1. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kurio formulė II:



kur

X yra CH, C(OH), C(O(C1-C6)alkil), -C(NH2), -C(NRaRb), -C(N3), -C(CN), -C(NO2), -C(S(O)nRa), -C[-C(=O)Rc], -C[-C(=O)NRcRd], -C[-C(=O)SRc], -C[-S(O)Rc], -C[-S(O)2Rc], -C[S(O)(ORc)], -C[-S(O)2(ORc)], -C[-SO2NRcRd], - C(halogen), -C[(C1-C8)alkil], -C[(C4-C8)karbociklil], -C[(C1-C8)pakeistas alkil], -C[(C2-C8)alkenil], -C[(C2-C8)pakeistas alkenil], -C[(C2-C8)alkinil], -C[(C2-C8)pakeistas alkinil], -C[aril(C1-C8)alkil] arba N;

-Y-R4 yra -((C1-C6)alkil)-R4, -CH2C(O)-R4, -CH2NH-R4, -CH2N((C1-C6)alkil)-R4, -CRaRb-R4, -NH-R4, -NHCH2-R4, -NHC(O)-R4, -N((C1-C6)alkil)-R4, -N((C1-C6)alkil)CH2-R4, -N((CH2)2OH)-R4, -N[(C3-C8)cikloalkil)(C1-C6)alkil]R4, -heterociklil-R4, -OR4, -OCH2-R4, -OC(O)-R4, -SCH2R4 arba -SR4, kur ((C1-C6)alkil)-R4 (C1-C6) alkilo dalis yra pasirinktinai pakeista;

Z nėra arba jis yra vienas arba keli pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, sudarytos iš halogeno, hidroksi, (C1-C6)alkilo, -CF3, -OCF3, (C1-C6)alkoksi, arilo, ariloksi, amino, amino(C1-C6)alkilo, -C(O)NH2, ciano, -NHC(O)(C1-C6)alkilo, -SO2(C1-C6)alkilo, -SO2NH2, (C3-C8)cikloalkilo, (CH2)rORa, NO2, (CH2)r NRaRb, (CH2)rC(O)Ra, NRaC(O)Rb, C(O)NRcRd, NRaC(O)NRcRd,-C(=NRa)NRcRd, NHC(=NRa)NRcRd, NRaRb, SO2NRcRd, NRaSO2NRcRd, NRaSO2-(C1-C6)alkilo, NRaSO2Ra, S(O)pRa, (CF2)rCF3, NHCH2Ra, OCH2Ra, SCH2Ra, NH(CH2)2(CH2)rRa, O(CH2)2(CH2)rRa ir S(CH2)2(CH2)rRa; arba kitaip Z yra 5-ių ar 6-ių narių aromatinis heterociklas, turintis 1–4 heteroatomus, parinktus iš grupės, sudarytos iš N, O ir S;

R1c yra halogenas, amino(C1-C6)alkilas, (C1-C6)alkoksi, cianas, -C(=NH)NH2, -CONRaRb, -(C1-C6)alkylCONRaRb, -SO2CH3, formilas, acilas, -NH2, -C(=NH)NH(OH), -C(=NH)NH(C(O)O-(C1-C6)alkil), -C(=NH)NH(C(O)O-(C1-C6)halogenalkil), -C(=NH)NH(C(O)S-(C1-C6)alkil), -C(=NH)NH(C(O)(OCH(C1-C6)alkil)OC(O)(C1-C6)alkil), pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas heteroarilas;

R2 yra halogenas, (C1-C6)alkilas, (C3-C8)cikloalkilas, (C1-C6)fluoralkilas, -OCH3, -Si(CH3)3, -CONH2, -C(O)OH, cianas arba fenilas;

R3 yra -NH-, -O-, pasirinktinai pakeistas arilas, heteroarilas, fenilas, karbociklilas arba heterociklilas;

R3a nėra arba jis yra vienas arba keli pakaitai, nepriklausomai parinkti iš grupės, sudarytos iš halogeno, hidroksi, (C1-C6)alkilo, -CF3, -OCF3, (C1-C6)alkoksi, arilo, ariloksi, amino, amino(C1-C6)alkilo, -C(O)NH2, ciano, -NHC(O)(C1-C6)alkilo, -SO2(C1-C6)alkilo, -SO2NH2, (C3-C8)cikloalklo, (CH2)rORa, NO2, (CH2)r NRaRb, (CH2)rC(O)Ra, NRaC(O)Rb, C(O)NRcRd, NRaC(O)NRcRd, -C(=NRa)NRcRd, NHC(=NRa)NRcRd, NRaRb, SO2NRcRd, NRaSO2NRcRd, NRaSO2-(C1-C6)alkilo, NRaSO2Ra, S(O)pRa, (CF2)rCF3, NHCH2Ra, OCH2Ra, SCH2Ra, NH(CH2)2(CH2)rRa, O(CH2)2(CH2)rRa arba S(CH2)2(CH2)rRa; arba kitaip R3a yra 5-ių arba 6-ių narių aromatinis heterociklas, kuriame yra 1–4 heteroatomai, parinkti iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R4 yra vandenilis, hidroksi, pasirinktinai pakeistas (C1-C6)alkilas, pasirinktinai pakeistas (C3-C8)cikloalkilas, heterociklil(C1-C6)alkilas, (C3-C8)cikloalkil(C1-C6)alkilas, -CH2OH, -CH((C1-C6)alkil)OH, -CH(NH2)CH((C1-C6)alkil)2, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas aril(C1-C6)alkilas, heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heteroaril(C1-C6)alkilas, -CH2S(C1-C6)alkilas, aminas arba cianas;

kiekvienas Ra ir Rb yra nepriklausomai H, (C1-C8)alkilas, (C2-C8)alkenilas, (C2-C8)alkinilas, aril(C1-C8)alkilas, (C3-C8)karbociklilas, -C(=O)Rc, -C(=O)ORc, -C(=O)NRcRd, -C(=O)SRc, -S(O)Rc, -S(O)2Rc, -S(O)(ORc) arba -SO2NRcRd;

kiekvienas Rc ir Rdyra nepriklausomai H, (C1-C8)alkilas, (C2-C8)alkenilas, (C2-C8)alkinilas, (C4-C8) karbociklilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, -C(=O)(C1-C8)alkilas, -S(O)n(C1-C8)alkilas arba aril(C1-C8)alkilas; arba kai Rc ir Rd yra prijungti prie bendro azoto atomo, tada jie gali sudaryti 3–7 narių heterociklinį žiedą, kur pasirinktinai minėto heterociklinio žiedo anglies atomas gali būti pakeistas -O-, -S- arba -NRa-e

n yra 2 arba 3;

r yra nepriklausomai kiekvienam atvejui 0, 1, 2 arba 3;

p yra nepriklausomai kiekvienam atvejui 0, 1 arba 2 ir

stereocheminė konfigūracija bet kuriame chiraliniame centre yra *R, S*arba *R* ir *S*mišinys.

2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:

X yra CH, C(OH), C(O(C1-C6)alkil), C(NH2) arba N;

-Y-R4 yra -((C1-C6)alkil)-R4, -CH2C(O)-R4, -CH2NH-R4, -CH2N((C1-C6)alkil)-R4, -CRaRb-R4, -NH-R4, -NHCH2-R4, -NHC(O)-R4, -N((C1-C6)alkil)-R4, -N((C1-C6)alkil)CH2-R4, -N((CH2)2OH)-R4, -N[(C3-C8)cikloalkil(C1-C6)alkil]R4, -heterociklil-R4, -OR4, -OCH2-R4, -OC(O)-R4, -SCH2R4 arba -SR4, kur ((C1-C6)alkil)-R4 (C1-C6) alkilo dalis yra pasirinktinai pakeista;

Z nėra arba jis yra halogenas, hidroksi, (C1-C6)alkilas, -CF3,-OCF3, (C1-C6)alkoksi, arilas, ariloksi, amino, amino(C1-C6)alkilas, -C(O)NH2, cianas, -NHC(O)(C1- C6)alkilas, -SO2(C1-C6)alkilas, -SO2NH2 arba (C3-C8)cikloalkilas;

R1c yra halogenas, amino(C1-C6)alkilas, (C1-C6)alkoksi, cianas, -SO2CH3, formilas, acilas arba pasirinktinai pakeistas arilas;

R3a nėra arba jis yra vienas ar daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, sudarytos iš halogeno, hidroksi, (C1-C6)alkilo, -CF3, -OCF3, (C1-C6)alkoksi, arilo, ariloksi, amino, amino(C1-C6)alkilo, -C(O)NH2, ciano, -NHC(O)(C1-C6)alkilo, -SO2(C1-C6)alkilo ir-SO2NH2 ir

R4 yra vandenilis, hidroksi, pasirinktinai pakeistas (C1-C6)alkilas, pasirinktinai pakeistas (C3-C8)cikloalkilas, heterociklil(C1-C6)alkilas, (C3-C8)cikloalkil(C1-C6)alkilas, -CH2OH, -CH((C1-C6)alkil)OH, -CH(NH2)CH((C1-C6)alkil)2, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas aril(C1-C6)alkilas, heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heteroaril(Ci-C6)alkilas, -CH2S(C1-C6)alkilas, aminas arba cianas;

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur X yra CH.

4. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur -X-Y- yra -CHNHCH2-, -C(OH)CH2CH2- arba -CHOCH2-.

5. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur R3 yra fenilen-R3a.

6. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur -R3-R3a yra





pasirinktinai, kur -R3-R3a yra

,

pasirinktinai kur -R3-R3a yra



7. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur R3a nėra.

8. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur R4 yra ciklopropilas.

9. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur R3 yra fenilas, o R3a yra *orto, meta,* arba *para*-OH, arba kur R3 yra fenilas, o R3a yra *orto, meta,* arba *para* -NH2, arba kur R3 yra fenilas, o R3a yra *orto, meta* arba *para* -CN.

10. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur Z nėra arba kur Z yra fluoras arba chloras arba 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl arba 5-(C3-C8)cikloalkilas, kur pasirinktinai Z yra 6-F.

11. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur R1c yra aminometilas arba ciano grupė arba -SO2CH3.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur R2 yra -CH3, -CF3, *tret*-butilas, ciklopropilas, -OCH3, -Si(CH3)3, -CONH2, cianas arba fenilas.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1–12 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, pasirinktinai kur farmacinė kompozicija yra paruošta parenteriniam arba peroraliniam vartojimui, pasirinktinai kur farmacinė kompozicija yra skiriama profilaktiniam ar terapiniam ligos ar būklės, kai pageidautina sumažinti kalikreino aktyvumą plazmoje, gydymui; kur liga ar būklė yra parinkta iš grupės, sudarytos iš insulto, uždegimo, reperfuzijos pažeidimo, ūminio miokardo infarkto, giliųjų venų trombozės, pofibrinolitinio gydymo būdo, krūtinės anginos, edemos, angioedemos, paveldimos angioedemos, sepsio, artrito, kraujavimo, kraujo netekimo širdies ir plaučių šuntavimo metu, uždegiminės žarnyno ligos, cukrinio diabeto, retinopatijos, diabetinės retinopatijos, diabetinės geltonosios dėmės edemos, diabetinės geltonosios dėmės degeneracijos, su amžiumi susijusios geltonosios dėmės edemos, su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos, proliferacinės retinopatijos, neuropatijos, hipertenzijos, smegenų edemos, padidėjusio albumino išsiskyrimo, makroalbuminurijos ir nefropatijos.

14. Junginys pagal bet kurį iš 1–12 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti ligos ar būklės, kai pageidautina sumažinti kalikreino aktyvumą plazmoje, gydymui ar prevencijai; kur liga ar būklė yra parinkta iš grupės, sudarytos iš insulto, uždegimo, reperfuzijos pažeidimo, ūminio miokardo infarkto, giliųjų venų trombozės, pofibrinolitinio gydymo būdo, krūtinės anginos, edemos, angioedemos, paveldimos angioedemos, sepsio, artrito, kraujavimo, kraujo netekimo širdies ir plaučių šuntavimo metu, uždegiminės žarnyno ligos, cukrinio diabeto, retinopatijos, diabetinės retinopatijos, diabetinės geltonosios dėmės edemos, diabetinės geltonosios dėmės degeneracijos, su amžiumi susijusios geltonosios dėmės edemos, su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos, proliferacinės retinopatijos, neuropatijos, hipertenzijos, smegenų edemos, padidėjusio albumino išsiskyrimo, makroalbuminurijos ir nefropatijos.

15. Junginys, skirtas naudoti pagal 14 punktą, kai liga arba būklė yra angioedema.

16. Junginys, skirtas naudoti pagal 14 punktą, kai liga ar būklė yra paveldima angioedema.