný antitrombotický účinek a jsou vhodné například pro léčení a profylaxi tromboembolických onemocnění a restenózy. Jsou reverzibilními inhibitory faktoru VIIa enzymu srážení krve a mohou se obecně použít při onemocněních, při kterých je přítomna nežádoucí aktivita faktoru VIIa nebo při jejichž léčení nebo prevenci je vhodná inhibice faktoru VIIa. Dále jsou popsány způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I, jejich použití, zejména jako aktivních složek v léčivech a farmaceutických kompozicích, které je obsahují



Nové deriváty (thio)močoviny inhibující faktor VIIa, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, m a n mají významy uvedené dále. Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmakologicky aktivními sloučeninami. Mají silný antitrombotický účinek a jsou vhodné například pro léčení a profylaxi tromboembolických onemocnění a restenózy. Jsou reverzibilními inhibitory faktoru VIIa enzymu 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 se požaduje inhibice faktoru VIIa. Předkládaný vynález se dále týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, jejich použití, zejména jako aktivních složek léčiv a farmaceutických kompozic, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

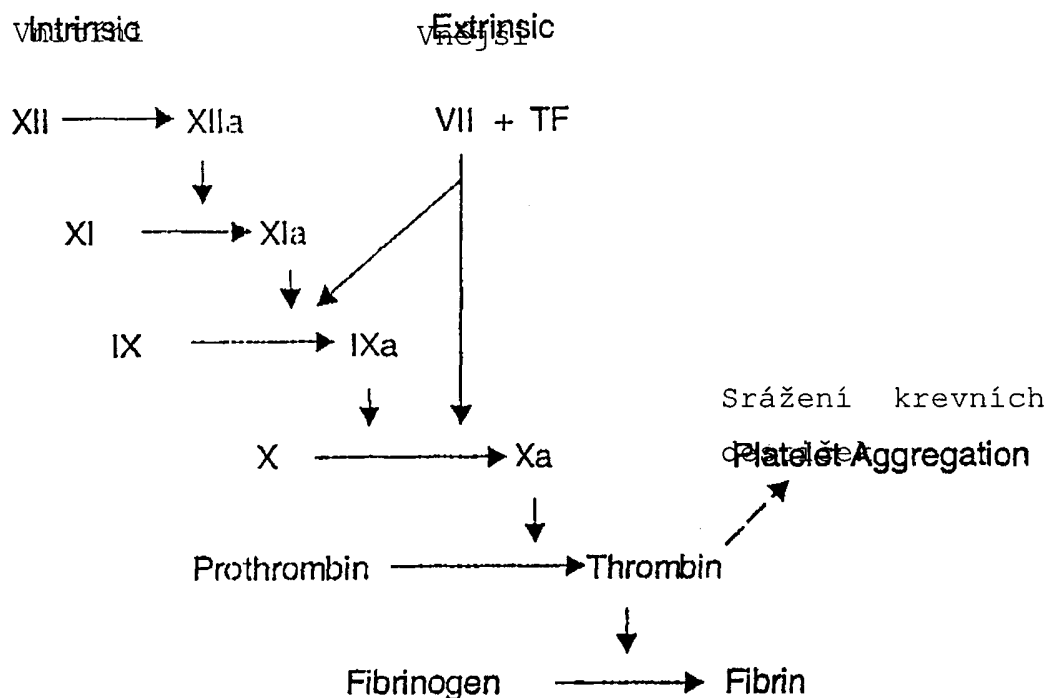
Schopnost tvořit krevní sraženiny má pro život zásadní význam. Vznik krevní sraženiny nebo trombu je normálně důsledkem poškození tkáně, které zahájí kaskádu koagulace krve a má vliv na zpomalení nebo předcházení toku krve při hojení poranění. Další faktory, které nejsou přímo spjaty s poškozením tkáně, jako je ateroskleróza a zánět, mohou také spouštět koagulační kaskádu. Obecně existuje souvislost mezi zánětem a koagulační

kaskádou. Mediátory zánětu regulují koagulační kaskádu a koagulační složky ovlivňují produkci a aktivitu mediátorů zánětu. Avšak při určitých onemocněních vznik krevních sraženin v oběhovém systému nabývá nežádoucího rozsahu a je samotný příčinou chorobnosti potenciálně vedoucí k patologickým následkům. Při takových onemocněních není však žádoucí úplně inhibovat systém srážlivosti krve, protože může dojít ke krvácení ohrožujícímu život. Při léčení takových onemocnění se požaduje dobře vyvážený zásah do systému srážení krve a existuje tedy dosud potřeba nalézt látky vykazující vhodnou farmakologickou aktivitu pro dosažení takových výsledků.

Koagulace krve je komplexní proces zahrnující postupně zesílené série aktivačních reakcí enzymů, při kterých se postupně aktivují plasmové zymogeny prostřednictvím omezené proteolýzy. Mechanisticky je kaskáda srážení krve rozdělena na vnitřní a vnější dráhu, které se sbíhají při aktivaci faktoru X; následný vznik trombinu probíhá prostřednictvím jedné společné dráhy (viz. schéma 1). Současné výzkumy naznačují, že vnitřní dráha hraje důležitou roli při zachování a růstu vzniku fibrinu, zatímco vnější dráha je rozhodující při iniciační fázi koagulace krve (H. Cole, Aust. J. Med. Sci. 16 (1995) 87; G. J. Broze, Blood Coagulation and Fibrinolysis 6, dodatek 1 (1995) S7). Je obecně známo, že koagulace krve je fyzicky zahájena vznikem komplexu faktor VIIa/tkáňový faktor (TF). Jakmile tento komplex vznikne, rychle vyvolá koagulaci aktivací faktorů IX a X. Nově vznikající aktivovaný faktor X, tj. faktor Xa, potom tvoří komplex s faktorem Va a fosfolipidy v poměru jedna ku jedné za vzniku protrombinázového komplexu, který je zodpovědný za převedení rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin prostřednictvím aktivace trombinu z jeho prekursoru protrombinu. S postupem času se aktivita komplexu faktor VIIa/tkáňový faktor (vnější dráha) potlačuje pomocí proteázového inhibičního proteinu Kunitzova typu (TFPI), který, pokud

se komplexuje k faktoru Xa, může přímo inhibovat proteolytickou aktivitu komplexu faktoru VIIa/tkáňový faktor. Aby se zachoval proces koagulace v přítomnosti inhibovaného vnějšího systému, produkuje se další faktor Xa prostřednictvím aktivity vnitřní dráhy zprostředkované trombinem. Trombin tedy hraje dvojí autokatalytickou úlohu tím, že zprostředkuje svou vlastní produkci a konverzi fibrinogenu na fibrin. Autokatalytická povaha vzniku trombinu je důležitou pojistkou proti nekontrolovanému krvácení a zajišťuje, že jakmile je přítomna mezní hladina protrombinázy, bude probíhat koagulace krve až do konce. Je proto mimořádně žádoucí vyvinout činidla, která inhibují koagulaci aniž by přímo inhibovala trombin, ale prostřednictvím dalších kroků v koagulační kaskádě, jako je například aktivita faktoru VIIa.

Schéma 1



Při mnoha klinických aplikacích existuje značná potřeba prevence vzniku nitrožilních krevních sraženin nebo určitá antikoagulační léčba. Například u téměř 50 % pacientů, kterým se provádí úplná náhrada kyčelního kloubu, vzniká hluboká žilní

trombóza (DVT). Současně dostupná léčiva, jako je heparin a jeho deriváty, nejsou uspokojivé při mnoha klinických aplikacích. Současně uznávaná léčba zahrnuje pevnou dávku nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a proměnlivou dávku heparinu. Dokonce i při tomto režimu léčby se u 10 až 20 % pacientů vyvíjí DVT a u 5 až 10 % pacientů dochází ke krvácivým komplikacím.

Další klinické situace, při kterých jsou potřebné lepší antikoagulanty, se týkají pacientů, u kterých se provádí transluminální koronární angioplastika a pacientů ohrožených infarktem myokardu nebo trpících zesilující anginou. Současná běžně používaná léčba, která sestává z podávání heparinu a aspirinu, je spojena s 6% až 8% náhlým uzavřením cévy do 24 hodin po operaci. Míra krvácivých komplikací vyžadujících transfúzní léčbu způsobených použitím heparinu je také asi 7%. Dále, přestože jsou opožděná uzavření významná, podávání heparinu po ukončení operace má malý význam a může být škodlivé.

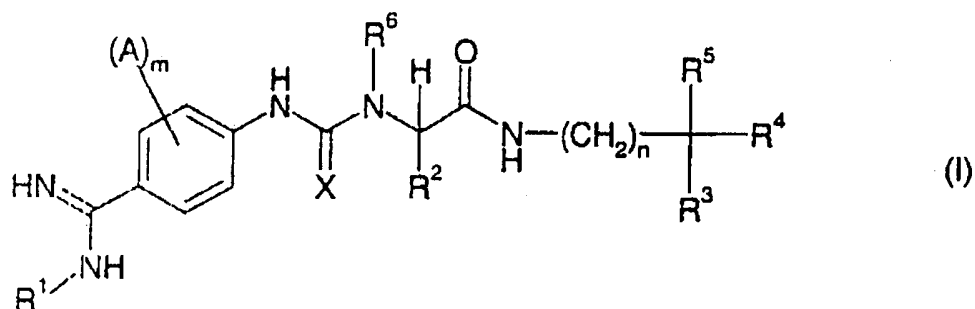
Široce používané inhibitory srážení krve, jako je heparin a podobné sulfatované polysacharidy, jako je LMWH a heparinsulfát, uplatňují své antikoagulační účinky prostřednictvím podpory vazby přírodního regulátoru procesu srážení, antitrombinu III, k trombinu a k faktoru Xa. Inhibiční aktivita heparinu je primárně namířena směrem k trombinu, který se deaktivuje asi stokrát rychleji, než faktor Xa. Hirudin a hirulog jsou další dva antikoagulanty specifické k trombinu, které se v současné době nacházejí ve fázi klinických testů. Avšak tyto antikoagulanty, které také inhibují trombin, jsou spojeny s krvácivými komplikacemi. Preklinické studie na paviánech a psech ukazují, že cílové enzymy zahrnuté do dřívějších stupňů koagulační kaskády, jako je faktor Xa a faktor VIIa, preventivně působí proti vzniku sraženiny aniž by docházelo ke krvácivým vedlejším účinkům pozorovaným u přímých inhibitorů trombinu (L. A. Harker a kol., Thromb. Haemostas. 74 (1995) 464).

Specifické inhibitory katalytického komplexu faktor VIIa/tkáňový faktor využívající monoklonální protilátky (WO-A-92/06711) nebo protein, jako je chlormethylketonem deaktivovaný faktor VIIa (WO-A-96/12800 nebo WO-A-97/47651), jsou mimořádně účinnými prostředky kontroly vzniku trombu způsobeného akutním poškozením arterie nebo trombotickými komplikacemi souvisejícími s bakteriální septikémií. Existuje také experimentální důkaz naznačující, že inhibice aktivity faktoru VIIa/tkáňového faktoru inhibuje restenózu po balónové angioplastice (L. A. Harker a kol., *Haemostasis* 26 (1996) S1:76). Studie krvácivosti se prováděly na pavíanech a naznačují, že inhibice komplexu faktor VIIa/tkáňový faktor má nejširší bezpečnostní okno s ohledem na terapeutickou účinnost a nebezpečí krvácení ze všech testovaných antikoagulačních přístupů, včetně inhibice trombinu, krevních destiček a faktoru Xa (L. A. Harker a kol., *Thromb. Haemostas.* 74 (1995) 464).

Specifický inhibitor faktoru VIIa, který má výhodný profil vlastností, by měl značný praktický význam v praktické medicíně. Zejména by inhibitor faktoru VIIa byl účinný za podmínek, kdy jsou současně používána léčiva, jako je heparin a podobné sulfatované polysacharidy, neúčinná nebo pouze omezeně účinná. Jsou již popsány určité inhibitory faktoru VIIa. Například 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 specifických ke srážení krve, které by byly účinné a neměly nežádoucí vedlejší účinky. Předkládaný vynález vyhovuje této potřebě tím, že poskytuje nové deriváty močoviny a thiomčoviny obecného vzorce I, které mají inhibiční aktivitu vůči faktoru VIIa. Další deriváty (thio)močoviny jsou již popsány například v US-A-5314902 (odpovídá WO-A-94/17041) a US-A-5703050 (odpovídá WO-A-94/22907), avšak popsány sloučeniny jsou antagonisty receptorů integrinu, jako je receptor fibrinogenu GPIIb/IIIa.

Podstata vynálezu

Předmětem podle předkládaného vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I



kde m je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

n je 0, 1, 2 nebo 3;

A je atom halogenu;

X je atom síry nebo kyslíku;

R^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina aryl-alkoxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina aryloxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, kde každá arylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, atom halogenu a alkoxy skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R^2 je vybraná 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 R^{20} -alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina R^{20} -aryl- obsahující v arylové

části 6 až 14 atomů uhlíku a skupina R^{20} -aryl-alkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina hydroxykarbonyl-, skupina aminokarbonyl-, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku a skupina aryl-alkoxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, kyanoskupina, hydroxylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R^4 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het a skupina Het-alkyl obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo více skupinami R^{10} ;

R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina aryl-alkyl-aminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina Het-alkyl-aminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami R^{10} ;

nebo

R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří nasycený nebo nenasycený tříčlenný až osmičlenný kruh, kterým je karbocyklický kruh nebo heterocyklický kruh obsahující 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a který může být kondenzovaný k jednomu nebo dvěma nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémům nebo heterocyklickým kruhovým systémům obsahujícím 5 až 10 atomů v kruhu, ze kterých 1, 2 nebo 3 mohou být stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, kde vznikající skupina $R^4(R^5)C$ je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkoxyalkoxy- obsahující v první alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a ve druhé alkoxylové části 2 až 4 atomy uhlíku, skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina aryloxy- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het-oxy-, skupina Het-alkoxy- obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, atom halogenu, oxoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina aminokarbonylamino-, skupina arylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14

atomů uhlíku, skupina Het-karbonylamino-, skupina aryl-alkyl-karbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-alkyl-karbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylkarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylkarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminokarbonyl-, skupina Het-alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina aminokarbonyl-, alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl-, kyanoskupina, nitroskupina, amidinoskupina, acetiminoskupina, skupina tri(alkyl)amonio- obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylamino- obsahující 1 až 8 atomy uhlíku, skupina di(alkyl)amino- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonylmethoxy-, skupina alkylsulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylsulfonyl- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina alkylaminosulfonyl- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminosulfonyl- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylaminosulfonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminosulfonyl-, skupina Het-alkylaminosulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylsulfonylamino- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylsulfonylamino- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylsulfonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-sulfonylamino- a skupina Het-alkylsulfonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde skupina alkylkarbonylamino-

obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku představující skupinu R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná v alkylové části substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří amino- skupina, hydroxylová skupina a alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a kde alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku a alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku představující skupinu R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl- a skupina aminokarbonyl-, kde každá arylová skupina nebo skupina Het ve skupině R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, oxoskupina, hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkoxyalkoxy- obsahující v první alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a ve druhé alkoxylové části 2 až 4 atomy uhlíku, skupina aryloxy- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-oxy-, skupina Het-alkoxy- obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, trifluormethoxyskupina, skupina alkylsulfonyl- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl-, skupina aminokarbonyl-, aminoskupina, skupina alkylamino- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina di-(alkyl)amino- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina

aryl-alkylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina arylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het-karbonylamino-, skupina Het-alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina alkylkarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, kde alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku představující substituent na arylové skupině nebo skupině Het ve skupině R^{10} jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl- a skupina aminokarbonyl-,

s podmínkou, že pokud substituent R^{10} je vázaný k alkylové skupině, nemůže to být skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl-, skupina aminokarbonyl-, skupina alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo skupina alkylaminosulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, a že pokud substituent R^{10} je vázaný k alkylové skupině, nemůže to být alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl- a skupina aminokarbonyl-;

Het je zbytek nasyceného nebo nenasyceného monocyklického nebo bicyklického, tříčlenného až desetičlenného heterocyklického kruhového systému obsahujícího 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, kyslíku a síry;

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

Všechny skupiny, substituenty, zbytky a tak dále, které se mohou vyskytovat ve sloučeninách obecného vzorce I několikrát, například A, R¹⁰ nebo Het, mohou nezávisle na sobě uvedený význam a mohou být v každém případě stejné nebo různé.

Podle předkládaného vynálezu je třeba termín alkylová skupina chápat v jeho nejširším významu a znamená 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 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 s podmínkou, že dvojně vazby nejsou umístěny v cyklické alkylové skupině takovým způsobem, že by vznikl aromatický systém. Všechna tato pravidla také platí pokud se alkylová skupina vyskytuje jako substituent na jiné skupině nebo je substituovaná, například v alkoxykupině (alkyl-O-), skupině alkoxykarbonyl- nebo skupině arylalkyl-. Mezi příklady alkylových skupin obsahujících 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 atomů uhlíku patří methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová 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, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, terc-pentylová skupina, 2,3,4-trimethylhexylová skupina, isodecylová 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, pokud jsou substituované.

Příklady cyklických alkylových skupin jsou cykloalkylové skupiny obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 kruhových atomů uhlíku, jako je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo cyklooktylová skupina, které mohou být také substituované nebo nenasycené. Nenasycené cyklické alkylové skupiny a nenasycené cykloalkylové skupiny, jako je například cyklopentenylová skupina nebo cyklohexenylová skupina, mohou být vázány prostřednictvím kteréhokoli atomu uhlíku. Termín alkylová skupina podle předkládaného vynálezu také zahrnuje alkylové skupiny substituované cykloalkylovou skupinou, jako je skupina cyklopropylmethyl-, skupina cyklobutylmethyl-, skupina cyklopentylmethyl-, skupina cyklohexylmethyl-, skupina cykloheptylmethyl-, skupina 1-cyklopropylethyl-, skupina 1-cyklobutylethyl-, skupina 1-cyklopentylethyl-, skupina 1-cyklohexylethyl-, skupina 2-cyklopropylethyl-, skupina 2-cyklobutylethyl-, skupina 2-cyklopentylethyl-, skupina 2-cyklohexylethyl-, skupina 3-cyklopropylpropyl-, skupina 3-cyklobutylpropyl-, skupina 3-cyklopentylpropyl- a tak dále, přičemž v těchto skupinách mohou být cykloalkylové podskupiny a také acyklické podskupiny nenasycené a/nebo substituované.

Samozřejmě cyklická alkylová skupina musí obsahovat nejméně tři atomy uhlíku a nenasycená alkylová skupina musí obsahovat nejméně dva atomy uhlíku. Tedy skupinou, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku se rozumí mimo jiné nasyčená acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů

uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupina cykloalkylalkyl-, jako je cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 7 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, kde celkový počet atomů uhlíku se může pohybovat v rozmezí 4 až 8 a nenasycená alkylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, jako je alkenylová skupina 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 se skupinou, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku rozumí mimo jiné nasycená acyklická alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, skupina cyklopropylmethyl- a nenasycená alkylová skupina 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 v jednom provedení podle předkládaného vynálezu zahrnuje termín alkylová skupina acyklický nasycený uhlovodíkový zbytek, který obsahuje jeden až šest atomů uhlíku a který může být lineární nebo rozvětvený. Zvláštní skupinu nasycených alkylových skupin 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 ustanovení týkající se alkylových skupin neplatí pouze pro monovalentní zbytky, ale odpovídajícím způsobem platí také pro divalentní a polyvalentní 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-pro-

pylenová 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.

Příklady skupin alkoxyalkoxy- obsahujících v první alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a ve druhé alkoxylové části 2 až 4 atomy uhlíku jsou skupina 2-methoxyethoxy-, skupina 2-ethoxyethoxy-, skupina 2-isopropoxyethoxy-, skupina 3-methoxypropoxy- nebo skupina 4-ethoxybutoxy-.

Termín arylová skupina se týká monocyklických nebo polycyklických uhlovodíkových zbytků, ve kterých je přítomen nejméně jeden zbytek karbocyklického kruhu, který obsahuje konjugovaný π elektronový systém, tedy kterým je aromatický kruh, a kdy tento zbytek je vázaný prostřednictvím atomu uhlíku obsaženého v kruhu, který je konjugovaným π elektronovým systémem. V arylové skupině obsahující 6 až 14 atomů uhlíku je přítomno 6 až 14 atomů uhlíku. Mezi příklady arylových skupin obsahujících 6 až 14 atomů uhlíku patří fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, fluorenylová skupina, anthracenylová skupina, indenylová skupina, indanylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina nebo 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzocykloheptenylová skupina. Příklady arylových skupin obsahujících 6 až 10 atomů uhlíku jsou fenylová skupina, naftylová skupina, indenylová skupina, indanylová skupina nebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina. Pokud není uvedeno jinak a bez ohledu na jakékoli konkrétní substituenty vázané k arylovým skupinám, které jsou uvedené v definicích sloučenin obecného vzorce I, mohou být arylové skupiny, například fenylová skupina, naftylová skupina nebo fluorenylová skupina, obecně nesubstituované nebo substituované jedním nebo více, například jedním, dvěma nebo třemi, stejnými nebo různými substituenty, například substituenty uvedenými níže.

Arylové skupiny mohou být vázány prostřednictvím jakékoli vhodné polohy na aromatickém kruhu. V substituovaných arylových skupinách mohou být substituenty umístěny v jakékoli požadované poloze. V monosubstituovaných fenylových skupinách mohou být substituenty umístěny 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 poloze 2,3, v poloze 2,4, v poloze 2,5, v poloze 2,6, v poloze 3,4 nebo v poloze 3,5. Ve fenylových skupinách nesoucích tři substituenty mohou být substituenty umístěny v poloze 2,3,4, v poloze 2,3,6, v poloze 2,4,5, v poloze 2,4,6 nebo v poloze 3,4,5. Naftylovými skupinami mohou být 1-naftylová skupina (= naftalen-1-ylová skupina) a 2-naftylová skupina (= naftalen-2-ylová 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-. 1,2,3,4-Tetrahydronaftylová skupina, pokud je vázána prostřednictvím atomu uhlíku v aromatickém kruhu a zahrnuta do termínu arylová skupina, může být 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-5-ylová skupina nebo 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-6-ylová skupina. Bifenylylovými skupinami mohou být bifenyl-2-ylová skupina, bifenyl-3-ylová skupina nebo bifenyl-4-ylová skupina. Fluorenylové skupiny, pokud jsou obsaženy v termínu arylová skupina, mohou být vázány prostřednictvím polohy 1-, 2-, 3- nebo 4-, nebo prostřednictvím polohy 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-. V monosubstituovaných fluorenylových skupinách vázaných prostřednictvím polohy 9- je substituent s výhodou přítomen v poloze 1-, 2-, 3- nebo 4-.

Výše uvedená ustanovení týkající se arylových skupin platí odpovídajícím způsobem také pro divalentní a polyvalentní skupiny odvozené od arylových skupin, například pro arylenové skupiny, jako je fenyleneová skupina, kterou může být nesubs-

tituovaná 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 ustanovení platí také odpovídajícím způsobem pro aryllovou podskupinu skupiny arylalkyl-. Příklady skupin arylalkyl-, které mohou být také nesubstituované nebo substituované v arylové podskupině a také v alkylové podskupině, jsou benzylová skupina, 1-fenylethylová skupina, 2-fenylethylová skupina, 1-fenylpropylová skupina, 2-fenylpropylová skupina, 3-fenylpropylová skupina, 1-fenylbutylová 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-fluorenylmethylová skupina. Výše uvedená objasnění platí také odpovídajícím způsobem pro aromatické kruhy, které mohou být kondenzované ke kruhu tvořenému skupinami R^4 a R^5 a atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány.

Skupina Het zahrnuje skupiny obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 kruhových atomů v mateřském monocyklickém nebo bicyklickém heterocyklickém kruhovém systému. 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 jeden z nich je pětičlenný kruh nebo šestičlenný heterocyklický kruh a druhý z nich je pětičlenný kruh nebo šestičlenný heterocyklický kruh nebo karbocyklický kruh. To

znamená, že bicyklický kruh Het s výhodou obsahuje 8, 9 nebo 10 kruhových atomů, zvláště výhodně 9 nebo 10 kruhových atomů.

Het zahrnuje nasycené heterocyklické kruhové systémy, které neobsahují žádné dvojné vazby v kruzích, a také nenasycené heterocyklické kruhové systémy včetně mononenasycených a polynenasycených heterocyklických kruhových systémů, které obsahují jednu nebo více, například jednu, dvě, tři, čtyři nebo pět dvojných vazeb v kruzích, s podmínkou, že vznikající systém je stabilní. Nenasycené kruhy mohou být částečně nenasycené nebo nearomatické nebo mohou být aromatické, tj. dvojné 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 až kruhových atomů. Aromatické kruhy ve skupině Het tedy obsahují pětičlenné a šestičlenné monocyklické heterocykly a bicyklické heterocykly obsahující dva pětičlenné kruhy, jeden pětičlenný kruh a jeden šestičlenný kruh nebo dva šestičlenné kruhy. V bicyklických aromatických skupinách ve skupině Het mohou jeden nebo oba kruhy obsahovat heteroatomy. Aromatické skupiny Het mohou být také zahrnuty do obecného termínu heteroarylová skupina, přičemž se aplikují všechny definice a vysvětlení uvedené výše a níže týkající se skupiny Het. Tato vysvětlení týkající se nasycení/nenasycení v heterocyklických kruhových systémech představujících skupinu Het odpovídajícím způsobem platí pro jakékoli jiné heterocyklické kruhové systémy, které mohou být přítomny ve sloučenině vzorce I, například pro kruh tvořený skupinou R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány, a kruhové skupiny, které mohou být kondenzovány k tomuto kruhu.

Ve skupině Het a jakékoli jiné heterocyklické skupině jsou s výhodou přítomny 1 nebo 2 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry.

Obecně mohou být kruhové heteroatomy přítomny v jakékoli požadované kombinaci a v jakékoli vhodné poloze s ohledem na to, aby byl vznikající heterocyklický systém odborníkům v této oblasti známý a stabilní a vhodný jako podskupina v léčbných látkách. Příklady mateřských struktur heterocyklů, ze kterých jsou odvozeny skupiny Het a jakékoli jiné heterocyklické skupiny jsou aziridin, oxiran, azetidin, pyrrol, furan, thiofen, dioxol, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, pyridin, pyran, thiopyran, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, 1,4-dioxin, 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-thiazin, azepin, 1,2-diazepin, 1,3-diazepin, 1,4-diazepin, indol, isoindol, benzo-furan, benzothiofen, 1,3-benzodioxol, benzo[1,4]dioxin, 4H-benzo[1,4]oxazin, indazol, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, chinolin, isochinolin, chroman, isochroman, cinnolin, chinazolin, chinoxalin, fthalazin, pyridoimidazoly, pyridopyridiny, pyridopyrimidiny, a tak dále a také kruhové systémy, které vznikají z uvedených heterocyklů fúzí (nebo kondenzací) karbocyklického kruhu, například benzo-kondenzované, cyklopenta-kondenzované, cyklohexa-kondenzované nebo cyklohepta-kondenzované deriváty těchto heterocyklů.

Skutečnost, že mnoho výše uvedených názvů heterocyklů jsou chemické názvy nenasycených nebo aromatických kruhových systémů neznamena, že by skupiny Het a další heterocyklické skupiny mohly být odvozeny pouze od příslušných nenasycených kruhových systémů. Zde uvedené názvy slouží pouze k popisu kruhového systému s ohledem na velikost kruhu a počet heteroatomů a jejich vzájemnou polohu. Jak bylo vysvětleno výše, například může být skupina Het nasycená nebo částečně nenasycená nebo aromatická a může být tedy odvozena nejen od výše uvedených heterocyklů samotných, ale také od jejich částečně nebo úplně hydrogenovaných analog a také od jejich výše nenasycených analog, pokud je to možné. Jako příklady

úplně nebo částečně hydrogenovaných analog výše uvedených heterocyklu, od kterých mohou být odvozeny skupiny Het nebo jiné heterocyklické skupiny, je možné uvést následující: 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-dioxin (=1,4-dioxan), piperazin, perhydro-1,4-oxazin (= morfolin), 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin (= 1,4-benzodioxan), 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, perhydro-1,4-thiazin (= thiomorfolin), perhydroazepin, indolin, isoindolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, a tak dále.

Skupina Het a další jiné heterocyklické skupiny mohou být vázány prostřednictvím jakéhokoli kruhového atomu uhlíku a v případě dusíkatých heterocyklu prostřednictvím vhodného kruhového atomu dusíku, pokud je to vhodné. Tedy například pyrrolylovou skupinou může být pyrrol-1-ylová skupina, pyrrol-2-ylová skupina nebo pyrrol-3-ylová skupina, pyrrolidinylovou skupinou může být pyrrolidin-1-ylová skupina (= pyrrolidinoskupina), pyrrolidin-2-ylová skupina nebo pyrrolidin-3-ylová skupina, pyridinylovou skupinou může být pyridin-2-ylová skupina, pyridin-3-ylová skupina nebo pyridin-4-ylová skupina, piperidinylovou skupinou může být piperidin-1-ylová skupina (= piperidinoskupina), piperidin-2-ylová skupina, piperidin-3-ylová skupina nebo piperidin-4-ylová skupina. Furylovou skupinou může být furan-2-ylová skupina nebo fur-3-ylová skupina, thienylovou skupinou může být thiofan-2-ylová skupina nebo thiofen-3-ylová skupina, imidazolylovou skupinou může být imidazol-1-ylová skupina, imidazol-2-ylová skupina, imidazol-4-ylová skupina nebo imidazol-5-ylová 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, pyrimi-



dinylovou skupinou může být pyrimidin-2-ylová skupina, pyrimidin-4-ylová skupina (= pyrimidin-6-ylová skupina) nebo pyrimidin-5-ylová skupina, piperazinylovou skupinou může být piperazin-1-ylová skupina, (= piperazin-4-ylová skupina = piperazinoskupina) nebo piperazin-2-ylová skupina. Indolylovou skupinou může být indol-1-ylová skupina, indol-2-ylová skupina, indol-3-ylová skupina, indol-4-ylová skupina, indol-5-ylová skupina, indol-6-ylová skupina nebo indol-7-ylová skupina. Podobně benzimidazolylová skupina, benzoxazolylová skupina a benzothiazolylová skupina mohou být vázány prostřednictvím polohy 2 a prostřednictvím kterékoli polohy 4, 5, 6, a 7 a v případě benzimidazolylové skupiny také prostřednictvím polohy 1. Chinolinylovou skupinou může být chinolin-2-ylová skupina, chinolin-3-ylová skupina, chinolin-4-ylová skupina, chinolin-5-ylová skupina, chinolin-6-ylová skupina, chinolin-7-ylová skupina nebo chinolin-8-ylová skupina, isochinolinylovou skupinou může být isochinolin-1-ylová skupina, isochinolin-3-ylová skupina, isochinolin-4-ylová skupina, isochinolin-5-ylová skupina, isochinolin-6-ylová skupina, isochinolin-7-ylová skupina nebo isochinolin-8-ylová skupina. Kromě vazby prostřednictvím jakékoli polohy uvedené pro chinolinylovou skupinu a isochinolinylovou skupinu, může být 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylová skupina a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina také vázána prostřednictvím atomů dusíku v polohách 1 a 2, v tomto pořadí.

Pokud není uvedeno jinak, a bez ohledu na jakékoli konkrétní substituenty na arylových skupinách, mohou být skupiny Het nebo jakékoli jiné heterocyklické skupiny, které jsou uvedeny v definici sloučenin obecného vzorce I, arylové skupiny, skupiny Het a jiné heterocyklické skupiny nesubstituované nebo substituované 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 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, di-(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)karbonylaminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například acetylaminoskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, oxoskupina, hydroxymethylová skupina, methylendioxyskupina, methylendioxyskupina, formylová skupina, acetylová skupina, kyanoskupina, methylsulfonylová skupina, 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. Oxosubstituent ($=O$) nemůže být samozřejmě přítomen na aromatickém kruhu, ale může být přítomen pokud skupina Het nebo jakákoli jiná heterocyklická skupina nebo karbocyklická skupina je nasycená nebo částečně nenasyčená. Příklady oxosubstituovaných heterocyklických skupin jsou 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 3H-isobenzofuran-1-on, benzo[1,4]dioxin-2-on, chroman-2-on, a tak dále. Příklady skupiny Het-oxy-, tj. skupiny Het-O-, jsou pyridinyloxyskupina včetně pyridin-3-yloxyskupiny a pyridin-4-yloxyskupiny, pyrimidinyloxyskupina včetně pyrimidin-2-yloxyskupiny, piperidinyloxyskupina včetně piperidin-3-yloxyskupiny a piperidin-4-yloxyskupiny nebo pyrrolidin-3-yloxyskupina. S výhodou jsou ve sloučeninách obecného vzorce I přítomny ne více, než dvě nitroskupiny.

Dále, pokud není uvedeno jinak, a bez ohledu na jakékoli konkrétní substituenty na skupinách Het nebo jakýchkoli jiných heterocyklických skupinách, které jsou uvedené v definici sloučenin obecného vzorce I, mohou být skupiny Het a další heterocyklické skupiny na každém vhodném kruhovém atomu dusíku nezávisle na sobě nesubstituované, tj. nesou atom vodíku, nebo

substituované, například alkylovou skupinou obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, například alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, například benzylovou skupinou, popřípadě substituovanou na fenylové skupině, hydroxyalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například 2-hydroxyethylová skupina, acetylová skupina nebo jiná acylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo jiná sulfonylová skupina, a tak dále. Další skupina, která se může vyskytovat jako substituent na vhodném kruhovém atomu dusíku je acetiminoskupina $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-}$. Vhodné dusíkaté heterocykly mohou být také přítomny jako N-oxidy nebo kvarterní soli. Kruhové atomy síry mohou být oxidovány na sulfoxid nebo sulfon. Tedy například tetrahydrothienylová skupina může být přítomna jako S,S-dioxotetrahydrothienylová skupina nebo thiomorfolinylová skupina, jako thiomorfolin-4-ylová může být přítomna jako 1-oxo-thiomorfolin-4-ylová skupina nebo 1,1-dioxo-thiomorfolin-4-ylová skupina.

Vysvětlení týkající se skupiny Het se odpovídajícím způsobem aplikují na divalentní a polyvalentní skupiny Het včetně divalentních a polyvalentních heteroaromatických skupin, které mohou být vázány prostřednictvím kteréhokoli kruhového atomu uhlíku a v případě dusíkatých heterocyklu prostřednictvím atomů uhlíku a jakéhokoli vhodného kruhového atomu dusíku. Například pyridindiylovou skupinou může být pyridin-2,3-diylová skupina, pyridin-2,4-diylová skupina, pyridin-2,5-diylová skupina, pyridin-2,6-diylová skupina, pyridin-3,4-diylová skupina nebo pyridin-3,5-diylová skupina, piperidindiylovou skupinou může být mimo jiné piperidin-1,2-diylová skupina, piperidin-1,3-diylová skupina, piperidin-1,4-diylová skupina, piperidin-2,3-diylová skupina, piperidin-2,4-diylová skupina nebo piperidin-3,5-diylová skupina, piperazindiylovou skupinou může být mimo jiné piperazin-1,3-diylová skupina, piperazin-1,4-diylová

skupina, piperazin-2,3-diylová skupina, piperazin-2,5-diylová skupina a tak dále. Výše uvedená ustanovení také odpovídajícím způsobem platí pro podskupiny Het ve skupinách Het-alkyl-. Příklady takových skupin Het-alkyl-, které mohou být také nesubstituované nebo substituované na podskupině Het a také na alkylové podskupině jsou (pyridin-2-yl)methylová skupina, (pyridin-3-yl)methylová skupina, (pyridin-4-yl)methylová skupina, 2-(pyridin-2-yl)-ethylová skupina, 2-(pyridin-3-yl)ethylová skupina nebo 2-(pyridin-4-yl)ethylová skupina.

Atomem halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom fluoru, 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 sloučenin obecného vzorce I a zahrnuje všechny poměry stereoizomerů ve směsích. V případě, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být přítomny jako E izomery nebo Z izomery (nebo cis izomery nebo trans izomery), se vynález týká jak čistých E izomerů, tak čistých Z izomerů a směsí E/Z izomerů ve všech poměrech. Předkládaný vynález se také týká všech tautomerních forem sloučenin obecného vzorce I, například formy, ve které je místo skupiny $R^1-NH-C(=NH)-$ uvedené ve vzorci I přítomná tautomerní skupina $R^1-N=C(-NH_2)-$.

Diastereomery, včetně E/Z izomerů, se mohou rozdělit na jednotlivé izomery, například pomocí chromatografie. Racemáty se mohou rozdělit na dva enantiomery pomocí běžných způsobů, například pomocí chromatografie na chirálních fázích nebo pros-

třednictvím rozštěpení, například pomocí krystalizace diastereomerních solí získaných s opticky aktivními kyselinami nebo bázemi. Stereochemicky čisté sloučeniny obecného vzorce I se mohou také získat za použití stereochemicky čistých výchozích látek nebo za použití stereoselektivních reakcí.

Výběr stavebních bloků pro začlenění do sloučenin obecného vzorce I s konfigurací R nebo konfigurací S, nebo v případě aminokyselinové jednotky přítomné ve sloučenině obecného vzorce I výběr stavebního bloku označeného jako D-aminokyselina nebo L-aminokyselina, může záviset například na požadovaných vlastnostech sloučenin obecného vzorce I. Například začlenění D-aminokyselinového stavebního bloku může propůjčit zvýšenou stabilitu *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 dosáhnout toho, aby sloučenina zůstala aktivní pouze po krátký časový úsek. V těchto případech může začlenění L-aminokyselinového stavebního bloku do sloučeniny umožnit endogenním peptidázám v těle pacienta rozložit sloučeninu *in vivo*, a tím omezit expozici pacienta aktivní sloučenině. Podobný účinek lze také pozorovat u sloučenin podle předkládaného vynálezu při změně konfigurace v jiném stavebním bloku z S konfigurace na R konfiguraci nebo naopak. Pokud se vezmou v úvahu medicínální potřeby, odborník pracující v této oblasti může určit vhodné vlastnosti, například výhodnou stereochemii, požadované sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Fyziologicky vhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou netoxické soli, které jsou fyziologicky přijatelné, zejména farmaceuticky použitelné soli. Takové soli sloučenin obecného vzorce I obsahujících kyselé skupiny, například karboxylovou skupinu COOH, jsou například soli s alkalickými kovy nebo soli s kovy alkalických zemin, jako jsou sodné soli, draselné soli, hořečnaté soli a vápenaté soli, a také soli s fyziologicky

přijatelnými kvarterními amoniiovými ionty, jako je tetramethylamonium nebo tetraethylamonium, a kyselé adiční soli s amoniakem a fyziologicky přijatelnými organickými aminy, jako je methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, triethylamin, ethanolamin nebo tris-(2-hydroxyethyl)amin. Bazické skupiny obsažené ve sloučeninách obecného vzorce I, například aminoskupiny nebo amidinoskupiny, 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 citronová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina jantarová, kyselina malonová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová. Předkládaný vynález také zahrnuje kyselé adiční soli sloučenin obecného vzorce I, které obsahují například dvě bazické skupiny s jedním ekvivalentem kyseliny nebo se dvěma ekvivalenty kyseliny.

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou získat pomocí běžných způsobů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známy, například smísením sloučeniny obecného vzorce I s anorganickou nebo organickou kyselinou nebo bází v rozpouštědle nebo ředidle, nebo z jiných solí výměnou kationtů nebo výměnou aniontů. Předkládaný vynález také zahrnuje všechny soli sloučenin obecného vzorce I, které nejsou z důvodu nízké fyziologické snášenlivosti přímo vhodné pro použití v léčivech, ale jsou vhodné například jako meziprodukty pro provádění dalších chemických modifikací sloučenin obecného vzorce I nebo jako výchozí látky pro přípravu fyziologicky přijatelných solí.

Anionty uvedených kyselin, které mohou být přítomny v kyselých adičních solích sloučenin obecného vzorce I, jsou také příkla-

dy aniontů, které mohou být přítomny ve sloučeninách obecného vzorce I, pokud obsahují jednu nebo více kladně nabitých skupin, jako je trialkylamoniový substituent, tj. skupiny vzorce $(\text{alkyl})_3\text{N}^+$ vázané prostřednictvím kladně nabitého atomu dusíku, přičemž tyto skupiny mohou představovat R^{10} , nebo kvarternizované kruhové atomy dusíku v heterocyklických skupinách. Obecně součeninina obecného vzorce I obsahuje jeden nebo více fyziologicky přijatelných aniontů nebo ekvivalentů aniontů, jako jsou protiionty, pokud obsahuje jednu nebo více permanentně kladně nabitých skupin, jako je trialkylamonioskupina. Sloučeniny obecného vzorce I, které současně obsahují bazickou skupinu nebo kladně nabitou skupinu a kyselou skupinu, například amidinoskupinu a karboxylovou skupinu, mohou být přítomny jako zwitterionty (nebo betainy nebo vnitřní soli), které jsou také předmětem podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález dále zahrnuje všechny solváty sloučenin obecného vzorce I, například hydráty nebo adukty s alkoholy. Předkládaný vynález také zahrnuje deriváty a modifikace sloučenin obecného vzorce I, například chráněné formy, předléčiva, tj. sloučeniny, které *in vitro* nutně nevykazují farmakologickou aktivitu, ale které se *in vivo* převádějí na aktivní sloučeniny a další fyziologicky přijatelné deriváty, včetně esterů a amidů kyselinových skupin, a také aktivní metabolity sloučenin obecného vzorce I.

Strukturní jednotky sloučenin obecného vzorce I mají následující výhodné významy, které mohou mít nezávisle na významu dalších jednotek.

Číslo m , tj. počet atomů halogenu, které jsou přítomny jako substituenty na fenylenové skupině znázorněné ve vzorci I, je s výhodou 0, 1 nebo 2, výhodněji 0 nebo 1, zvláště výhodně 0. Ty polohy na fenylenové skupině uvedené ve vzorci I, které nenesou substituent A, nesou atomy vodíku. Tedy, pokud m je

nula a není tedy přítomen žádný substituent A, jmenovaná fenylenová skupina nese čtyři atomy vodíku. Pokud jsou přítomny 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, jmenovaná fenylenová skupina nese 3, 2, 1 nebo 0 atomů vodíku, v tomto pořadí.

Číslo n , tj. počet skupin CH_2 v polymethylenovém řetězci spojujícím atom dusíku amidinoskupiny $\text{C}(=\text{O})\text{-NH}$ uvedené ve vzorci I a skupiny $-\text{CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ je s výhodou 0 nebo 1, výhodněji 0. Tedy s výhodou skupina $-(\text{CH}_2)_n-$ je přímá vazba nebo skupina $-\text{CH}_2-$. Výhodněji je skupina $-(\text{CH}_2)_n-$ přímá vazba, tj. atom dusíku amidinoskupiny $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}-$ je přímo vázaný ke skupině $-\text{CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$.

Substituenty A, které mohou být obecně stejné nebo různé, jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru a atom bromu, výhodněji atom fluoru a atom chloru. Jak je uvedeno výše v souvislosti s arylovými skupinami a fenylovými skupinami obecně, substituenty A mohou být přítomny v jakékoli požadované poloze fenylového kruhu, ke kterému jsou vázány. Pokud je přítomen pouze jeden substituent A, může být umístěn v poloze 2 nebo v poloze 3 vzhledem k (thio)močovinové skupině, pokud jsou přítomny dva substituenty A, mohou být umístěny v olohách 2,3, v polohách 2,5, v polohách 2,6 a v polohách 3,5 vzhledem k (thio)močovinové skupině.

X je s výhodou atom kyslíku.

R^1 je s výhodou atom vodíku, hydroxylová skupina nebo skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, výhodněji atom vodíku, hydroxylová skupina nebo skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště výhodně atom vodíku nebo hydroxylová skupina, nejvýhodněji atom vodíku.

Pokud je arylová skupina přítomná ve skupině R^1 substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12

atomů uhlíku, atom halogenu a alkoxy skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, je s výhodou substituovaná 1, 2 nebo 3, výhodněji 1 nebo 2, stejnými nebo různými substituenty, zvláště výhodně jedním substituentem. Alkylová skupina nebo alkoxy skupina přítomná v substituentu ve skupině R^1 je s výhodou alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, v tomto pořadí.

R^2 je s výhodou vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a skupina arylalkyl 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 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku a skupina arylalkyl obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku. Zvláště výhodně je R^2 atom vodíku.

R^3 je s výhodou atom vodíku.

Pokud je skupina R^4 nebo skupina R^5 nebo cyklická skupina tvořená R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, substituovaná jedním nebo více substituenty R^{10} , může nést například 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo různých substituentů R^{10} , s výhodou 1, 2, 3 nebo 4, výhodněji 1, 2 nebo 3, zvláště výhodně 1 nebo 2, stejné nebo různé substituenty R^{10} .

R^4 je s výhodou vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het a skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} . Výhodněji je R^4 arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů

uhlíku nebo skupina Het, zvláště výhodně arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, například fenylová skupina, kde arylová skupina, skupina Het a fenylová skupina jsou nesubs-
tituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} .

R^5 je s výhodou vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het a skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het nebo skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště výhodně atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku a skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, ještě výhodněji atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a fenylová skupina, nejvýhodněji alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a fenylová skupina, například methylová skupina, ethylová skupina a fenylová skupina, kde alkylová skupina, arylová skupina, fenylová skupina a skupina Het jsou nesubs-
tituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} . Dále je výhodně R^5 alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methylová skupina nebo ethylová skupina.

Nasycený nebo nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruh, který může být tvořen skupinami R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány, může obsahovat 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 kruhových atomů. S výhodou je tento kruh

nasycený nebo nenasycený pětičlenný nebo šestičlenný karbocyklický nebo heterocyklický kruh. Jeden nebo dva kruhové systémy, které mohou být kondenzovány k vazbám v kruhu tvořeném R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány, jsou s výhodou stejné nebo různé monocyklické nebo bicyklické nasycené nebo nenasycené kruhové systémy tvořené pětičlennými nebo šestičlennými kruhy. Výhodněji kruhy kondenzované ke kruhu tvořenému R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány, jsou stejné nebo různé karbocyklické nebo heterocyklické aromatické kruhové systémy, zvláště výhodně aromatické kruhové systémy vybrané z benzenu a naftalenu. Zvláště výhodným aromatickým kruhem, který může být kondenzovaný ke kruhu tvořenému R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány, je benzenový kruh. Příklady kruhových systémů tvořených R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou tyto skupiny vázány, jsou cyklopropan, cyklopentan, cyklohexan, cykloheptan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidin, piperidin, perhydroazepin, indan, inden, dihydronaftalen, tetrahydronaftalen, oktahydronaftalen, dekahydronaftalen, fluoren, benzoindan, ace-naften, 9,10-dihydroantracen, chroman, chromene, isochroman, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin, a tak dále, kdy všechny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} .

R^6 je s výhodou atom vodíku nebo hydroxylová skupina, výhodněji atom vodíku.

V jednom provedení podle předkládaného vynálezu arylová skupina nebo skupina Het, zejména arylová skupina, představující R^4 nebo R^5 nebo přítomná v arylové části nebo části Het skupiny arylalkyl- nebo Het-alkyl- představující R^4 nebo R^5 , zejména taková skupina představující R^4 , je substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} . V tomto provedení podle předkládaného vynálezu tvoří podskupinu sloučenin slou-

čeniny, ve kterých substituent R^{10} nebo substituenty R^{10} na arylových skupinách nebo skupinách Het představujících R^4 nebo R^5 nebo přítomné v arylové části nebo části Het skupiny arylalkyl- nebo skupiny Het-alkyl- představující R^4 nebo R^5 jsou vybrány z atomu halogenu, zejména atomu fluoru, atomu chloru a atomu bromu, alkylové skupiny obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupiny aryloxy- obsahující 6 až 10 atomů uhlíku a skupiny arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde každá arylová skupina ve skupině R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná tak, jak je uvedeno výše. Další podskupina sloučenin v tomto provedení podle předkládaného vynálezu je tvořena sloučeninami, ve kterých v arylových skupinách nebo skupinách Het představujících R^4 nebo R^5 nebo přítomných v arylové části nebo části Het skupiny arylalkyl- nebo skupiny Het-alkyl- představující R^4 nebo R^5 je přítomen jeden substituent R^{10} , který je vybrán ze skupiny, kterou tvoří skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-karbonylamino-, skupina Het-alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminokarbonyl-, skupina Het-alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylaminosulfonyl- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminosulfonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylaminosulfonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy

uhlíku, skupina Het-aminosulfonyl-, skupina Het-alkylamino-sulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylsulfonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylsulfonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylsulfonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-sulfonylamino- a skupina Het-alkylsulfonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, a jsou přítomny nula, jeden nebo dva stejné nebo různé substituenty R^{10} , které jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru a bromu, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina aryloxy- obsahující 6 až 10 atomů uhlíku a skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde každá arylová skupina a skupina Het ve skupině R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná tak, jak je definováno výše. Další podskupinou sloučenin v tomto provedení podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých v arylových skupinách nebo skupinách Het představujících R^4 nebo R^5 nebo přítomných v arylové části nebo části Het skupiny aetylalkyl- nebo skupiny Het-alkyl- představující R^4 nebo R^5 je přítomen jeden substituent R^{10} , který je vybrán buď ze skupiny, kterou tvoří skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-karbonylamino- a skupina Het-alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nebo ze skupiny, kterou tvoří skupina alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6

až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminokarbonyl- a skupina Het-alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nebo ze skupiny, kterou tvoří skupina alkylaminosulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminosulfonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylaminosulfonyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminosulfonyl- a skupina Het-alkylaminosulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nebo ze skupiny, kterou tvoří skupina alkylsulfonylamino- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylsulfonylamino- obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupina arylalkylsulfonylamino- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-sulfonylamino- a skupina Het-alkylsulfonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, a v každém případě jsou přítomny nula, jeden nebo dva stejné nebo různé substituenty R^{10} , které jsou vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, zejména atom fluoru, atom chloru a atom bromu, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina aryloxy- obsahující 6 až 10 atomů uhlíku a skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde každá arylová skupina a skupina Het ve skupině R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná tak, jak je definováno výše.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých jedna nebo více skupin má výhodné významy nebo má jeden nebo více konkrétních významů uvedených v příslušných definicích nebo v obecných vysvětleních v příslušných skupinách, kdy všechny kombinace těchto výhodných významů a konkrétních označení tvoří součást podle předkládaného vynálezu. Také všechny výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou předmětem podle předkládaného vynálezu ve všech stereoizomerních

formách a jejich směsích v jakémkoli poměru a ve formě fyziologicky přijatelných solí. Například je skupina výhodných sloučenin tvořena sloučeninami obecného vzorce I, kde n je 0;

R^3 je atom vodíku;

R^5 je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

a m , A , X , R^1 , R^2 , R^4 , R^6 a R^{10} mají význam definovaný v obecných definicích nebo výhodných definicích, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Skupina výhodných sloučenin je tvořena sloučeninami obecného vzorce I, kde

n je 0;

m je 0 nebo 1;

R^2 je atom vodíku;

R^3 je atom vodíku;

R^5 je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

R^6 je atom vodíku nebo hydroxylová skupina;

X je atom kyslíku;

a A , R^1 , R^4 a R^{10} mají význam definovaný v obecných definicích nebo výhodných definicích, ve všech stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Podskupinu sloučenin podle předkládaného vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde

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

n je 0, 1, 2 nebo 3;

A je atom halogenu;

X je atom síry nebo kyslíku;

R^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina arylalkoxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina aryloxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, kde každá arylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, atom halogenu a alkoxyskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina R^{20} -alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina R^{20} -aryl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a skupina R^{20} -arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina hydroxykarbonyl-, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku a skupina arylalkoxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, kyanoskupina, hydroxylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R^4 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het a skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina arylalkyl-aminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina Het-alkyl-aminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

nebo

R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří nasycený nebo nenasycený tříčlenný až osmičlenný kruh, kterým je karbocyklický kruh nebo heterocyklický kruh obsahující 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a který může být kondenzovaný k jednomu nebo dvěma nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémům nebo heterocyklickým kruhovým systémům obsahujícím 5 až 10 kruhových

atomů, ze kterých mohou být 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, kde vznikající skupina $R^4(R^5)C$ je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, skupina fenylalkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina fenylalkoxy- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina fenoxý-, fenyllová skupina, skupina Het, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, atom halogenu, oxoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina alkylkarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, amidinoskupina, acetiminoskupina, skupina tri-(alkyl)amonio- obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylamino- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina di-(alkyl)amino- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonylmethoxy-, skupina alkylsulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkylsulfonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina fenylsulfonylamino- a skupina fenylsulfonyl-, kde skupina Het a každá fenyllová skupina obsažená ve skupině R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná jednou nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, oxoskupina, hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

trifluormethylová skupina, kyanoskupina, trifluormethoxyskupina, skupina alkylsulfonyl- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, aminoskupina, skupina alkylamino- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, di-(alkyl)amino- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a skupina alkylkarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

Het je zbyteknasyceného nebo nenasyceného monocyklického nebo bicyklického, tříčlenného až desetičlenného heterocyklického kruhového systému obsahujícího 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry;

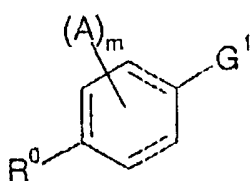
ve všech stereoizomerních formách a jejich směsích v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Dále jsou výhodnými sloučeninami obecného vzorce I sloučeniny, ve kterých jsou chirální centra přítomna nezávisle na sobě při jednotné nebo v podstatě jednotné konfiguraci.

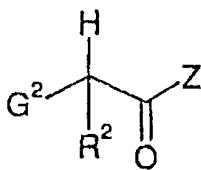
Předkládaný vynález se také týká způsobů přípravy, kterými lze získat sloučeniny obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou obecně připravit spojením dvou nebo více fragmentů (nebo stavebních bloků), které se mohou retrosynteticky odvodit od sloučenin obecného vzorce I. Při přípravě sloučenin obecného vzorce I může být obecně výhodné nebo nezbytné 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 převedou na požadované funkční skupiny. Jako příklady prekurzorních skupin je možné uvést kyanoskupiny, které se mohou později převést na amidinoskupiny, nebo nitroskupiny, které se mohou později převést na aminoskupiny. Chránící skupiny (nebo blokující skupiny), které mohou být přítomny na funkčních skupinách, zahrnují allylovou skupinu, terc-bu-

tylovou skupinu, benzylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu (Alloc), terc-butoxykarbonylovou skupinu (Boc), benzyloxykarbonylovou skupinu (Z) a 9-fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu (Fmoc) jako chránící skupiny pro hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminoskupinu a amidinoskupinu.

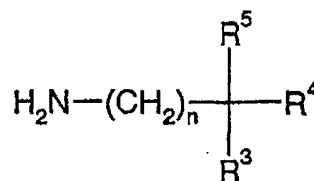
Při přípravě sloučenin obecného vzorce I mohou být stavební bloky připojeny zejména provedením jedné nebo více kondenzačních reakcí a/nebo adičních reakcí, jako je amidová kondenzace a tvorba (thio)močoviny, tj. tvorba amidové vazby mezi karboxylovou kyselinovou skupinou jednoho stavebního bloku a aminoskupinou jiného stavebního bloku, nebo přípravou (thio)močovinové vazby mezi dvěma aminoskupinami dvou stavebních bloků. Například se mohou sloučeniny obecného vzorce I připravit spojením stavebních bloků vzorce II, III a IV



II



III



IV

pomocí tvorby (thio)močovinového můstku skupiny G^1 uvedené ve vzorci II a skupiny G^2 uvedené ve vzorci III známým způsobem a přípravou amidové vazby mezi derivátem karboxylové kyseliny COZ uvedeným ve vzorci III a skupinou NH_2 uvedenou ve vzorci IV známým způsobem.

Ve sloučeninách obecného vzorce II, III a IV mají skupiny a čísla m , n , A , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 významy definované výše. R^0 je amidinoskupina $R^1NH-C(=NH)-$, kde R^1 má význam definovaný výše, nebo její chráněná forma nebo její prekurzor, například kyano skupina, která se později převede na skupinu $R^1NHC(=NH)-$ přítomnou ve finální sloučenině obecného vzorce I. Obecně kromě významů skupin a substituentů uvedených výše mohou být ve

sloučeninách vzorce II, III a IV funkční skupiny také přítomny ve formě prekurzorních skupin, které se později převedou na skupiny přítomné ve sloučeninách obecného vzorce I, nebo mohou být přítomny v chráněné formě.

Jedna ze skupin G^1 a G^2 je volná aminoskupina, tj. skupina NH_2 v případě G^1 a skupina NHR^6 v případě G^2 , a druhá je aminoskupina vhodně funkcionalizovaná pro tvorbu (thio)močovinového můstku, nebo se převede na takovou funkcionalizovanou skupinu, například iso(thio)kyanatoskupinu nebo alkoxykarbonylaminoskupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo trichlormethylkarbonylaminoskupinu nebo azolyl-N-(thio)karbonylaminoskupinu, jako je imidazol-1-yl(thio)karbonylaminoskupinu, kde funkcionalizovaná skupina G^2 obsahuje skupinu R^6 nebo chráněnou formu nebo prekurzor skupiny R^6 . Skupina Z ve sloučeninách vzorce III je hydroxylová skupina nebo nukleofilně substituovatelná odstupující skupina, tj. skupina COZ ve sloučeninách vzorce III je karboxylová skupina $COOH$ nebo aktivovaný derivát karboxylové kyseliny, jako je například chlorid kyseliny, ester, jako je alkylester obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo směsný anhydrid.

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

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I se nejprve mohou spojit sloučeniny obecného vzorce II a III a vznikající meziprodukt se potom kondenzuje se sloučeninou vzorce IV za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Právě tak se mohou nejprve kondenzovat sloučeniny vzorce III a IV a získaný meziprodukt

se potom může vázat ke sloučenině vzorce II za získání sloučeniny obecného vzorce I. Po kterémkoli takovém reakčním kroku v průběhu takové syntézy se mohou provést kroky chránění a odstranění chránících skupin a konverze prekurzorních skupin na požadované finální skupiny a další modifikace.

Může se připravit (thio)močovinový můstek mezi stavebními bloky vzorce II a III, například nejprve převedením aminoskupiny (skupiny NH_2) sloučeniny obecného vzorce II představující G^1 na funkcionalizovanou aminoskupinu, jako je iso(thio)kyanatoskupina pomocí (thio)fosgenu nebo ekvivalentu fosgenu, jako je trifosgen, nebo alkoxykarbonylaminoskupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku pomocí alkylchloroformiátu obsahujícího v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, jako je ethylchloroformiát nebo isobutylchloroformiát, nebo imidazol-1-yl(thio)karbonylaminoskupinu pomocí N,N' -(thio)karbonyldiimidazolu, nebo trichlormethylkarbonylaminoskupinu pomocí trichloracetylchloridu. Získaný meziprodukt se potom reaguje se sloučeninou vzorce III, kde G^2 je volná skupina NHR^6 , která se aduje na iso(thio)kyanatoskupinu nebo nahrazuje imidazolylovou skupinu, alkoxyskupinu nebo trichlormethylovou skupinu, v tomto pořadí. Alternativně se nejprve aminoskupina (skupina NHR^6) ve sloučenině vzorce III představující G^2 může funkcionalizovat za získání iso(thio)kyanatoskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, imidazol-1-yl(thio)karbonylové skupiny nebo trichlormethylkarbonylaminoskupiny a vznikající meziprodukt se potom reaguje se sloučeninou vzorce II, kde G^1 je volná skupina NH_2 . Konverze aminoskupiny na iso(thio)kyanatoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, imidazol-1-yl(thio)karbonylovou skupinu nebo trichlormethylkarbonylaminoskupinu a také následující reakce meziproduktu s aminem se může provádět podle standardních postupů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti dobře známé.

Při syntéze sloučenin obecného vzorce I se mohou použít různé obecné způsoby přípravy amidové vazby, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe, například z peptidové chemie. Kondenzační krok amidu se může s výhodou provádět za použití volné karboxylové kyseliny, tj. sloučeniny vzorce III nebo kondenzačního meziproduktu, ve kterém je skupinou COZ reagující v tomto kroku skupina COOH, za aktivace karboxylové skupiny, s výhodou *in situ*, pomocí běžného kondenzačního činidla, jako je karbodiimid, jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC) nebo diisopropylkarbodiimid (DIC), nebo N,N'-karbonyldiazol, jako je N,N'-karbonyldiimidazol, nebo uroniová sůl, jako je O-((kyano(ethoxykarbonyl)methylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborát (TOTU) nebo O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (HATU), nebo ester chloromravenčí kyseliny, jako je ethylchloroformiát nebo isobutylchloroformiát, nebo tosylchlorid, nebo anhydrid propylfosfonové kyseliny nebo jiného činidla, potom reakcí aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny s aminosloučeninou vzorce IV. Amidová vazba se může také tvořit reakcí aminosloučeniny s halogenidem karboxylové kyseliny, zejména chloridem karboxylové kyseliny, který se může připravit v odděleném 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 pyridin-2-ylthioesteru, tj. se sloučeninou vzorce III nebo s kondenzačním meziproduktem, ve kterém je skupina jako Z chlor, methoxyskupina, ethoxyskupina, popřípadě substituovaná fenoxyskupina, methylthioskupina, fenylthioskupina nebo pyridin-2-ylthioskupina.

Aktivační reakce a kondenzační reakce se obvykle provádějí 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 nebo dalších rozpouštědel nebo směsí těchto rozpouštědel. V závislosti na konkrétním způsobu se může reakční teplota pohybovat v širokém rozmezí a může být například $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu rozpouštědla nebo ředidla. Také v závislosti na použitém způsobu může být nezbytné nebo výhodné přidat hodně množství jednoho 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 neutralizaci kyseliny, která vzniká, nebo pro uvolnění volné báze aminosloučeniny, která se použije ve formě kyselé adiční soli nebo N-hydroxyazol, jako je 1-hydroxybenzotriazol, nebo katalyzátoru, jako je 4-dimethylaminopyridin. Podrobnosti o způsobech přípravy aktivovaných derivátů karboxylových kyselin a vzniku amidových vazeb a esterových vazeb a také literární zdroje jsou uvedeny v různých standardních odkazech, jako je například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992; nebo Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]*, Georg Thieme Verlag.

Chránicí skupiny, které mohou být dosud přítomny v produktech získaných při kondenzačních reakcích se potom odstraní pomocí běžných postupů. Například terc-butylová chránicí skupina se může odštěpit pomocí trifluoroctové kyseliny. Zejména terc-butoxykarbonylovou skupinou substituovaná amidinoskupina nebo aminoskupina, která je chráněnou formou amidinoskupiny nebo aminoskupiny, se může zbavit chránicí skupiny, tj. převést na amidinoskupinu nebo aminoskupinu, reakcí s kyselinou trifluoroctovou. Jak již bylo vysvětleno, funkční skupiny se mohou také generovat po kondenzační reakci z vhodných prekurzorních skupin. Dále se může pomocí známých postupů provést převedení na fyziologicky přijatelné soli nebo předléčiva sloučenin obecného vzorce I.

Jako příklady způsobů zavedení konkrétních funkčních skupin je možné uvést zavedení amidinoskupin, tj. skupiny $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$ také nazývaných jako skupina amino-imino-methyl- nebo karbamimidoylová skupina, přičemž tyto skupiny mohou například také představovat skupinu R^{10} . 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 získaného thioamidu a následná reakce s amoniakem. Dalším způsobem je adice hydroxylaminu na kyanoskupinu, která vede k hydroxylamidinoskupině. Pokud je to vhodné, může se požadovaná vazba $\text{N}-\text{O}$ v hydroxylamidinu štěpit, například pomocí katalytické hydrogenace, za vzniku amidinu.

Obecně se reakční směs obsahující finální sloučeniny obecného vzorce I nebo meziprodukt zpracuje a, pokud je to vhodné, produkt se čistí pomocí běžných způsobů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známy. Například se může syntetizovaná sloučenina čistit za použití dobře známých postupů, jako je krystalizace, chromatografie nebo kapalinová chromatografie s vysokým rozlišením na reverzní fázi (RP-HPLC) nebo dalších separačních způsobů založených například na velikosti, náboji nebo hydrofobičnosti sloučeniny. Podobně se mohou použít známé způsoby, jako je sekvenční analýza aminokyselin, NMR, IČ a hmotová spektrometrie (MS) použít pro charakterizaci sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Reakce popsané výše a níže, které se provádějí při syntéze sloučenin obecného vzorce I, se mohou obecně provádět pomocí způsobů, které se běžně používají v oblasti chemie ve fázi roztoku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují aktivitu faktoru VIIa enzymu koagulace krve. Jsou zejména specifickými

inhibitory faktoru VIIa. Podle předkládaného vynálezu znamená termín specifický, pokud se použije v souvislosti s inhibicí aktivity faktoru VIIa, že sloučenina obecného vzorce I ,úže inhibovat aktivitu faktoru VIIa, aniž by významně inhibovala aktivitu jiných specifikovaných proteáz zahrnutých do koagula-
ce krve a/nebo fibrinolýzní dráhy, například faktoru Xa, plas-
minu a trombinu (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, pomocí inhibice hromadění faktoru VIIa v protrombinázovém komplexu.

Z důvodu své inhibiční aktivity vzhledem k faktoru VIIa jsou sloučeniny obecného vzorce I výhodnými farmakologicky aktiv-
ními sloučeninami, které jsou vhodné například pro ovlivnění koagulace krve (nebo srážení krve) a fibrinolýzy a pro léčení, včetně léčby a profylaxe, onemocnění, jako jsou například kardiovaskulární onemocnění, tromboembolická onemocnění nebo restenóza. 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 léčbu a profylaxi. Mohou se podávat jako takové nebo ve směsích 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 a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález se 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 jejich předléčiv pro přípravu léčiv pro inhibici faktoru VIIa nebo pro ovlivnění koagulace krve nebo fibrinolýzy nebo pro léčení (včetně terapie a profylaxe) onemocnění uvedených výše

nebo níže, například pro přípravu léčiv pro léčení 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 onemocnění uvedených výše a níže, například pro použití při léčení (včetně terapie a profylaxe) kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických onemocnění nebo restenózy a způsobů léčení zaměřených na tyto účely, včetně způsobů uvedených terapií 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 a farmaceuticky přijatelný nosič, tj. jednu nebo více farmaceuticky přijatelných nosných látek (nebo vehikula) a/nebo přísadu (nebo excipient).

Léčiva se mohou podávat perorálně, například ve formě pilulek, tablet, lakovaných tablet, potahovaných tablet, granulí, tvrdých a měkkých želatinových tobolek, roztoků, sirupů, emulzí, suspenzí nebo aerosolových směsí. Podávání se však může také provádět rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například nitrožilně, mezisvalově nebo subkutánně, ve formě injekčních roztoků nebo infuzních roztoků, mikrokapsulí, implantátů nebo tyčinek nebo perkutánně nebo topicky, například ve formě mastí, roztoků nebo tinktur, nebo jinými způsoby, například ve formě aerosolu nebo nosního spreje.

Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu se připravují pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známé, přičemž se kromě sloučenin(y) obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich předléčiv použijí farmaceuticky přijatelné inertní anorganické a/nebo organické nosné látky a/nebo přísady. Při přípravě pilulek,

tablet, potahpvaných tablet a tvrdých želatinových tobolek je možné použít například laktózu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselinu stearovou nebo její soli a tak dále. Nosné látky pro měkké želatinové tobolky a čípky jsou například tuky, vosky, polotuhé a kapalné polyoly, přírodní nebo ztužené oleje, a tak dále. Vhodnými nosnými látkami pro přípravu roztoků, například injekčních roztoků, nebo emulzí nebo sirupů, jsou například voda, salin, alkoholy, glycerol, polyoly, sacharóza, invertovaný cukr, glukóza, rostlinné oleje, a tak dále. Vhodnými nosnými látkami pro mikrokapsule, implantáty nebo tyčinky jsou například kopolymery glykolové kyseliny a kyseliny mléčné. Farmaceutické přípravky běžně obsahují 0,5 až 90 % hmotnostních sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo předléčiv. Množství aktivní složky obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího předléčiva ve farmaceutickém přípravku je obvykle 0,5 až 1000 mg, s výhodou 1 až 500 mg, na jednotku, ale v závislosti na typu farmaceutického přípravku může být také vyšší.

Kromě aktivních složek obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo předléčiv a nosných látek mohou farmaceutické přípravky obsahovat jednu nebo více přísad, jako jsou například plniva, rozvolňovadla, pojiva, lubrikanty, smáčedla, stabilizující látky, emulgátory, konzervační látky, sladidla, barviva, příchutě, aromatické látky, zahušťovadla, ředidla, pufrující látky, rozpouštědla, solubilizující látky, činidla pro dosažení depotního účinku, soli pro úpravu osmotického tlaku, potahovací činidla nebo anti-oxidanty. 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 být cílem výběru jednotlivých sloučenin dosažení konkrétního farmakologického profilu farmaceutického přípravku. Například

vysoce účinná sloučenina s kratším trváním působení se může kombinovat s dlouhopůsobící sloučeninou o nižší účinnosti. Flexibila dosažená s ohledem na výběr substituentů ve sloučeninách obecného vzorce I umožňuje vysoký stupeň kontroly biologických a fyzikálněchemických vlastností sloučenin a tak umožňuje výběr takových požadovaných sloučenin. Dále kromě nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího předléčiva farmaceutické přípravky mohou také obsahovat jednu nebo více terapeuticky nebo profylakticky aktivních přísad.

Jako inhibitory faktoru VIIa jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich předléčiva obecně vhodné pro léčbu a profylaxi onemocnění, při kterých hraje roli nebo má nežádoucí rozsah aktivita faktoru VIIa, nebo která mohou být výhodně ovlivněna inhibicí faktoru VIIa nebo snížením jeho aktivity, nebo pro jejichž prevenci, zmírnění nebo léčení je podle lékaře vhodná inhibice faktoru VIIa nebo snížení jeho aktivity. Protože inhibice faktoru VIIa ovlivňuje koagulaci krve a fibrinolýzu, sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich předléčiva jsou obecně vhodné pro snížení srážlivosti krve nebo léčbu a profylaxi onemocnění, při kterých hraje roli nebo má nežádoucí rozsah aktivita systému koagulace krve, nebo pro jejichž prevenci, zmírnění nebo léčení je podle lékaře vhodné snížení aktivity systému srážlivosti krve. Konkrétním předmětem podle předkládaného vynálezu jsou 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 jejího farmaceutického přípravku.

Onemocnění, při kterých může být výhodná sloučenina obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl a/nebo její předléčivo, zahrnují například kardiovaskulární onemocnění.

.

Při použití sloučenin obecného vzorce I se může dávka měnit v širokém rozmezí a protože je obvyklá a pro lékaře známá, měla by vyhovovat stavu pacienta v každém jednotlivém případě. Závisí například na konkrétní použité sloučenině, povaze a závažnosti onemocnění, které se má léčit, na způsobu a rozvrhu podávání, nebo na tom, zda se léčí akutní nebo chronické onemocnění nebo zda se provádí profylaxe. Příslušná dávka se může stanovit za použití klinických přístupů, které jsou v oblasti medicíny dobře známé. Obecně se denní dávka pro dosažení požadovaných výsledků 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, zejména v případě podávání relativně vysokých množství, na několik, například 2, 3 nebo 4, podávání. Tak je to běžné, v závislosti na odezvě

pacienta může být nutné zvýšit nebo snížit výše uvedenou dávku.

Sloučenina obecného vzorce I se může také s výhodou použít jako antikoagulant mimo tělo pacienta. Například se může účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu uvést do styku s čerstvě odebraným vzorkem krve za účelem prevence srážení krevního vzorku. Dále se mohou sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli použít pro diagnostické účely, například pro *in vitro* diagnózy, a jako pomocná látka nebo nástroj při biochemických výzkumech. Například se může sloučenina obecného vzorce I použít při testech za účelem identifikace přítomnosti faktoru VIIa nebo izolace faktoru VIIa ve v podstatě čisté formě. Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být značena například radioizotopem a značená sloučenina vázaná na faktor VIIa se potom detekuje za použití rutinního způsobu vhodného pro detekci konkrétní značky. Sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl se tedy může s výhodou použít jako sonda pro detekci umístění nebo množství aktivity faktoru VIIa *in vivo*, *in vitro* nebo *ex vivo*.

Dále se mohou sloučeniny obecného vzorce I použít jako syntetické meziprodukty při přípravě jiných sloučenin, zejména jiných farmaceuticky aktivních sloučenin, které lze získat ze sloučenin obecného vzorce I, například zavedením substituentů nebo modifikací funkčních skupin.

Rozumí se, že modifikace, které v podstatě neovlivňují aktivitu různých provedení podle vynálezu, tvoří součást předkládaného vynálezu. Následující příklady jsou tdy určeny pouze pro ilustraci a v žádném ohledu neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

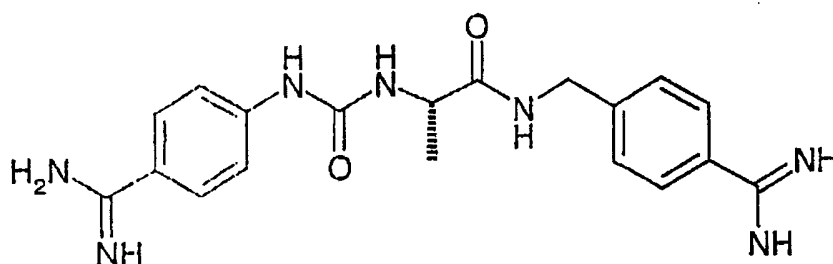
Zkratky

DCC	N,N'-Dicyklohexylkarbodiimid
DIEA	N,N-Diisopropyl-N-ethylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
NEM	N-Ethylmorfolin
HOBt	N-Hydroxybenzotriazol
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Kyselina trifluoroctová
TOTU	O-(Kyano(ethoxykarbonyl)methylenamino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborát

Pokud se v posledním kroku syntézy sloučenin použije kyselina, jako je kyselina trifluoroctová nebo kyselina octová, například pokud se použije kyselina trifluoroctová pro odstranění terc-butylové skupiny nebo pokud se sloučenina čistí pomocí chromatografie za použití eluentu, který obsahuje takovou kyselinu, získá se v některých případech v závislosti na způsobu zpracování (například podrobnosti způsobu sušení za zmrazení) sloučenina částečně nebo úplně ve formě soli použité kyseliny, například ve formě soli s kyselinou octovou nebo soli s kyselinou trifluoroctovou.

Příklad 1

(S)-N-(4-Karbamimidoylbenzyl)-2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureidol]propionamid



a) ethylester (S)-2-[3-(4-kyanofenyl)ureido]propionové kyseliny

Roztok 2,3 g (0,0195 mol) 4-aminobenzonitrilu a 3,5 g (0,332 mol) N,N'-karbonyldiimidazolu v 20 ml dimethylformamidu se 7 hodin zahřívá na 80 °C. Přidá se roztok 3 g (0,0195 mol) ethylesteru L-alaninu v 15 ml dimethylformamidu a míchání pokračuje 3 dny při 80 °C. Přidá se 300 ml vody a sraženina se odfiltruje a získá se 750 mg dimeru jako vedlejšího produktu. Roztok se extrahuje ethylacetátem a získají se 3 g sloučeniny uvedené v názvu, která obsahuje odpovídající kyselinu jako vedlejší produkt.

MS 262,1 (M+1)⁺

b) (S)-2-[3-(4-Kyanofenyl)ureido]propionová kyselina

Roztok 3 g (0,0115 mol) sloučeniny z příkladu 1a) v 60 ml methanolu a 5,75 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se voda. Přidá se 1N vodný roztok chlorovodíkové kyseliny a oddělí se sraženina za získání 0,95 g (37 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 234,2 (M+1)⁺

c) (S)-N-(4-Kyanobenzyl)-2-[3-(4-kyanofenyl)ureido]propionamid

K roztoku 0,222 g (0,953 mol) sloučeniny z příkladu 1b) se při 0 °C přidá 0,290 g (0,953 mol) soli p-toluensulfonové kyseliny a 4-aminomethylbenzonitrilu, 0,12 ml NEM a 0,129 g (0,953 mol) HOBT v 20 ml dimethylformamidu a 0,179 g (0,953 mol) DCC. Roztok se míchá 1 hodinu při 3 až 10 °C a 12 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 60 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a získá

se 0,46 g sloučeniny uvedené v názvu, která se použije bez dalšího čištění

MS 348,1 (M+1)⁺

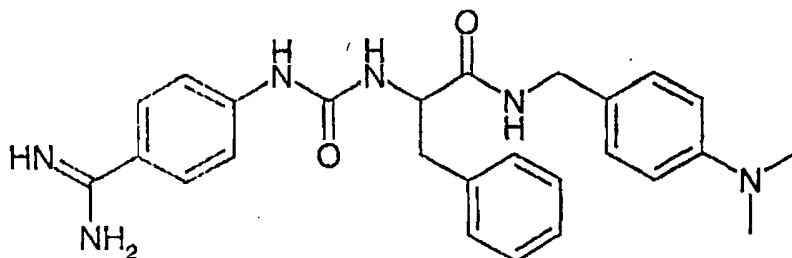
d) (S)-N-(4-karbamimidoylbenzyl)-2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)-ureido]propionamid

Roztok 0,380 g (1,10 mol) sloučeniny z příkladu 1c) v 5 ml směsi pyridin/triethylamin (1:1) se nasytí plynným hydrogen-sulfidem (N₂). Po 48 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a přidá se roztok 0,60 ml (11 mmol) methyl-jodidu ve 2 ml acetonu. Po 48 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní a přidá se roztok 0,85 mg (11 mmol) octanu amonného v 10 ml methanolu a 0,5 ml kyseliny octové a směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se čistí pomocí HPLC a získá se 24 mg (36 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 382,3 (M+1)⁺; MS 191,6 (1/2 (M+2))²⁺

Příklad 2

2-[3-(4-Karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(4-dimethylaminobenzyl)-3-fenylpropionamid



a) ethylester 3-fenyl-2-[3-(4-kyanofenyl)ureido]propionové kyseliny

K roztoku 6 g (27,37 mmol) ethylesteru 2-isokyanato-3-fenylpropionové kyseliny v 50 ml dimethylformamidu se při 3 °C bě-

hem 20 minut přidá roztok 2,23 g (27,37 mmol) 4-aminobenzonitrilu v 30 ml dimethylformamidu. Míchání pokračuje sedm dní při teplotě místnosti a potom se postupně přidá dalších 2,86 g ethylesteru 2-isokyanato-3-fenylpropionové kyseliny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, promyje se 20 ml vody, dvakrát 20 ml směsi nasyceného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a síranu draselného 1:1 a čtyřikrát 90 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání 12,20 g sloučeniny uvedené v názvu, která se použije bez čištění.

MS 338,3 (M+1)⁺

b) ethylester 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-3-fenylpropionové kyseliny

Roztok 12,04 g sloučeniny z příkladu 2a) ve 100 ml ethanolu se sytí suchým plynným chlorovodíkem při 5 až 15 °C. Po 48 hodinách při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří. Ke zbytku se přidá 19 ml (57,1 mmol) nasyceného roztoku amoniaku v ethanolu a směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje a k roztoku se přidá 180 ml ethylacetátu. Sraženina se odfiltruje a získá se 7,5 g (67 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 355,2 (M+1)⁺

c) ethylester 2-{3-[4-(terc-butoxykarbonylamino-terc-butoxykarbonylimino-methyl)fenyl]ureido}-3-fenylpropionové kyseliny

Směs 7,5 g (19,19 mmol) sloučeniny z příkladu 2b), 4,84 g (57,56 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného a 8,37 g (38,37 mmol) di-terc-butyldikarbonátu v 100 ml ethanolu se míchá při 40 °C. Po 16 hodinách se anorganická sůl odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v 150 ml ethylacetátu, promyje se 50 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a

odpaří se za získání 8,91 g sloučeniny uvedené v názvu, která se použije bez čištění.

d) sodná sůl 2-{3-[4-(terc-butoxykarbonylamino-terc-butoxykarbonylimino-methyl)fenyl]ureido}-3-fenylpropionové kyseliny

K roztoku 8,91 g sloučeniny z příkladu 2c) v 70 ml ethanolu se přidá 0,84 g (21,11 mmol) roztoku hydroxidu sodného v 15 ml vody. Po 7 hodinách při teplotě místnosti se roztok odpaří na 40 ml, ochladí se a sraženina se odfiltruje a promyje se dvakrát 15 ml ethylacetátu a 20 ml etheru a získá se 4,16 g sloučeniny uvedené v názvu.

MS 527,3 (M+1)⁺

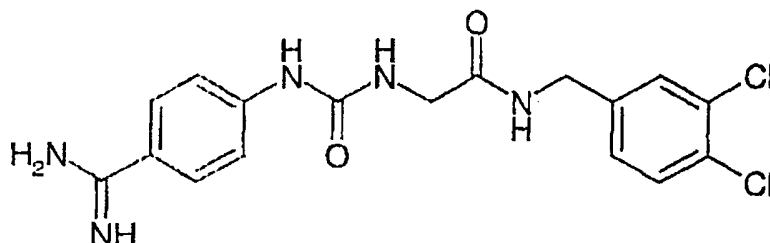
e) 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(4-dimethylaminobenzyl)-3-fenylpropionamid

K roztoku 0,40 g (0,73 mmol) sloučeniny z příkladu 2d), 0,16 g (0,73 mmol) dihydrochloridu 4-dimethylaminobenzylaminu a 0,10 g (0,73 mmol) HOBt) v 15 ml dimethylformamidu se při 0 °C přidá 0,17 g (0,8 mmol) DCC. Roztok se míchá 1 hodinu při 3 až 10 °C a 12 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 40 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a filtruje se. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek 0,48 g se míchá s 1,12 ml (14,6 mmol) kyseliny trifluoroctové a 0,17 g vody 24 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 20 ml ethylacetátu a 20 ml n-pentanu, směs se ochladí a sraženina se odfiltruje a získá se 138 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 147 °C.

MS 459,3 (M+1)⁺; MS 230,1 (1/2 (M+2)²⁺)

Příklad 3

2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(3,4-dichlorbenzyl)acetamid



a) ethylester 2-[3-(4-kyanofenyl)ureido]octové kyseliny

K roztoku 24,5 ml (0,212 mol) ethoxykarbonylmethylisokyanátu ve 100 ml dimethylformamidu se během 30 minut při 0 °C přidá roztok 25 g (0,212 mol) 4-aminobenzonitrilu ve 100 ml dimethylformamidu. Po 7 dnech míchání se periodicky přidá dalších 18,5 ml (0,156 mol) ethoxykarbonyl-diethylisokyanátu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se míchá ve směsi ethylacetát/diethylether. Směs se filtruje a získá se 39,12 g (74 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 140 až 144 °C, která se použije bez dalšího čištění.

b) ethylester 2-[3-(4-ethoxykarbonimidoylfenyl)ureido]octové kyseliny

Míchající se směsí 22,73 g (0,0919 mol) sloučeniny z příkladu 3a) v 500 ml ethanolu se při 0 °C probublává suchý, plynný chlorovodík. Po 2 dnech míchání se pevná látka rozpustí. Po dalších 2 dnech míchání se pevná látka srazí. Pevná látka se odfiltruje a získá se 36,99 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 140 °C, která se použije bez dalšího čištění.

c) ethylester 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]octové kyseliny

K suspenzi 18,80 g (0,057 mol) sloučeniny z příkladu 3b) v 300 ml ethanolu se přidá 150 ml (0,145 mol) roztoku amoniaku v ethanolu. Po 30 hodinách se sraženina filtruje a promyje se malým množstvím ethanolu. Zbytek se míchá s etherem a filtruje za získání 12,33 g (82 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 265,1 (M+1)⁺

d) ethylester 2-{3-[4-(terc-butoxykarbonylaminoimino-methyl)-fenyl]ureido}octové kyseliny

K suspenzi 42 g (0,14 mol) sloučeniny z příkladu 3c) a 35,19 g (0,42 mol) hydrogenuhličitanu sodného v 1,4 l ethanolu se postupně přidá 70,2 g (0,32 mol) diterc-butyldikarbonátu, přičemž se suspenze míchá a zahřívá na 50 °C. Po 2 dnech se směs filtruje a rozpouštědlo se odpaří na konečný objem 100 ml. Sraženina se filtruje při 0 °C a zbytek se promyje diethyletherem. Zbytek se krystalizuje z ethanolu a získá se 18,28 g (36 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 107 až 110 °C.

MS 365,3 (M+1)⁺

e) sodná sůl 2-{3-[4-(terc-butoxykarbonylamino-imino-methyl)-fenyl]ureido}octové kyseliny

K suspenzi 2,0 g (5,49 mmol) sloučeniny z příkladu 3d) v 50 ml ethanolu se přidá roztok 0,22 g (5,49 mmol) hydroxidu sodného. Po 20 hodinách míchání při 20 °C se rozpouštědlo odpaří a zbytek se suší za zmrazení a získá se 1,98 g (99 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 337,2 (M+1)⁺

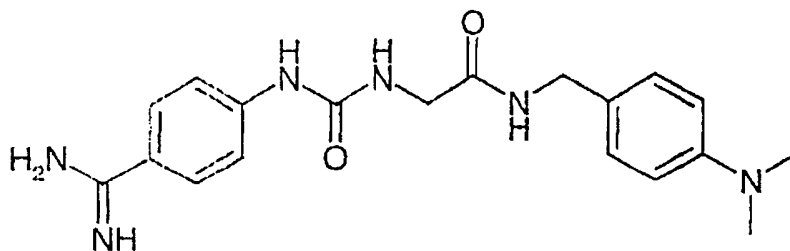
f) 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(3,4-dichlorbenzyl)-acetamid

K roztoku 0,22 ml 3,4-dichlorbenzylaminu, 0,6 g (1,67 mmol) sloučeniny z příkladu 3e) a 0,23 g (1,67 mmol) HOBt v 30 ml dimethylformamidu se přidá při 0 °C 0,38 g (1,84 mmol) DCC. Roztok se míchá 1 hodinu při 3 až 10 °C a 12 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát 15 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 40 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Zbytek se rozpustí v 2,57 ml kyseliny trifluoroctové a 0,38 ml vody a míchá se 24 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 20 ml dichlormethanu a 40 ml diethyletheru a sraženina se filtruje a získá se 0,59 g (69 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 221 až 224 °C.

MS 394,1 (M+1)⁺

Příklad 4

2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(4-dimethylaminobenzyl)-acetamid



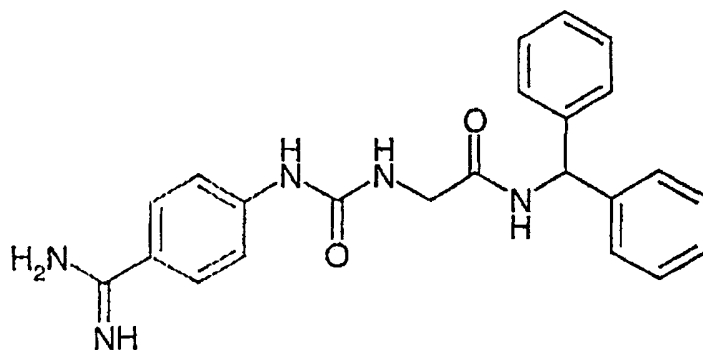
K roztoku 0,42 g (2,79 mmol) 4-dimethylaminobenzylaminu, 1 g (2,79 mmol) sloučeniny z příkladu 3e) a 0,38 g (2,79 mmol) HOBt v 50 ml dimethylformamidu se při 0 °C přidá 0,63 g (3,07 mmol) DCC. pH se upraví na 6 přidáním 0,46 ml NEM. Roztok se míchá 1 hodinu při 3 až 10 °C a 12 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje a zbytek se rozpustí ve 110 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát 80 ml nasyceného

vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Zbytek se rozpustí v 0,76 ml kyseliny trifluoroctové a 0,12 ml vody a míchá se 24 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi aceton/voda a získá se 0,28 g (48 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 209 až 214 °C.

MS 369,2 (M+1)⁺; MS 185,0 (1/2 (M+2)²⁺)

Příklad 5

N-Benzhydryl-2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]acetamid



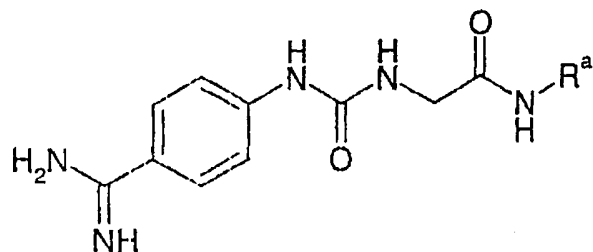
K roztoku 0,1 g (0,3 mmol) sloučeniny z příkladu 3e) v 5 ml dimethylformamidu se přidá 0,051 g (0,3 mmol) benzhydrylaminu, 0,064 g (0,6 mmol) NEM a 0,092 g (0,3 mmol) TOTU. Roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 5 ml 90% kyseliny trifluoroctové. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC a suší se za zmrazení a získá se 0,057 g (37 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 402,3 (M+1)⁺

Analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladech výše se připraví následující sloučeniny, které se mohou pojmenovat jako 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(R^a- substituované)-acetamidy (například sloučenina vzorce Ia, kde R^a je 3-chlor-

benzylová skupina se může pojmenovat jako 2-[3-(4-karbamimido-ylfenyl)ureido]-N-(3-chlorbenzyl)acetamid).

Příklady sloučenin vzorce Ia



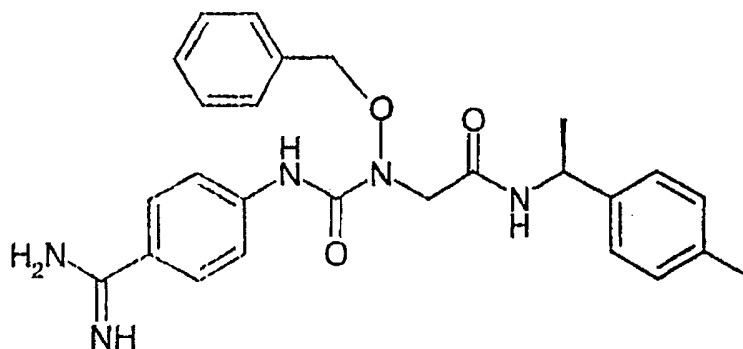
(Ia)

Př.	R ^a ve vzorci Ia	MS
6	3-chlorbenzyl	360,2 (M+1) ⁺
7	(S)-1-(1-naftyl)ethyl	390,2 (M+1) ⁺
8	4-chlorbenzyl	360,2 (M+1) ⁺
9	1-[4-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl]ethyl	500,2 (M) ⁺
10	2-hydroxy-2-fenylethyl	356,2 (M-1) ⁺
11	2-aminoethyl	279,1 (M+1) ⁺
12	4-aminobenzyl	441,4 (M+1) ⁺
13	4-karbamimidoylbenzyl	368,6 (M+1) ⁺ 185,3 (M+2) ²⁺
14	3,3-difenylpropyl	430,3 (M+1) ⁺
15	1,2-difenylethyl	416,2 (M+1) ⁺
16	3,5-difluorbenzyl	362,1 (M+1) ⁺
17	2-chlor-4-fluorbenzyl	378,1 (M+1) ⁺
18	(S)-1-fenylethyl	340,2 (M+1) ⁺
19	(R)-1-fenylethyl	340,2 (M+1) ⁺
20	2-(4-fenoxyfenyl)ethyl	432,2 (M+1) ⁺
21	(S)-1-(4-methylfenyl)ethyl	354,2 (M+1) ⁺
22	4-hydroxy-3-methoxybenzyl	372,2 (M+1) ⁺
23	3-(3-bromfenylsulfonylamino)propyl	513,1 (M+1) ⁺
24	1-(3-bromfenylsulfonyl)piperidin-4-yl	539,2 (M+1) ⁺
25	1-(3-hydroxykarbonylmethoxyfenyl)-1-fenylmethyl	476,1 (M+1) ⁺
26	4-amino-9H-fluoren-9-yl	414,1 (M+1) ⁺

27	1-(4-chlorfenyl)-1-fenylmethyl	436,16 (M+1) ⁺
28	(S)-1-(4-bromfenyl)ethyl	418,09 (M+1) ⁺
29	(S)-1-(4-nitrofenyl)ethyl	385,16 (M+1) ⁺
30	(S)-1-(2-naftyl)ethyl	390,20 (M+1) ⁺
31	1-(1,4-benzodioxan-5-yl)ethyl	398,18 (M+1) ⁺
32	(S)-1-(3-bromfenyl)ethyl	418,09 (M+1) ⁺
33	(S)-1-(4-chlorfenyl)ethyl	374,14 (M+1) ⁺
34	(S)-1-(3-methoxyfenyl)ethyl	370,19 (M+1) ⁺
35	1-(4-methylsulfonylfenyl)ethyl	418,16 (M+1) ⁺
36	1-[4-(4-methoxyfenoxy)fenyl]ethyl	462,3 (M+1) ⁺
37	1-[4-(4-nitrofenoxy)fenyl]ethyl	477,3 (M+1) ⁺
38	1-(4-fenoxyfenyl)ethyl	432,3 (M+1) ⁺
39	1-(3,4-dichlorfenyl)propyl	422,2 (M) ⁺
40	1-(4-pyridyl)methyl	327,1 (M+1) ⁺ 164,0 (M+2) ²⁺
41	1-fenyl-1-(4-pyridyl)methyl	403,19 (M+1) ⁺
42	1-methyl-1-fenylethyl	354,19 (M+1) ⁺
43	1-kyano-1-(4-fluorfenyl)methyl	369,15 (M+1) ⁺
44	(S)-indan-1-yl	352,18 (M+1) ⁺
45	(S)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl	366,19 (M+1) ⁺

Příklad 46

2-[1-Benzyl oxy-3-(4-karbamidoylfenyl)ureido]-N-[(S)-1-(4-methylfenyl)ethyl]acetamid



a) terc-butylester 2-benzyl oxyaminoctové kyseliny

K roztoku 5 g (32,3 mmol) hydrochloridu O-benzylhydroxylaminu v 20 ml suchého dimethylformamidu se přidá 4,7 ml (1 ekvivalent) terc-butyl-2-bromacetátu a 4,5 g (1 ekvivalent) uhličitanu draselného. Roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a extrahuje se malým množstvím 1N kyseliny chlorovodíkové, roztokem uhličitanu draselného a solankou. Po sušení nad síranem sodným se rozpouštědlo odpaří do sucha a získá se 5,86 g (79 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje o dostatečné čistotě.

MS 182,1 (M+1-terc-butyl)⁺

b) terc-butylester 2-[1-benzyloxy-3-(4-kyanofenyl)ureido]octové kyseliny

K roztoku 2,5 g (10,5 mmol) sloučeniny z příkladu 46a) v 20 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 1,5 g (1 ekvivalent) 4-kyanofenylisokyanátu a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje podle postupu popsaného v kroku 40a) a získá se 4,0 g (99 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 326,1 (M+1-terc-butyl)⁺

c) 2-[1-benzyloxy-3-(4-kyanofenyl)ureido]octová kyselina

2 g (5,2 mmol) sloučeniny z příkladu 46b) se reaguje s 15 ml kyseliny trifluoroctové. Po 1 hodině (kontrola pomocí LC-MS) se kyselina trifluoroctová odfiltruje a zbytek se odpaří společně s toluenem a získá se 1,57 g (92 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 326,1 (M+1)⁺

d) (S)-2-[1-benzyloxy-3-(4-kyanofenyl)ureido]-N-(1-(4-methylfenyl)ethyl)acetamid

K 1,56 g (4,83 mmol) sloučeniny z příkladu 46c) ve směsi 10 ml dimethylformamidu a 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,68 g (5 mmol) (S)-1-(4-methylfenyl)ethylaminu, 0,83 ml (1 ekvivalent) DIEA a 1,6 g (1 ekvivalent) TOTU. Roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a extrahuje se podle postupu popsaného v kroku 46a). Zbytek se čistí pomocí chromatografie a získá se 1,3 g (61 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 443,2 (M+1)⁺

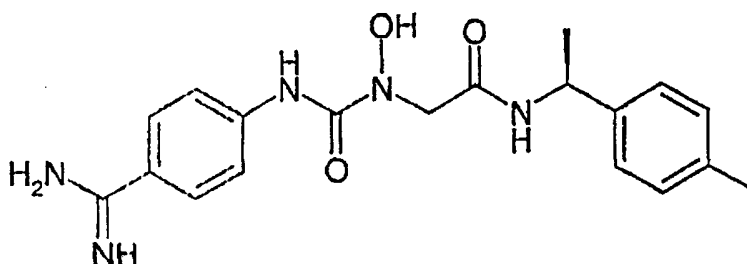
e) 2-[1-Benzyloxy-3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-[(S)-1-(4-methylfenyl)ethyl]acetamid

1,5 g (3,39 mmol) sloučeniny z příkladu 46d) se rozpustí v 25 ml methanolu. Roztokem se při 0 °C probublává 4 hodiny suchý plynný chlorovodík a míchání pokračuje při teplotě místnosti dalších 16 hodin. Dokončení tvorby iminoesteru se kontroluje pomocí LC-MS. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 20 ml suchého methanolu. Přidá se 2,6 g (34 mmol) octanu amonného a vznikající směs se míchá 40 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se malé množství vody. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a suší se za získání 1,02 g (50 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 460,20 (M+1)⁺

Příklad 47

2-[3-(4-Karbamimidoylfenyl)-1-hydroxyureido]-N-[(S)-1-(4-methylfenyl)ethyl]acetamid

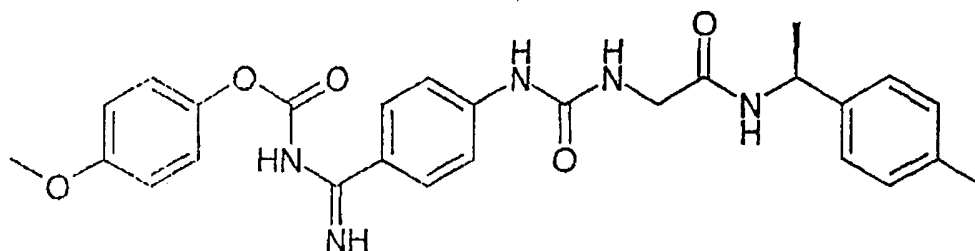


104 mg (0,2 mmol) sloučeniny z příkladu 46 se hydrogenuje pomocí 143 mg formiátu amonného a 30 mg 10% palladia na uhlí v 10 ml methanolu při teplotě místnosti. Po 16 hodinách (kontrola pomocí LC-MS) se směs filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbývající stopy formiátu se odpaří ve vysokém vakuu za zvýšené teploty. Získá se 47 mg (57 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 370,10 (M+1)⁺

Příklad 48

4-methoxyfenylester [imino-(4-{3-[(S)-1-(4-methylfenyl)ethyl-karbamoyl)methyl]ureido}fenyl)methyl]karbamové kyseliny

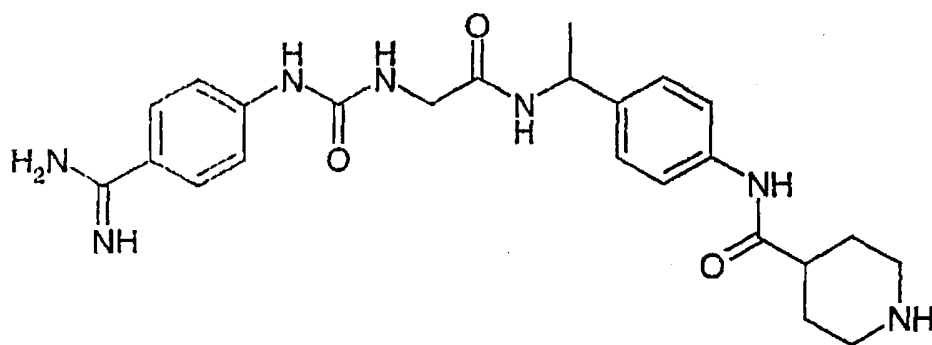


K 310 mg (0,9 mmol) sloučeniny z příkladu 21 v 20 ml 1,2-dimethoxyethanu se přidá 0,34 g (1,8 mmol) DIEA a 0,344 g (1,8 mmol) 4-methoxyfenylchloroformiátu. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se čistí pomocí HPLC a získá se 63 mg (14 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 504,2 (M+1)⁺

Příklad 49

4-(1-{2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]acetylamino}ethyl)fenylamid piperidin-4-karboxylové kyseliny



a) 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]octová kyselina

Roztok 24,48 g (0,0926 mol, sloučenina z příkladu 3c) ethylesteru 2-[3-(4-(karbamimidoylfenyl)ureido]octové kyseliny ve 100 ml ethanolu a 3,705 g (0,926 mol, v 5 ml vody) hydroxidu sodného se 22 hodin míchá při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem a získá se 24,78 g sloučeniny uvedené v názvu.

MS 258,2 (M)⁺

b) terc-butylester 4-(4-acetylfenylkarbamoyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 1,69 g (7,4 mmol) 1-terc-butylesteru piperidin-1,4-dikarboxylové kyseliny v 20 ml dimethylformamidu se přidá 1 g (7,4 mmol) 1-(4-aminofenyl)ethanonu, 0,852 g (7,4 mmol) NEM a 2,427 g (7,4 mmol) TOTU. Roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a promyje se 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a filtruje se. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 1,344 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu.

c) terc-butylester 4-[4-(1-amino(ethyl)fenylkarbamoyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok 1,344 g (3,88 mmol) sloučeniny z příkladu 49b) a 5,619 g (72,9 mmol) octanu amonného v 70 ml methanolu se míchá s 7,3 ml (7,29 mmol, 1M roztok v tetrahydrofuranu) kyanoborohydridu sodného 7 dní. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se míchá s 25 ml diethyletheru a 50 ml vody. pH se upraví na 3 až 4 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové a fáze se oddělí. Vodná fáze se zalkalizuje na pH vyšší, než 11 přidáním hydroxidu draselného a extrahuje se ethylacetátem a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za získání 1,083 g (80 %) sloučeniny uvedené v názvu.

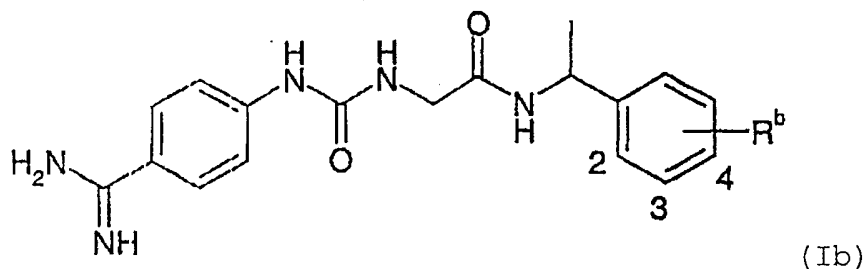
d) 4-(1-{2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]acetyl-amino}ethyl)-fenylamid piperidin-4-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,05 g (0,212 mmol) sloučeniny z příkladu 49a) v 5 ml dimethylformamidu se přidá 0,059 g (0,17 mmol) sloučeniny z příkladu 49c), 0,024 g (0,212 mmol) NEM a 0,065 g (0,212 mmol) TOTU. Roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 0,5 ml kyseliny trifluoroctové. Po 12 hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC a suší se za zmrazení a získá se 59 mg (60 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS 274,7 (M)²⁺

Analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladu 49 se připraví následující sloučeniny vzorce Ib, které se mohou pojmenovat jako 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-{1-[(R^b- substituované)fenyl]ethyl}acetamidy (například sloučenina vzorce Ib, kde R^b je skupina 4-(3-methylbenzoylamino) se může pojmenovat jako 2-[3-(4-karbamimidoyl-fenyl)ureido]-N-{1-[4-(3-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}acetamid).

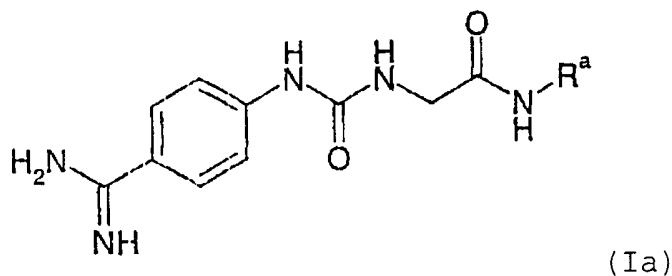
Příklad sloučenin vzorce Ib



Př.	R ^b ve vzorci Ib	MS
50	4-(3-methylbenzoylamino)	473,4 (M+1) ⁺
51	4-(pyridin-3-karbofylamino)	460,2 (M+1) ⁺
52	4-(3-fenoxybenzoylamino)	551,2 (M+1) ⁺
53	4-(3-methoxykarbofylbenzoylamino)	517,4 (M+1) ⁺
54	4-(4-aminobutyrylamino)	440,2 (M+1) ⁺
55	3-(fenylmethansulfonylamino)	509,39 (M+1) ⁺
56	3-(2-acetylamino-4-methyl-[1,3]thiazol-5-sulfonylamino)	573,37 (M+1) ⁺
57	3-(propan-2-sulfonylamino)	461,27 (M+1) ⁺
58	4-(3-methoxykarbofylfenylkarbamoyl)	517,41 (M+1) ⁺
59	4-(3-fenoxyfenylkarbamoyl)	551,45 (M+1) ⁺

Analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladech 1 až 5 se připraví následující příklady sloučenin.

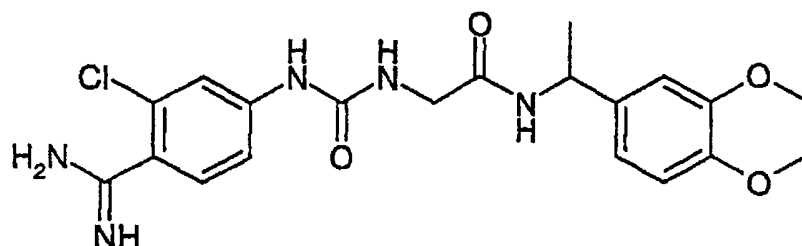
Příklady sloučenin vzorce Ia se mohou pojmenovat jako 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(R^a-substituované)acetamidy:



Př.	R ^a ve vzorci Ia	MS
60	1-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)ethyl	476,3 (M+1) ⁺
61	1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)ethyl	411,3 (M+1) ⁺
62	1-[4-(3-chlorbenzyloxy)fenyl]ethyl	480,1 (M+1) ⁺
63	1-[4-(3-methoxybenzyloxy)fenyl]ethyl	476,2 (M+1) ⁺
64	1-(4-benzyloxy-3-methoxykarbonylfenyl)ethyl	504,2 (M+1) ⁺
65	1-(4-acetylamino-3-bromfenyl)ethyl	475,2 (M+1) ⁺
66	1-(4-ureidofenyl)ethyl	398,3 (M+1) ⁺
67	1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]ethyl	425,4 (M+1) ⁺

Příklad 68

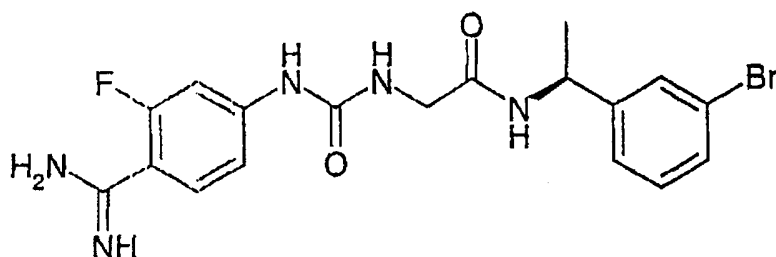
2-[3-(4-karbamimidoyl-3-chlorfenyl)ureido]-N-[1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethyl]acetamid



MS 432,2 (M+1)⁺

Příklad 69

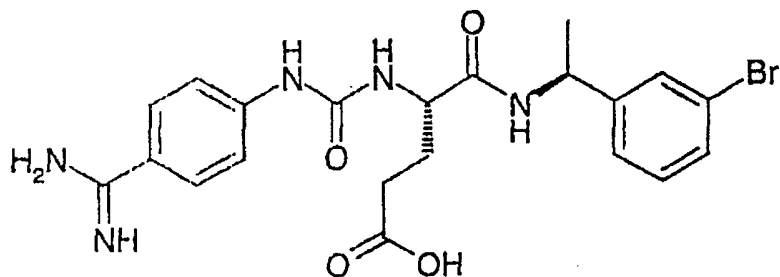
N-[(S)-1-(3-bromfenyl)ethyl]-2-[3-(4-karbamimidoyl-3-fluorfenyl)ureido]acetamid



MS 436,0 (M+1)⁺

Příklad 70

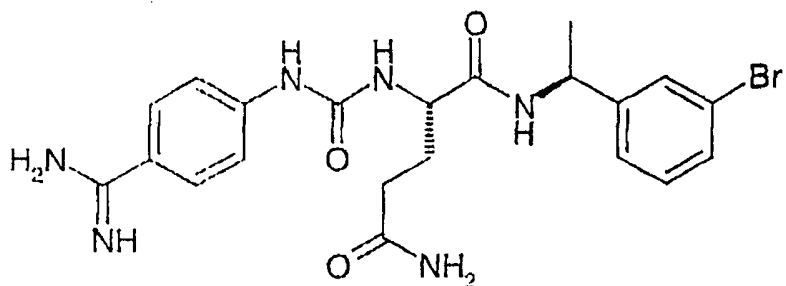
(S)-4-[(S)-1-(3-bromfenyl)ethyl]karbamoyl]-4-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]butanová kyselina



MS 492,05 (M+1)⁺

Příklad 71

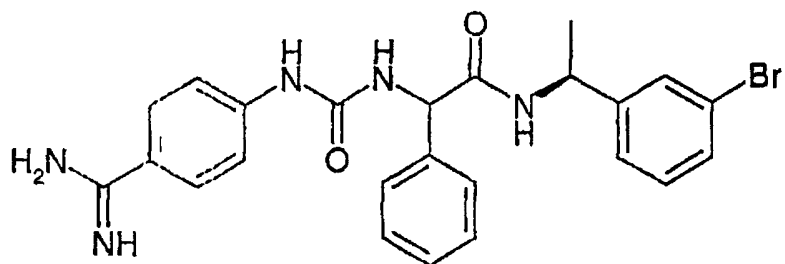
5-amid 1-[(S)-1-(3-bromfenyl)ethylamid] (S)-2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]pentandiové kyseliny



MS 491,5 (M+1)⁺

Příklad 72

N-[(S)-1-(3-bromfenyl)ethyl]-2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-2-fenylacetamid



MS 496,06 (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 ověřit určením koncentrace sloučeniny obecného vzorce I, která inhibuje aktivitu enzymu z 50 %, tj. pomocí hodnoty IC₅₀, která souvisí s inhibiční konstantou K_i. Při chromogenních testech se použijí purifikované enzymy. Koncentrace inhibitoru, která způsobí 50% pokles rychlosti hydrolýzy substrátu se určí pomocí lineární regrese po vynesení relativních rychlostí hydrolýzy (ve srovnání s neinhibovanou kontrolou) proti log koncentrace sloučeniny obecného vzorce I. Pro výpočet inhibiční konstanty K_i se hodnoty IC₅₀ korigovaly 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 zde uvádíme jako odkazy).

a) Test faktoru VIIa (FVIIa)

Inhibiční aktivita (vyjádřená jako inhibiční konstanta K_i(FVIIa)) sloučenin obecného vzorce I vzhledem k aktivitě faktor VIIa/tkáňový faktor se určí za použití chromogenního testu, jehož podstata byla popsána již dříve (J. A. Ostrem a kol., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059, který zde uvádíme jako odkaz). Kinetické testy se prováděly při 25 °C v mikrotitračních destičkách s poloviční plochou (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) za použití zařízení na odečítání kinetiky destiček (Molecular Devices Spectramax 250). Typický test obsahoval 25 µl humánního faktoru VIIa a TF (5 nM a 10 nM, pří-

slušné konečné koncentrace) kombinovaný s 40 μ l roztoků inhibitoru v 10% DMSO/TBS-PEG pufru (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl_2 , 0,05 % PEG 8000, pH 8,15). Po 15 minutách preinkubační periody se test zahájil přidáním 35 μ l chromogenního substrátu S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilid, Pharmacia Hepar Inc., finální koncentrace 500 μ M).

Při tomto testu byly získány následující výsledky (inhibiční konstanty K_i (FVIIa)).

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

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

b) Test faktoru Xa

Při tomto testu 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) NaN_3). IC_{50} se určí smísením 25 μ l humánního faktoru Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) v TBS-PEG; 40 μ l 10% (objem/objem) DMSO v TBS-PEG (neinhibovaná kontrola) nebo různých koncentrací sloučeniny, která se má testovat zředěných v 10% (objem/objem) DMSO v TBS-

PEG; a substrátu S-2765 (N(α)-benzyloxykarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi Farmacia, Inc.; Franklin, Ohio) v TBS-PEG ve vhodných jamkách mikrotitračních destiček s poloviční plochou Costar.

Test se provádí preinkubací sloučeniny obecného vzorce I plus enzymu po dobu 10 minut. Potom se test zahájí přidáním substrátu za získání finálního objemu 100 μ l. Počáteční rychlost hydrolýzy chromogenního substrátu se měří pomocí změny absorbance při 405 nm za použití Bio-tek Instruments kintic plate reader (Ceres UV900HDi) při 25 °C během lineární části časového průběhu (obvykle 1,5 minuty po přidání substrátu). Koncentrace enzymu je 0,5 nM a koncentrace substrátu je 140 μ M.

c) Trombinový test

Při tomto testu se použije pufr TBS-PEG. IC₅₀ se určí tak, jako je uvedeno výše při testu faktoru Xa kromě toho, že substrátem je S-2366 (L-PyroGlu-L-Pro-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi) a enzymem je humánní trombin (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana). Koncentrace enzymu je 175 μ M.

d) Plasminový test

Při tomto testu se použije pufr TBS-PEG. IC₅₀ se určí tak, jako je uvedeno výše při testu faktoru Xa kromě toho, že substrátem je S-2251 (D-Val-L-Leu-L-Lys-p-nitroanilid; Kabi) a enzymem je humánní plasmin (Kabi). Koncentrace enzymu je 5 nM a koncentrace substrátu je 300 μ M.

e) Trypsinový test

Při tomto testu se použije pufr TBS-PEG obsahující 10 mM CaCl₂. IC₅₀ se určí tak, jako je uvedeno výše při testu faktoru Xa kromě toho, že substrátem je BAPNA (benzoyl-L-Arg-p-nitroanilid; Sigma Chemical Co.; St. Louis, Missouri) a enzymem je

bovinní pankreatický trypsin (Type XIII, zpracovaný TPCK; Sigma). Koncentrace enzymu je 50 nM a koncentrace substrátu je 300 μ M.

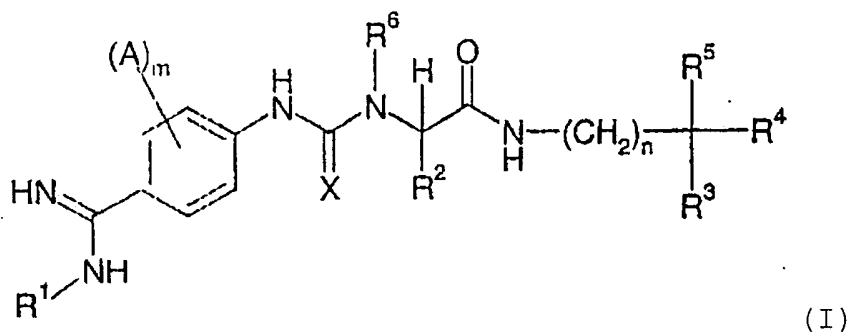
Arteriovenózní „shunt“ model trombózy u krys

Antitrombotická účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu se může zjišťovat za použití mimotělního arteriovenózního „shunt“ (AV) krys. AV „shunt“ oběh sestává z 20cm polyethylenové (PE) trubičky 60 vložené do pravé krkavice, 6cm PE trubičky 160 obsahující 6,5cm mercerovanou bavlněnou nit (z 5 cm vystavená proudění krve) a další PR trubičku 60 (20 cm) uzavírající oběh do levé jugulární žíly. Celý oběh se před vložením naplní normálním salínem.

Testovaná sloučenina se podává nepřetržitou infuzí do ocasní žíly za použití stříkačkové pumpy a motýlového katétru. Sloučenina se podává 30 minut, potom se „shunt“ otevře a krev se nechá téci 15 minut (infuze celkem 45 minut). Na konci patnáctiminutové peridy se „shunt“ zasvorkuje a nit se opatrně vyjme a zváží na analytických vahách. Procentuální inhibice vzniku trombu se vypočte za použití hmotnosti trombu získané od kontrolních krys, kterým byl infuzně podáván salin.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde

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

n je 0, 1, 2 nebo 3;

A je atom halogenu;

X je atom síry nebo kyslíku;

R¹ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina aryl-alkoxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina aryloxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, kde každá arylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, atom halogenu a alkoxy skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R² je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina R²⁰-alkyl- obsahující v alkylové části 1

až 12 atomů uhlíku, skupina R^{20} -aryl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a skupina R^{20} -aryl-alkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde R^{20} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina hydroxykarbonyl-, skupina aminokarbonyl-, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku a skupina aryl-alkoxykarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, kyanoskupina, hydroxylová skupina a alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R^4 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het a skupina Het-alkyl obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo více skupinami R^{10} ;

R^5 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina aryl-alkyl-aminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina Het-alkyl-aminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, arylová skupina a skupina Het jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami R^{10} ;

nebo

R^4 a R^5 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří nasycený nebo nenasycený tříčlenný až osmičlenný kruh, kterým je karbocyklický kruh nebo heterocyklický kruh obsahující 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry a který může být kondenzovaný k jednomu nebo dvěma nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémům nebo heterocyklickým kruhovým systémům obsahujícím 5 až 10 atomů v kruhu, ze kterých 1, 2 nebo 3 mohou být stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, kde vznikající skupina $R^4(R^5)C$ je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} ;

R^6 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkokyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkoxyalkoxy- obsahující v první alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a ve druhé alkoxylové části 2 až 4 atomy uhlíku, skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina aryloxy- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het-oxy-, skupina Het-alkoxy- obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, aryllová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, atom halogenu, oxoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové

části 1 až 12 atomů uhlíku, skupina aminokarbonylamino-, skupina arylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het-karbonylamino-, skupina aryl-alkylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylkarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylkarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylaminokarbonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminokarbonyl-, skupina Het-alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina aminokarbonyl-, alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl-, kyanoskupina, nitroskupina, amidinoskupina, acetiminoskupina, skupina tri(alkyl)amonio- obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylamino- obsahující 1 až 8 atomy uhlíku, skupina di(alkyl)amino- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonylmethoxy-, skupina alkylsulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylsulfonyl- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina alkylaminosulfonyl- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylaminosulfonyl- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylaminosulfonyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-aminosulfonyl-, skupina Het-alkylaminosulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylsulfonylamino- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina arylsulfonylamino- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylsulfonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-sulfonyl-

amino- a skupina Het-alkylsulfonfylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku představující skupinu R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná v alkylové části substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří amino-skupina, hydroxylová skupina a alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a kde alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku a alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku představující skupinu R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl- a skupina aminokarbonyl-,

kde každá arylová skupina nebo skupina Het ve skupině R^{10} je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, oxoskupina, hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkoxyalkoxy- obsahující v první alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a ve druhé alkoxylové části 2 až 4 atomy uhlíku, skupina aryloxy- obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkoxy- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het-oxy-, skupina Het-alkoxy- obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, skupina arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Het, skupina Het-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, trifluormethoxyskupina, skupina alkylsulfonyl- obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl-, skupina aminokarbonyl-, aminoskupina, skupina alkylamino- obsahující 1 až 8 atomů

uhlíku, skupina di-(alkyl)amino- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina aryl-alkylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku a alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina arylkarbonylamino- obsahující v arylové části 6 až 14 atomů uhlíku, skupina Het-karbonylamino-, skupina Het-alkylkarbonylamino- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina alkylkarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, kde alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a alkoxykupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku představující substituent na arylové skupině nebo skupině Het ve skupině R^{10} jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl- a skupina aminokarbonyl-,

s podmínkou, že pokud substituent R^{10} je vázaný k alkylové skupině, nemůže to být skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl-, skupina aminokarbonyl-, skupina alkylaminokarbonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo skupina alkylaminosulfonyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, a že pokud substituent R^{10} je vázaný k alkylové skupině, nemůže to být alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupina hydroxykarbonyl- a skupina aminokarbonyl-;

Het je zbytek nasyceného nebo nenasyceného monocyklického nebo bicyklického, tříčlenného až desetičlenného heterocyklického kruhového systému obsahujícího 1, 2 nebo 3 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané z atomu dusíku, kyslíku a 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 X je atom kyslíku, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a její fyziologicky přijatelné soli.

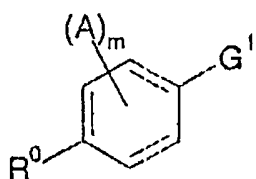
3. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 a/nebo 2, kde R^1 je atom vodíku, hydroxylová skupina nebo skupina alkoxykarbonyl- obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a její fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, kde R^2 je atom vodíku, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a její fyziologicky přijatelné soli.

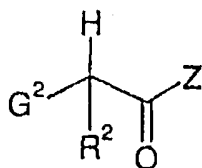
5. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, kde R^6 je atom vodíku nebo hydroxylová skupina, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a její fyziologicky přijatelné soli.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, kde n je 0, R^3 je atom vodíku a R^5 je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty R^{10} , ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi v jakémkoli poměru a její fyziologicky přijatelné soli.

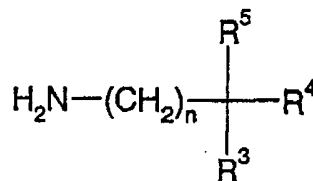
7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se váží sloučeniny obecného vzorce II, III a IV, za vzniku (thio)močovinového můstku mezi skupinami G^1 a G^2 ve vzorcích II a III a amidové vazby mezi skupinou COZ ve vzorci II a skupinou NH_2 ve vzorci IV



II



III



IV

kde buď G^2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří iso(thio)kyanatoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, trichlormethylkarbonylaminoskupina a azolyl-N-(thio)karbonylaminoskupina, kde tyto skupiny obsahují skupinu R^6 a G^1 je skupina NH_2 , nebo G^1 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří iso(thio)kyanatoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, trichlormethylkarbonylaminoskupina a azolyl-N-(thio)karbonylaminoskupina a G^2 je skupina NHR^6 , a Z ve sloučenině vzorce III je hydroxylová skupina nebo nukleofilně substituovatelná odstupující skupina, R^0 ve sloučenině vzorce II je skupina $R^1NH-C(=NH)-$ nebo její chráněná forma nebo její prekurzor, a m , n , A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné, jako bylo definováno v nárocích 1 až 6, ale kde funkční skupiny mohou být také přítomny v chráněné formě nebo ve formě prekurzorních skupin.

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

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

10. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl pro inhibici nebo snížení srážlivosti krve nebo zánětlivé odezvy pro

použití při léčení kardiovaskulárních chorob, tromboembolic-
kých onemocnění nebo restenózy.