

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10130718**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/005891**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/002568**

(21) Číslo dokumentu:

2004-80

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
C 07 D 493/04
A 61 K 31/34
A 61 P 7/02

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE

(72) Původce:

Raddatz Peter, Alsbach-Hähnlein, DE
Dorsch Dieter, Ober-Ramstadt, DE
Gleitz Johannes, Darmstadt, DE
Barnes Christopher, Bas Soden, DE
Koert Ulrich, Marburg, DE
Volger Marko, Marburg, DE

(74) Zástupce:

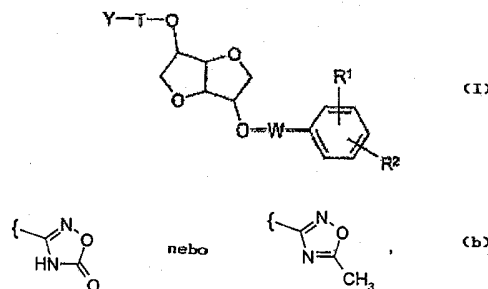
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát karbohydrátů, způsob jeho přípravy,
jeho použití a farmaceutický prostředek, který
ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát karbohydrátů obecného vzorce I, kde znamená R^1 CN, $CON(R^3)_2$, $[C(R^4)_2]_nN(R^3)_2$, $C(=NH)-NH_2$, které jsou popřípadě monosubstituované nebo znamená skupinu vzorce (b); R^2 H, Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het$ nebo $[C(R^4)_2]_n$ cykloalkyl; R^3 H, A, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het$ nebo $[C(R^4)_2]_n$ cykloalkyl; R^4 H nebo A; W $[C(R^4)_2]_n$; T $[C(R^4)_2]_n$ nebo $CONR^3$; A skupinu C_{1-6} alkyl, přičemž 1 nebo 2 CH_2 jsou popřípadě nahrazeny atomem O nebo S a/nebo $-CH=CH-$ a nebo přídavně je popřípadě 1 až 7 H nahrazeno F; Hal F, Cl, Br nebo J; n 0, 1 nebo 2; m 0, 1 nebo 2 a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech, jsou inhibitory koagulačního faktoru Xa a jsou použitelné pro profylaxi a/nebo léčení tromboembolických a nádorových nemocí.



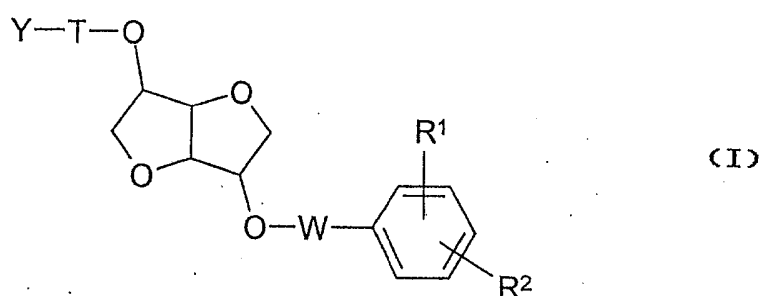
2004 - 80

01-2454-03-MA

Derivát karbohydrátů, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů karbohydrátů obecného vzorce I



kde znamená

R¹ skupinu CN, CON(R³)₂, [C(R⁴)₂]_nN(R³)₂, C(=NH)-NH₂, které jsou popřípadě monosubstituované skupinou -COR³, -COOR³, OR³, OCOR², OCOOR³ nebo obvyklou skupinou chránící aminoskupinu nebo znamená skupinu vzorce



R² atom vodíku, Hal, skupinu A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, [C(R⁴)₂]_n-Ar, [C(R⁴)₂]_n-Het nebo [C(R⁴)₂]_ncykloalkylovou,

R³ atom vodíku, skupinu A, [C(R⁴)₂]_n-Ar, [C(R⁴)₂]_n-Het nebo [C(R⁴)₂]_ncykloalkylovou,

R⁴ atom vodíku nebo skupinu A,

- V skupinu $[C(R^4)_2]_n-$,
- T skupinu $[C(R^4)_2]_n-$ nebo $CONR^3$,
- Y skupinu Het nebo skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tyto skupina nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , $SO_2N(R^4)_2$, $S(O)_mA$, R^1 , Het, $CO-Het^1$, NR^4COHet^1 a SO_2Het^1 ,
- Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tyto skupina nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , $SO_2N(R^4)_2$ a $S(O)_mA$,
- Het skupinu heterocyklickou monocyklickou nebo bicyklickou, nasycenou, nenasyčenou nebo aromatickou s jedním až čtyřmi atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího oxoskupinu, Hal, skupinu A, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het^2$, $[C(R^4)_2]_n$ cykloalkylovou, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 a $S(O)_mA$,
- Het¹ skupinu heterocyklickou monocyklickou tříčlennou až sedmičlennou nasycenou s jedním až dvěma atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry,
- Het² skupinu heterocyklickou monocyklickou nebo bicyklickou,

nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou s jedním až dvěma atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího oxoskupinu, Hal, skupinu A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 a $S(O)_mA$.

A skupinu nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě skupiny CH_2 jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry a/nebo skupinou $-CH=CH-$ a nebo přídatně je popřípadě jeden až sedm atomů vodíku nahrazeno atomy fluoru,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 0, 1 nebo 2,

m 0, 1 nebo 2,

a jeho farmaceuticky přijatelných derivátů, solvátů a stereoisomerů, včetně jejich jakýchkoliv směsí ve všech poměrech.

Vynález se také týká způsobu přípravy těchto derivátů, jejich použití a farmaceutického prostředku, který je obsahuje.

Dosavadní stav techniky

Deriváty aromatických amidinů s antitrobotickým působením jsou popsány v patentových spisech například v evropském patentovém spise číslo EP 0 540051 B1 a ve světových patentových spisech číslo WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 nebo WO 00/71516. Cyklické guanidiny k léčení tromboembolických nemocí jsou popsány například ve světovém patentovém spise číslo WO 97/08165. Aromatické heterocyklické sloučeniny s inhi-

biční aktivitou faktoru Xa jsou popsány například ve světovém patentovém spise číslo WO 96/10022. Substituované N-[(aminoiminomethyl)fenylalkyl]azaheterocyklylamidy jako inhibitory faktoru Xa jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 96/40679.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zejména sloučeniny použitelné k přípravě léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora charakterizované deriváty karbohydrátů obecného vzorce I.

Zjištělo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají velmi hodnotné farmakologické vlastnosti a dobře se snášejí. Zejména inhibují faktor Xa a lze jich proto použít k léčení a k prevenci tromboembolických nemocí, jako je trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, zánětlivost, apoplexie, angina pectoris, restenóza po angioplastice a bolest v lýtkových svalech při chůzi (claudicatio intermittens.)

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mohou být dále inhibitory koagulačních faktorů, faktoru VIIa, faktoru IXa a trombinu v krevní koagulační kaskádě.

Antitrombotické a antikoagulační působení sloučenin podle vynálezu se přičítají inhibičnímu působení proti aktivované koagulační proteáze, známé pod označením faktor Xa, nebo inhibici jiných aktivovaných serinových proteáz, jako je faktor VIIa, faktor IXa nebo thrombin.

Faktor Xa je proteáza zahrnutá do komplexního procesu srážení krve. Faktor Xa katalyzuje přeměnu protrombinu na trombin. Trombin štěpí fibrinogen na fibrinové monomery, které po

zesítnění přispívají elementárně k vytváření trombu. Aktivace trombinu může vést k tromboembolickým nemocem. Brzděním trombinu se však může inhibovat vytváření fibrinu, které je zahrnuto ve vytváření trombu. Měření inhibice trombinu je možné způsobem, který popsal G.F. Cousins a kol. (Circulation 94, str. 1705 až 1712, 1996).

Inhibice faktoru Xa tak může zabraňovat tvoření trombinu. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich soli se podílejí na procesu srážení krve tím, že inhibují faktor Xa a tak inhibují tvoření trombů.

Inhibice faktoru Xa sloučeninami podle vynálezu a měření antikoagulačního a antitrombotického působení je možné běžnými způsoby in vitro a in vivo. Vhodný způsob popsal například J. Hauptmann a kol. (Thrombosis and Haemostasis 63, str. 220 až 223, 1990).

Měření inhibice faktoru Xa je možné například způsobem, který popsal T. Hara a kol. (Thrombosis and Haemostasis 71, str. 314 až 319, 1994).

Koagulační faktor VIIa iniciuje po vázání na tkáňový faktor z vnějšku působící díl koagulační kaskády a přispívá k aktivaci faktoru X na faktor Xa. Inhibice faktoru VIIa tak zabraňuje vzniku faktoru Xa a tím následnému vytváření trombinu.

Inhibice faktoru srážení VIIa sloučeninami podle vynálezu a měření antitrombotické a antikoagulační aktivity se provádí o sobě známými způsoby in vitro a in vivo. Běžný způsob měření inhibičního působení faktoru VIIa popsal například H.F. Roning a kol. (Thrombosis Research 84, str. 73 až 81, 1996).

Koagulační faktor Xa se vytváří ve vnitřní koagulační kaskádě a podílí se pravěpodobně na aktivaci faktoru X na faktor

Xa. Inhibice faktoru Xa může proto zabraňovat tvoření faktoru Xa odlišnou cestou.

Inhibicí faktoru Xa sloučeninami podle vynálezu a měření anti-koagulační a antitrobotické aktivity je možno stanovit běžnými způsoby in vitro a in vivo. Vhodný způsob popsal například Chang a kol. (Journal of Biological Chemistry 273, str. 12089 až 12094, 1998).

Sloučenin podle vynálezu je možno dále použít k léčení nádorů, nádorových onemocnění a/nebo nádorových metastáz. Závislost mezi tkáňovým faktoorem TF/faktor VIIa a vývojem různých typů rakoviny naznačil T. Taniguchi a N.R. Lemoine v Bio-med. Health Res. 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer) str. 57 až 59, 2000).

Následující publikace popisují protinádorové působení TG-VII a inhibitorů faktoru Xa na různé typy rakovin:

K.M. Donnelly a kol., Thromb. Haemost. 79, str. 1041 až 1047, 1998,

E.G. Fischer a kol., J. Clin. Invest. 104, str. 1213 až 1221, 1999,

B.M. Mueller a kol., J. Clin. Invest. 101, str. 1372 až 1378, 1998,

M.E. Bromberg a kol., Thromb. Haemost. 82, str. 88 až 92, 1999.

Sloučenin podle vynálezu je možno použít jako účinného léčiva v humánní a ve veterinární medicíně, zejména k léčení a k prevenci tromboembolických nemocí, jako je trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, zánětlivost, apoplexie, angina pectoris, restenóza po angioplastice, bolest v lýtkových svalech při chůzi (claudicatio intermittens), cévní trombóza, plicní embolie, arteriová trombóza, myokardiální ischemie, nestabilní angina a mrtvice na základě trombózy.

Sloučenin podle vynálezu se také používá k léčení nebo k pro-

fylaxi aterosklerotických onemocnění, jako je koronární arteriální nemoc, mozková arteriální nemoc nebo nemoc periferních arterií. Sloučenin se používá také v kombinaci s ostatními trombolytickými činidly v případě infarktu myokardu, dále k profylaxi pro reoklusi po trombolýze, perkutánní transluminární angioplastice (PTCA) a po koronárních bypasových operacích.

Sloučenin podle vynálezu se dále používá k prevenci retrombózy v mikrochirurgii, dále jako protisrážlivých činidel v souvislosti s umělými orgány nebo v hemodialýze.

Sloučenin podle vynálezu se dále používá k čištění katetrů a lékařských pomůcek in vivo v pacientech, nebo jako protisrážlivých činidel k uchování krve, plasmy a dalších krevních produktů in vitro. Sloučenin podle vynálezu se používá dále v případě nemocí, kde se srážení krve rozhodujícím způsobem podílí na průběhu nemocí nebo představuje zdroj sekundární patologie, jako je například rakovina včetně metastáz, zánětlivá onemocnění, včetně artritidy a diabetu.

Sloučenin podle vynálezu se dále používá k léčení migrény (F.Morales-Asin a kol. Headache 40, str.45 až 47, 2000).

Při léčení shora uvedených nemocí se sloučenin podle vynálezu používá také v kombinaci s jinými trombolyticky účinnými sloučeninami, jako je například tkáňový plasminogenový aktivátor ("tissue plasminogen activator") t-PA, modifikovaný t-PA, streptokináza nebo urokináza. Sloučeniny podle vynálezu se podávají buď současně nebo před podáním nebo po podání dalších zníněných látek.

Přednost se dává současnému podávání s aspirinem k prevenci recidivy trombu.

Sloučenin podle vynálezu se používá také v kombinaci s antagonisty glykoproteinového receptoru (IIb/IIIa) krevních destiček, který zabraňuje srážení krevních destiček.

Vynález se tedy týká sloučenin obecného vzorce I a jejich solí. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných derivátů, solvátů a stereoisomerů spočívá podle vynálezu v tom, že

- a) se uvolňují z jednoho ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolyzačními nebo hydrogenolyzačními činidly,
 - i) se uvolňují aminoskupiny z oxadiazolového derivátu nebo oxazolidinového derivátu hydrogenolýzou nebo solvolýzou,
 - ii) se nahražují obvyklé skupiny chránicí aminoskupinu vodíkem zpracováním solvolyzačním nebo hydrogenolyzačním činidlem nebo se uvolňuje aminoskupina chráněná obvyklou chránicí skupinou,
- b) skupiny R^1 , R^2 a/nebo Y se převádějí na jiné skupiny R^1 , R^2 a/nebo Y,
 - i) převáděním kyanoskupiny na amidinoskupinu,
 - ii) redukcí amidoskupiny na aminoalkylovou skupinu,
 - iii) redukcí kyanoskupiny na aminoalkylovou skupinu.

a/nebo se zásada nebo kyselina obecného vzorce I převádí na některou ze svých solí.
jejich soli.

Vynález se týká také opticky aktivních forem (stereoisomerů) enantiomrů, racemátů, diastereomerů, hydrátů a solvátů sloučenin obecného vzorce I. Solváty sloučenin se míní adiční produkty sloučenin obecného vzorce I s molekulami inertních rozpouštědel, které se tvoří v důsledku jejich vzájemné přitažlivé síly. Jakožto příklady solvátů se uvádějí monohyráty nebo dihydráty nebo alkoholáty.

Farmaceuticky přijatelnými deriváty se míní například soli sloučenin podle vynálezu a také tak zvané prodrogové sloučeniny.

Výrazem prodrogové deriváty, se míní například sloučeniny obecného vzorce I, které jsou obměněny například alkylovými

skupinami nebo acylovými skupinami, cukry nebo oligopeptidy, a které se v organismu rychle štěpí za uvolnění účinné sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I.

Zahrnují rovněž biologicky odbouratelné polymerní deriváty sloučenin podle vynálezu, které jsou popsány v literatuře (například Int. J. Pharm. 115, str. 61 až 67, 1995).

Vynález se také týká směsí sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, například směsí dvou diastereomerů, například v poměru 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 nebo 1:1000. Obzvláště výhodnými jsou směsi stereoisomerních sloučenin.

Všechny skupiny, které se vyskytují více než jednou, například A, mají na sobě nezávislý význam.

Jednotlivé symboly a indexy Y, T, W, R¹ a R² mají význam uvedený u obecného vzorce I, pokud není vysloveně uvedeno jinak.

V obecném vzorci I znamená symbol A alkylovou skupinu s nerozvětveným (lineárním) nebo s rozvětveným řetězcem s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku. S výhodou znamená A skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, iso-butylovou, sek-butylovou nebo terc-butylovou, dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylovou, 1- nebo 2-ethylbutylovou, 1-ethyl-1-methylpropylovou, 1-ethyl-2-methylpropylovou, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylovou dále s výhodou například skupinu trifluormethylovou. Především znamená A skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, iso-butylovou, sek-butylovou, terc-butylovou, pentylovou, hexylovou, trifluormethylovou, pentafluorethylovou nebo 1,1,1-trifluorethylovou skupinu.

Cykloalkylovou skupinou je s výhodou skupina cyklopropy-

lová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová nebo cykloheptylová skupina.

Alkylenovou skupinou je s výhodou skupina methylenová, ethylenová, propylenová, butylenová, pentylenová nebo hexylenová, dále také rozvětvená skupina alkylenová.

Skupinou -COA (acylovou) je s výhodou skupina acetylová, propionylová, dále také butyrylová, pentanoylová, hexanoylová nebo například skupina benzoylová.

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

Vynález se také zvláště týká $-C(=NH)-NH_2$ sloučenin obecného vzorce I, které jsou substitované skupinou -COA, -COOA, -OH nebo běžnou skupinou chránicí aminoskupinu.

Symbol R^1 znamená s výhodou skupinu CN, amidinoskupinu, skupinu $CONH_2$ nebo CH_2NH_2 .

Symbol R^2 znamená s výhodou atom vodíku.

Symbol R^3 znamená s výhodou atom vodíku.

Symbol R^4 znamená s výhodou atom vodíku.

Symbol W znamená s výhodou skupinu CH_2 , $(CH_2)_2$ nebo chybí.

Skupina symbolu T s výhodou chybí.

Symbol Y znamená s výhodou skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou

CN,
amidinoskupinou,
atomem chloru,
skupinou alkylsulfonylovou například metylsulfonylovou,
skupinou aminosulfonylovou,
skupinou N,N-dialkylaminokarbonylovou například N,N-diet-
hylaminokarbonylovou skupinou,
skupinou Het, například skupinu 2-oxopiperidin-1-ylovou,
nebo nesubstituovanou skupinu pyridylovou.

Symbol Y znamená dále s výhodou například skupinu mono-
cyklickou nebo bicyklickou, nasycenou, nenasycenou nebo aroma-
tickou heterocyklickou s jedním až čtyřmi atomy dusíku, kyslí-
ku a/nebo síry, skupinu $[C(R^4)_2]_n-Ar$, zvláště s výhodou skupi-
nu pyridylovou nebo pyrimidylovou, přičemž je každá tato
skupina monosubstituovaná alkylsulfonylfenylovou skupinou na-
příklad skupinou metylsulfonylfenylovou nebo aminosulfonylfe-
nylovou skupinou.

Symbol Ar znamená například skupinu fenylovou, naftylo-
vou nebo bifenylovou, dále s výhodou skupinu fenylovou, naf-
tylovou nebo bifenylovou například, přičemž jsou všechny tyto
skupiny monosubstituované, disubstituované nebo trisubstituo-
vané skupinou ze souboru zahrnujícího skupinu A, atom fluoru,
chloru, bromu nebo jodu, skupinu hydroxylovou, methoxyskupi-
nu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, pentyloxy-
skupinu, hexyloxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu
formylovou, acetylovou, propiomylovou, trifluormethylovou, a-
minoskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethyla-
minoskupinu, diethylaminoskupinu, benzyloxyskupinu, sulfona-
midoskupinu, methylsulfonamidoskupinu, ethylsulfonamidoskupi-
nu, propylsulfonamidoskupinu, butylsulfonamidoskupinu, dimet-
hylsulfonamidoskupinu, fenylsulfonamidoskupinu, skupinu karbo-
xylovou, methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou nebo amino-
karbonylovou skupinu.

Symbol Het znamená s výhodou skupinu 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, 3- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylovou, 4- nebo 5-isoindolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinylovou, 5- nebo 6-chinoxalinylovou, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8-2H-benzo-1,4-oxazinylovou, dále s výhodou skupinu 1,3-benzodioxol-5-ylovou, 1,4-benzodioxan-6-ylovou, 2,1,3-benzothiadiazol-4-, nebo -5-ylovou nebo 2,1,3-benzoxadiazol-5-ylovou skupinu.

Heterocyklické skupiny mohou být také částečně nebo plně hydrogenovány.

Symbol Het může proto také například znamenat skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, tetrahydro-2- nebo -3-furylovou, 1,3-dioxolan-4-ylovou, tetrahydro-2- nebo -3-thienylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo

-4-pyrazolylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 2-, 3- nebo 4-morfolinylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo -4-pyranylovou, 1,4-dioxanylovou, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-chinolylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-iso-chinolylovou, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8-3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-oxazinylovou, dále s výhodou skupinu 2,3-methylendioxyfenylovou, 3,4-methylendioxyfenylovou, 2,3-ethylendioxyfenylovou, 3,4-ethylendioxyfenylovou, 3,4-(difluormethylendioxy)fenylovou, 2,3-dihydrobenzofuran-5- nebo -6-ylovou, 2,3-(2-oxomethylendioxy)fenylovou nebo 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- nebo -7-ylovou, dále s výhodou skupinu 2,3-dihydrobenzofuranylovou nebo 2,3-dihydro-2-oxofuranylovou.

Symbol Het znamená s výhodou heterocyklickou skupinu monocyklickou nasycenou nebo nenasycenou s jedním až dvěma atomy dusíku a/nebo kyslíku, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná nebo disubstituovaná oxoskupinou, hydroxylovou skupinou nebo skupinou OA.

Zvláště s výhodou znamená symbol Het heterocyklickou skupinu monocyklickou nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou s jedním až dvěma atomy dusíku a/nebo kyslíku, která je monosubstituovaná nebo disubstituovaná oxoskupinou. Především znamená symbol Het například skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou, 2-oxopyrrolidin-1-ylovou, 2-oxo-1H-pyridin-1-ylovou, 3-oxomorfolin-4-ylovou, 4-oxo-1H-pyridin-1-ylovou, 2,6-dioxopiperidin-1-ylovou, 2-oxopiperazin-1-ylovou, 2,6-dioxopiperazin-1-ylovou, 2,5-dioxopyrrolidin-1-ylovou, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ylovou, 3-oxo-2H-pyridazin-2-ylovou, 2-kaprolaktam-1-ylovou (=2-oxazepan-

-1-ylovou), 2-hydroxy-6-oxopiperazin-1-ylovou, 1- nebo 2-met-hoxy-6-oxopiperazin-1-ylovou skupinu.

Symbol Het nejvýhodněji znamená skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou.

Symbol Het¹ znamená s výhodou skupinu piperidin-1-ylovou, pyrrolidin-1-ylovou, morfolin-4-ylovou, piperazin-1-ylovou nebo oxazolidin-3-ylovou.

Symbol Het² znamená s výhodou skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou, 2-oxopyrrolidin-1-ylovou, 2-oxo-1H-pyridin-1-ylovou, 3-oxomorfolin-4-ylovou, 4-oxo-1H-pyridin-1-ylovou, 2,6-dioxopiperidin-1-ylovou, 2-oxopiperazin-1-ylovou, 2,6-dioxopiperazin-1-ylovou, 2,5-dioxopyrrolidin-1-ylovou, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ylovou, 3-oxo-2H-pyridazin-2-ylovou nebo 2-kaprolaktam-1-ylovou (=2-oxazepan-1-ylovou) skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center, a proto mohou být v různých stereoisomerních formách. Vynález všechny tyto formy zahrnuje.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ik, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

Ia R¹ skupinu CN, amidino, skupinu CONH₂ nebo CH₂NH₂;

Ib R¹ skupinu CN, amidino, skupinu CONH₂ nebo CH₂NH₂ a
R² atom vodíku;

- Ic R³ atom vodíku;
- Id R⁴ atom vodíku;
- Ie W skupinu CH₂, (CH₂)₂ nebo chybí;
- If T chybí;
- Ig Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou CN, amidinoskupinou, atomem chloru, skupinou alkylsulfonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou nebo Het, nebo znamená monocyklickou nebo bicyklickou, nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou heterocyklickou skupinu s jedním až čtyřmi atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou [C(R⁴)₂]_n-Ar;
- Ih Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou CN, amidinoskupinou, atomem chloru, skupinou alkylsulfonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimidinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou [C(R⁴)₂]_n-Ar
- Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou;
- Ii Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou CN, amidinoskupinou, atomem chloru, skupinou alkylsulfonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylami-

nokarbonylovou nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimidinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou alkylsulfonylfenylovou nebo aminosulfonylfenylovou,

Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou;

Ij R¹ skupinu CN, amidino, skupinu CONH₂ nebo CH₂NH₂,

R² atom vodíku,

R³ atom vodíku,

R⁴ atom vodíku,

V (CH₂)_n,

T chybí,

Y skupinu fenylovou nebo bifynylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou CN, amidinoskupinou, atomem halogenu, skupinou alkylsulfonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimidinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou alkylsulfonylfenylovou nebo aminosulfonylfenylovou,

Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou,

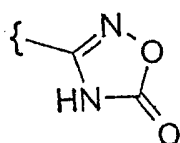
A skupinu alkylovou s 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

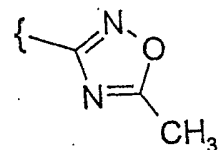
n 0, 1 nebo 2;

Ik R¹ skupinu CN, amidino, skupinu CONH₂ nebo CH₂NH₂, přičemž je amidinoskupina pořípadě substituovaná skupinou -COA, -COOA, -OH nebo běžnou skupinou chránící

aminoskupinu, nebo znamená skupinu



nebo



- R² atom vodíku,
 R³ atom vodíku,
 R⁴ atom vodíku,
 W (CH₂)_n,
 T chybí,
 Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou CN, amidinoskupinou, atomem halogenu, skupinou alkylsulfonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimidinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou alkylsulfonylfenylovou nebo aminosulfonylfenylovou,
 Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou;
 A skupinu alkylovou s 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6 atomy uhlíku,
 Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
 n 0, 1 nebo 2;

a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich jakýchkoliv směsí ve všech poměrech.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže ne-

popisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Je však také možno provádět reakci po stupních.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat tak, že se uvolňují ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolizačními nebo hydrogenolyzačními činidly.

Výhodnými výchozími látkami pro solvolýzu nebo hydrogenolýzu jsou sloučeniny, které jinak odpovídají shora uvedeným obecným vzorcům, mají však chráněné aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny místo jedné nebo několika volných aminoskupin a/nebo hydroxylových skupin, s výhodou sloučeniny, které místo atomu vodíku, který je vázán s atomem dusíku, mají skupinu chránící aminoskupinu, zvláště sloučeniny, které místo skupiny HN mají skupinu R'-N, přičemž R' znamená skupinu chránící aminoskupinu a/nebo sloučeniny, které místo atomu vodíku v hydroxylové skupině mají skupinu chránící hydroxylovou skupinu, například sloučeniny, které místo skupiny -COOH mají skupinu -COOR", kde R" znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu.

Výhodnými výchozími látkami jsou také deriváty oxadiazolu, které se mohou převádět na odpovídající amidinosloučeniny.

Amidinogrupina se uvolňuje ze svých oxadiazolových derivátů například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například Raneyova niklu). Pro tuto reakci jsou vhodná níže uvedená rozpouštědla, zvláště alkoholy, jako je methanol nebo ethanol, organické kyseliny, jako je kyselina octová nebo propionová, nebo jejich směsi. Hydrogenolýza se obecně provádí při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C a za tlaku v rozmezí 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C (teplota

místnosti) a za tlaku v rozmezí 0,1 až 10 MPa.

Oxadiazolová skupina se zavádí například reakcí kyanosloučenin s hydroxylaminem a reakcí s fosgenem, s dialkylkarbonátem, s estery chlormravenčí kyseliny, s N,N'-karbonyldiimidazolem nebo s acetanhydridem.

Je také možné, že několik stejných nebo různých skupin, chránících aminoskupinu a/nebo hydroxylovou skupinu, je obsaženo v molekule výchozí sloučeniny. Pokud jsou chránící skupiny navzájem odlišné, mohou se v mnoha případech odštěpovat selektivně.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou po provedení reakce snadno odstranitelné. Typickými takovými skupinami jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymethylové nebo aralkylové. Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 8 atomy uhlíku. Výraz "acylová skupina" je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje acylové skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakož zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo tolylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxiacetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, terc-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ,

"karbobenzoxy"), 4-methoxybenzyloxykarbonylová a 9-fluorenyl-methoxykarbonylová (Fmoc) skupina; nebo arylsulfonylové jako 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC a Mtr, dále CBZ, Fmoc, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu" je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) hydroxyskupiny před chemickými reakcemi a které se snadno odstraňují, když je příslušná reakce provedena. Typickými takovými skupinami jsou shora uvedené nesubstituované nebo substituované skupiny arylové, aralkylové, acylové, dále také skupiny alkylové. Jelikož se skupiny, chránící hydroxyskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 10 atomy uhlíku. Jakožto příklady skupin chránících hydroxylovou skupinu, se uvádějí skupiny aralkylové jako skupina benzylová, 4-methoxybenzylová, p-nitrobenzoylová, p-toluensulfonylová, terc-butylová a acetylová skupina, přičemž skupina benzylová a terc-butylová jsou obzvláště výhodné.

Sloučeniny obecného vzorce I se uvolňují ze svých funkčních derivátů v závislosti na použité chránící skupině například silnými kyselinami, s výhodou kyselinou trifluoroctovou nebo chloristou, avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sulfonovými kyselinami, jako benzensulfonovou nebo p-toluensulfonovou kyselinou. Přítomnost přídavného inertního rozpouštědla je možná, nikoliv však vždy nutná. Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné organické například karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, ethery, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dále také alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol jakož také voda. V úvahu mohou při-

cházet také směsi těchto rozpouštědel. Kyseliny trifluoroctové se s výhodou používá v nadbytku bez přísady dalších rozpouštědel, kyseliny chloristé ve formě směsi kyseliny octové a 70% kyseliny chloristé v poměru 9:1. Reakční teplota pro odštěpení je účelně v rozmezí přibližně 0 až přibližně 50 °C, s výhodou v rozmezí 15 až 30 °C (teplota místnosti).

Skupiny BOC, OBut a Mtr se mohou například s výhodou odštěpovat kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu nebo přibližně 3 až 5N kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu při teplotě v rozmezí 15 až 30 °C, skupina FMOC 5 až 50% roztokem dimethylaminu, diethylaminu nebo piperidinu v dimethylformamidu při teplotě v rozmezí 15 až 30 °C.

Hydrogenolyticky odstranitelné chránicí skupiny (například skupina CBZ nebo skupina benzylová) se mohou odštěpovat, nebo amidinoskupina z oxadiazolového derivátu se může uvolňovat například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako palladium, účelně na nosiči, jako na uhlí). Jakožto rozpouštědlo se hodí shora uvedená rozpouštědla, zvláště například alkoholy, jako methanol nebo ethanol nebo amidy jako dimethylformamid. Hydrogenolýza se zpravidla provádí při teplotě v rozmezí přibližně 0 až 100 °C, za tlaku v rozmezí přibližně 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C, za tlaku v rozmezí přibližně 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny se daří například dobře na 5 až 10% palladiu na uhlí v methanolu nebo amoniumformiátem (místo vodíkem) v přítomnosti palladia na uhlí v systému methanol/dimethylformamid při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petroether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako

methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether nebo ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Kyanoskupina se může převádět na amidinoskupinu reakcí například s hydroxylaminem a následnou redukcí N-hydroxyamidu vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako je například paladium na uhlí. Pro přípravu amidinu obecného vzorce I, se také může amoniak adovat na nitril. Adice se s výhodou provádí několikastupňově o sobě známým způsobem: a) převede se nitril působením sirovodíku na thioamid, který se převádí alkylačním činidlem, například methyljodidem na odpovídající S-alkylimidothioester, který se jako takový nechává reagovat s amoniakem za získání amidinu, b) převádí se nitril působením alkoholu například ethanolu v přítomnosti chlorovodíku na odpovídající imidoester, který se zpracovává amoniakem (Pinnerova syntéza) nebo c) nechává se reagovat nitril s lithiumbis(trimethylsilyl)amidem a získaný produkt se následně hydrolyzuje.

Estery se mohou zmýdelňovat například za použití kyseliny octové nebo hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného ve vodě, v systému voda/tetrahydrofuran nebo voda/dioxan při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C.

Volné aminoskupiny se dále mohou acylovat o sobě známým způsobem za použití chloridu nebo anhydridu kyseliny nebo se mohou alkylovat za použití nesubstituovaného nebo substituova-

ného halogenidu, nebo se mohou nechávat reagovat s CH-C(=NJ)-OEt , s výhodou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran a/nebo v přítomnosti zásady, jako je triethylamin nebo pyridin, při teplotě v rozmezí -60 až $+30$ °C.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol, a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, izonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I mohou převádět na odpovídající kovové soli, zvláště na soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniové soli za použití zásad (například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného). Je také možné používat fyziologicky přijatelných organických zásad, jako je například ethanolamin.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být chirální v důsledku své molekulární struktury a mohou být proto v různých enantiomerních formách. Mohou tedy být v racemické nebo v opticky aktivní formě.

Jelikož se farmaceutická aktivita racemátů nebo stereoisomerů sloučenin podle vynálezu může lišit, může být žádoucí používat enantiomery. V takovém případě se konečný produkt nebo již meziprodukty mohou dělit na enantiomerní sloučeniny chemickými nebo fyzikálními způsoby známými pracovníkům v oboru nebo se již z takových enantiomerů může vycházet.

V případě racemických aminů se diastereomery vytvářejí ze směsi reakcí s opticky aktivním štěpicím činidlem. Jakožto příklady takových dělicích činidel se uvádějí opticky aktivní kyseliny, jako jsou R a S formy kyseliny vinné, diacetylvinné, dibenzoylvinné, kyseliny mandlové, jablečné nebo mléčné, vhodné na atomu dusíku chráněné aminokyseliny (například N-benzoylprolin nebo N-benzensulfonylprolin) nebo různé opticky aktivní kafrsulfonové kyseliny. Výhodné je také chromatografické dělení enantiomerů pomocí sloupců plněných opticky aktivními dělicími činidly (například dinitrobenzoylphenylglycin, triacetát celulózy nebo jiné deriváty karbohydrátů nebo chirálně derivatizované methakrylátové polymery imobilizované na silikagelu). Vhodnými elučními činidly pro tento účel jsou vodné nebo alkoholové směsi rozpouštědel, například směs hexan/isopropanol/acetonitril například v objemovém poměru 82:15:3.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným excipientem nebo adjuvantem a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Vynález se také týká léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její farmaceuticky použitelné deriváty, solváty a stereoisomery včetně jejich směsí v jakémkoliv poměru a popřípadě excipienty a/nebo pomocné přísady.

Vynález se také týká léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její farmaceuticky použitelné deriváty, solváty a stereoisomery včetně jejich směsí v jakémkoliv poměru a popřípadě excipienty a/nebo adjuvanty.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry a také nosní spreje. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou mazadla, konzervační činidla, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí se může používat k léčení a k prevenci trombo-

embolických nemocí, jako je trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, zánětlivost, apoplexie, angina pectoris, restenóza po angioplastice a bolest v lýtkových svalech při chůzi.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách v rozmezí přibližně 1 mg až 500 mg, zvláště 5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou v rozmezí přibližně 0,02 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Vynález se také týká souprav (kitů) obsahujících oddělené balíčky

- a) účinného množství sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejích farmaceuticky přijatelných derivátů, solvátů a stereoisomerů včetně jejich směsí v jakémkoliv poměru,
- b) účinné množství dalšího léčiva.

Kit obsahuje vhodné kontejnery, například krabičky, jednotlivé lahvičky, sáčky nebo ampulky. Set může například obsahovat oddělené ampulky, přičemž každá obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejích farmaceuticky přijatelných derivátů, solvátů a stereoisomerů včetně jejich směsí v jakémkoliv poměru, a účinné množství dalšího léčiva v rozpuštěné nebo v lyofilizované formě.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Hodnoty R_f jsou na silikagelu; jako elučního činidla se používá systému ethylacetát/methanol v poměru 9:1.

Hmotová spektrometrie (MS): EI (elektronová rázová ionizace) M^+

Hmotová spektrometrie (MS): EI (ionizace bombardováním elektrony) M^+

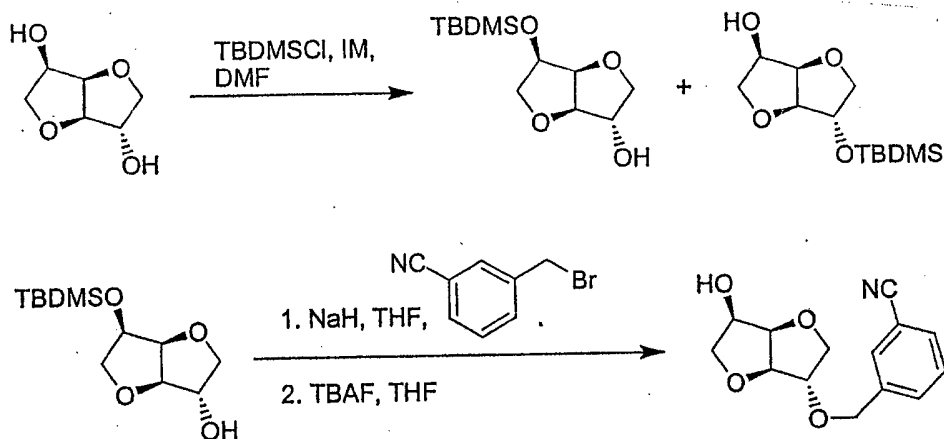
FAB (bombardování rychlým atomem) $(M+H)^+$

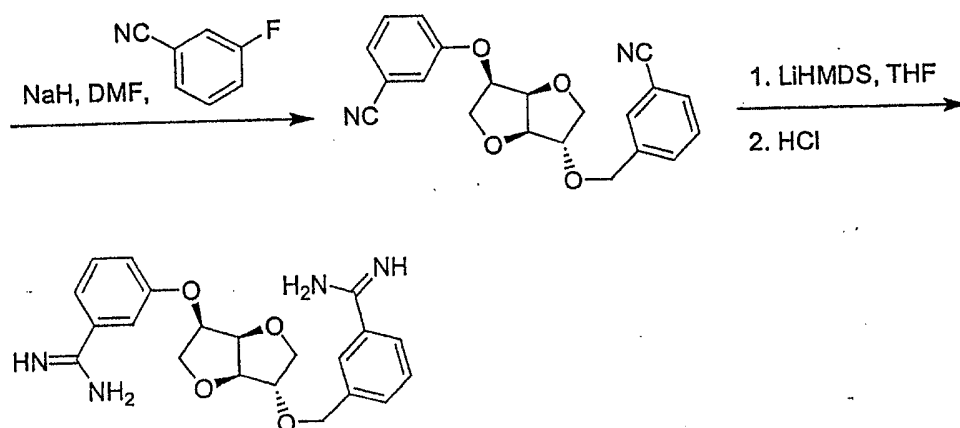
ESI (elektrosprejová ionizace) $(M+H)^+$ (pokud není uvedeno jinak)

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-O-(3'-Amidinobenzyl)-5-O-(3''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit (A1)





1. 2-O-terc-Butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit
a 5-O-terc-butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Roztok 9,44 g (62,6 mmol) terc-butyldimethylsilylchloridu ve 20 ml dimethylformamidu a 10 ml dichlormethanu se přikape do roztoku 7,05 g (48,3 mmol) 1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu a 8,28 g (122 mmol) imidazolu v 50 ml dimethylformamidu v prostředí argonu. Po tříhodinovém míchání směsi při teplotě 40 °C se přidá 300 ml MTBE a 300 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Po oddělení fází, extrakci MTBE a odstranění rozpouštědla se tři produkty oddělí chromatografií na 300 g silikage-lu za použití PE/MTBE. Výtěžek je 6,44 g (17,2 mmol) 2,5-O,O'-bis(terc-butyldimethylsilyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu jakožto bezbarvého oleje. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,47 (t, 1H), 4,22 až 4,33 (m, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,73 až 3,82 (m, 2H), 3,51 (dd, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,11/0,12 (s/s, 6H), 0,08/0,07 (s/s, 6H). Elementární analýza C 57,70, H 10,24.

2,00 g (7,69 mmol) 2-O-terc-butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,62 (dd, 1H), 4,23 až 4,34 (m, 3H), 3,82 až 3,90 (m, 3H), 3,52 (dd, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,10/0,09 (s/s, 6H). Teplota tání 54 °C. Elementární analýza C 55,36, H 9,072.

4,10 g (15,8 mmol) 5-O-terc-butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,53 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,25 až 4,33 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 0,91 (s, 9H),

0,11/0,12 (s/s,6H). Teplota tání 65 °C). Elementární analýza C 55,35, H 9,307.

2. 2-O-(3'-Kyanobenzyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Rozpustí se 7,95 g (30,5 mmol) 5-O-terc-butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu a 1,78 g (44,4 mmol) 60% hydridu sodného v parafinu ve 150 ml suchého tetrahydrofuranu v prostředí argonu při chlazení ledem. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, přikape se roztok 6,06 g (30,9 mmol) 3-(brommethyl)benzonitrilu a 50 mg tetrabutylamoniumjodidu ve 100 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 16 hodin. Přidá se 250 ml MTBE a 250 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, vodná fáze se extrahuje MTBE, spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědla se odstraní. Zbytek se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu a míchá se jednu hodinu při teplotě místnosti s 10,8 g (34,2 mmol) tetrabutylamoniumfluoridtrihydrátu. Do roztoku se přidá 150 ml vody a 150 ml MTBE a vodná fáze se extrahuje MTBE. Po promytí spojených organických fází nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušení síranem hořečnatým a po odstranění rozpouštědla, se produkt čistí chromatografií na 150 ml silikagelu za použití PE/MTBE za získání 4,82 g (18,5 mmol) 2-O-(3'-kyanobenzyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky. ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7,58 až 7,74 (m,3H), 7,51 (t,1H), 4,83 (d,0,9H), 4,58 (s široké,2H), 4,49 (d,1H), 4,38 (t,1H), 4,03 až 4,15 (m,1H), 4,01 (d,1H), 3,92 (d,1H), 3,78 (dd,1H), 3,71 (dd,1H), 3,30 (t,1H). Teplota tání 66 °C. Elementární analýza C 64,16, H 5,277.

3. 2-O-(3'-Kyanobenzyl)-5-O-(3''-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Rozpustí se 283 mg (1,08 mmol) 2-O-(3'-kyanobenzyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu a 102 mg (2,55 mol) 60% hydridu sodného

v parafinu ve 3 ml dimethylformamidu v prostředí argonu při chlazení ledem. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, injektuje se 0,58 ml (5,4 mmol) 3-fluorbenzonitrilu za použití septa a směs se ohřeje na teplotu 80 °C. Směs se míchá 14 hodin při této teplotě. Po vychladnutí směsi se přidá 50 ml vody a 50 ml MTBE a vodná fáze se extrahuje MTBE, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po čištění chromatografií na 20 g silikagelu se získá 342 mg (0,944 mmol) 2-O-(3'-kyanobenzyl-5-O-(3''-kyanofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě světle červené pevné látky. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,53 až 7,65 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,17 až 7,30 (m, 3H), 4,97 (t, 1H), 4,78 (q, 1H), 4,58 až 4,64 (m, 3H), 4,15 (d, 1H), 3,92 až 4,08 (m, 4H). Teplota tání 94 °C. Elementární analýza C 69,53, H 7,668.

4. 2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(3''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

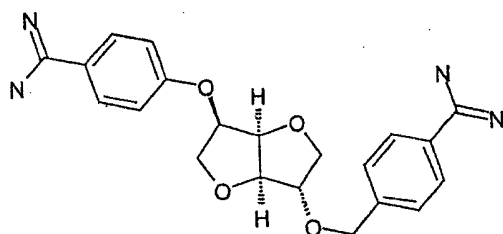
Nejdříve se vnese 0,34 ml hexamethyldisilizanu do 1 ml suchého tetrahydrofuranu v prostředí argonu a přidá se 0,78 ml 2,5 M n-butyllithia v hexanu. Po jedné hodině se nechá přitéci roztok 144 mg (0,397 mmol) 2-O-(3'-kyanobenzyl-5-O-(3''-kyanofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu ve 3 ml tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu 24 hodin při teplotě místnosti, přidá se 0,53 ml 6M kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Směs se míchá jednu hodinu a rozpouštědlo se odpaří. Produkt se čistí preparativní chromatografií HPLC (RP-18, dvakrát destilovaná $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ + 0,2 % TFA): Získá se 137 mg (0,219 mmol) bistriacetátu 2-O-(3'-amidinobenzyl-5-O-(3''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,30/9,21 (s/s široké, 4,7H), 7,65 až 7,76 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,33 až 7,43 (m, 3H), 4,94 až 5,04 (m, 2H), 4,57 až 4,68 (m, 3H), 4,13 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (d, 1H) 3,75 až 3,83 (m, 2H). HRMS (FAB): 397,1871 ($\text{M}+\text{H}^+$). Teplota tání 155 °C.

Obdobně se získají

bistrifluoracetát 2-O-(3'-amidinobenzyl-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu(A2): HRMS (FAB) 397,18 ($M+H^+$),

bistrifluoracetát 2-O-(3'-amidinobenzyl-5-O-(2''-amidino-4''-chlorfenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu(A3),

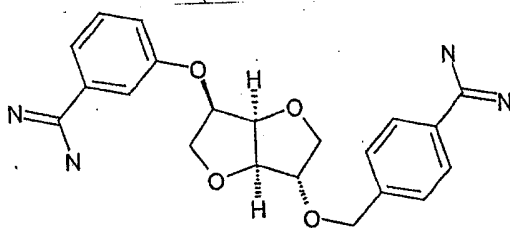
bistrifluoracetát 2-O-(4'-amidinobenzyl-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu



chirální

(A4); HRMS (FAB) 397,1874 ($M+H^+$),

bistrifluoracetát 2-O-(4'-amidinobenzyl-5-O-(3''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu

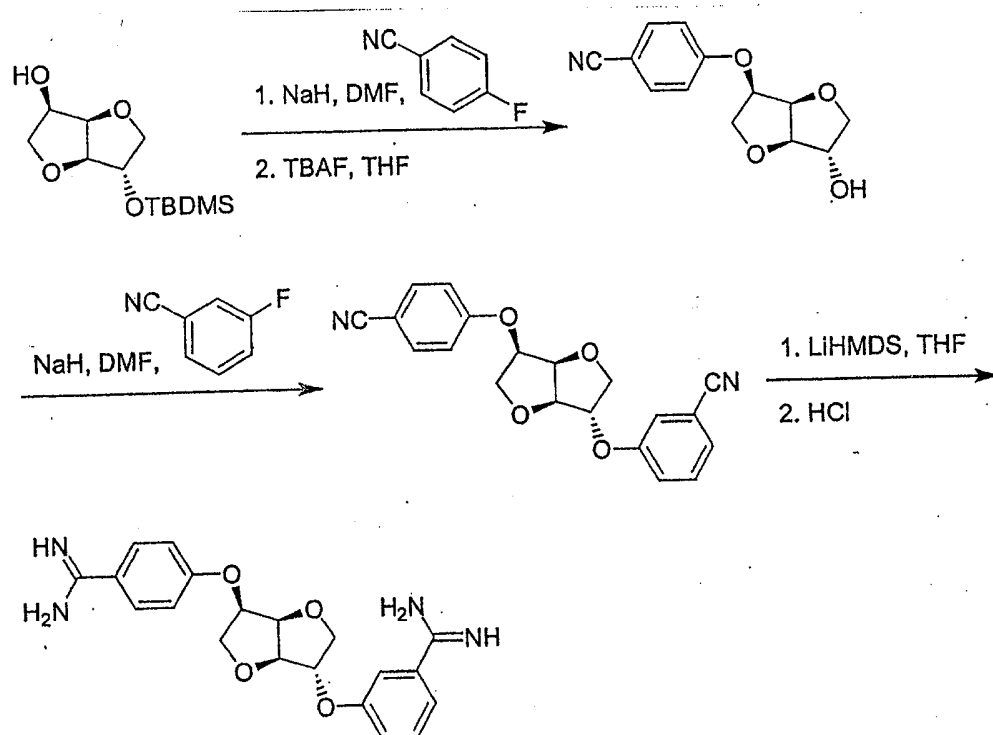


chirální

(A5); HRMS (FAB) 397,1877 ($M+H^+$).

Příklad 2

2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit (B1)



1. 5-O-(4'-Kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Rozpustí se 791 mg (3,04 mmol) 2-O-(terc-butyldimethylsilyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu a 189 mg (4,73 mol) 60 % hydridu sodného v parafinu ve 3 ml dimethylformamidu v prostředí argonu za chlazení ledem. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a přidá se 752 mg (6,21 mmol) 3-fluorbenzonitrilu. Směs se míchá 20 hodin při teplotě 60 °C. Po vychladnutí směsi se přidá 50 ml vody a 50 ml MTBE, vodná fáze se extrahuje MTBE, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se míchá s 1,9 g (6,0 mmol) trihydrátu tetrabutylamoniumfluoridu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Po jedné hodině se přidá 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 50 ml MTBE, vodná fáze se extrahuje MTBE, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po čištění chromatografií na 30 g silikagelu za použití MTBE se získá 460 mg (1,86 mmol) 5-O-(4'-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky s teplotou tání 134 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,58 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,98 (t, 1H), 4,82 (q, 1H), 4,48

(d,1H), 4,38 (s,1H), 3,83 až 4,01 (m,4H), 2,00 (d,1H). Elementární analýza C 63,27, H 5,591, N 5,514. Teplota tání 134 °C.

2. 2-O-(3'-Kyanofenyl)-5-O-(4''-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Obdobně jako podle odstavce 3 příkladu 1 se nechá reagovat 245 mg (0,991 mmol) 5-O-(4'-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu s 0,54 ml (5,1 mmol) 3-fluorbenzonitrilu. Získá se 324 mg (0,930 mmol) 2-O-(3'-kyanofenyl)-5-O-(4''-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě světle hnědé pevné látky. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,61 (d,2H), 7,00 (d,2H), 7,18 až 7,42 (m,4H), 5,03 (t,1H), 4,88 (d,1H), 4,80 (q,1H), 4,63 (d,1H), 4,00 až 4,12 (m,4H). HRMS (EI): 348,1110 (M⁺). Teplota tání 108 °C.

3. 2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(4''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Obdobně jako podle odstavce 4 příkladu 1 se nechá reagovat a čistí se 180 mg (0,517 mmol) 2-O-(3'-kyanofenyl)-5-O-(4''-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu. Získá se 151 mg (0,247 mmol) bistrifluoracetátu 2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(4''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky s teplotou tání 226 °C (za rozkladu). ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7,79 (d,2H), 7,56 (t,1H), 7,28 až 7,44 (m,3H), 7,24 (d,2H), 5,02 až 5,14 (m,3H), 4,61 (d,1H), 3,87 až 4,06 (m,4H). HRMS (FAB): 383,1723 (M+H)⁺. Teplota tání 225 °C (za rozkladu).

Obdobně se získají následující sloučeniny:

2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(3''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát (B2). HRMS (FAB) 383,1715 (M+H⁺),

2-O-(4'-amidinofenyl)-5-O-(4''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát (B3). HRMS (FAB) 383,1725 (M+H⁺),

2-O-(4'-amidinofenyl)-5-O-(3''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát (B4). HRMS (FAB) 383,1717 (M+H⁺).

4. Reakcí dinitrilu z příkladu 2.2 se systémem uhličitan draselný/voda v dimethylsulfoxidu se získá 2-O-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-O-(4''-aminokarbonylfenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit, FAB 385.

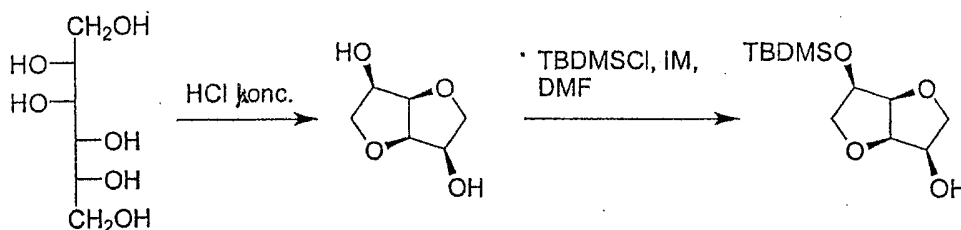
Obdobně se získá 2-O-(4'-aminokarbonylfenyl)-5-O-(3''-aminokarbonylfenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit, FAB 385.

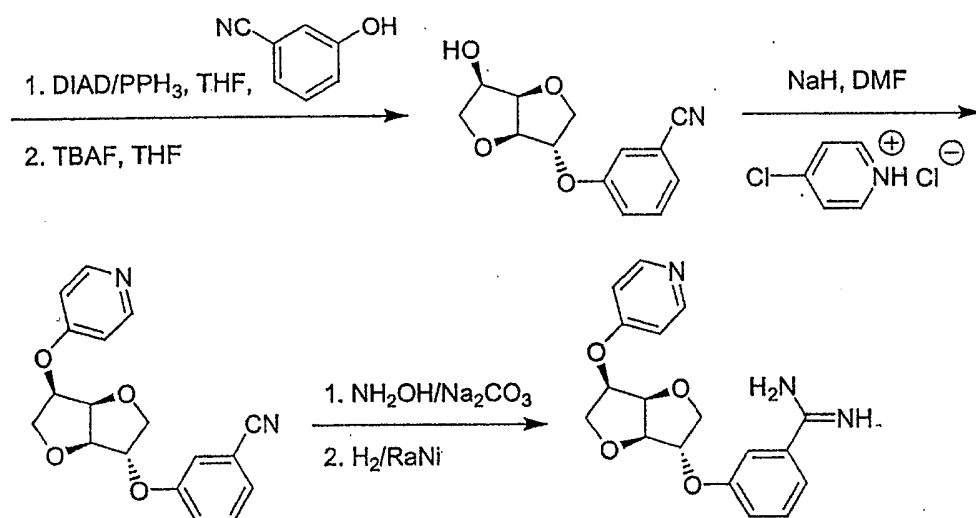
5. Reakcí dinitrilu z příkladu 2.2 s vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru ve směsi methanol/amoniak se získá 2-O-(3'-aminomethylfenyl)-5-O-(4''-aminomethylfenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát, FAB 357.

Obdobně se získá 2-O-(4'-aminomethylfenyl)-5-O-(3''-aminomethylfenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát, FAB 357.

Příklad 3

2-O-(3'-Amidinofenyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit (C1)





1. 1,4:3,6-Dianhydro-D-mannit

Na teplotě zpětného toku se udržuje osm dní 201 g (1,10 mol) D-mannitu v 1 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po oddestilování rozpouštědla se produkt čistí dvojitou destilací při teplotě 180 °C za tlaku 0,01 mPa. Světle hnědý olej se také dvakrát překrystaluje z ethylacetátu za získání 44,9 g (307 mmol) 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitu v podobě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 86 °C. ^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 4,78 (d, 2H), 4,23 až 4,28 (m, 2H), 4,01 až 4,12 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,34 (d, 2H).

2. 2-O-terc-Butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-mannit

Ve 100 ml dimethylformamidu se v prostředí argonu rozpustí 8,77 g (60,0 mmol) 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitu a 8,23 g (121 mmol) imidazolu a přidá se 21,6 g (71,7 mmol) 50% terc-butyldimethylsilylchloridu v toluenu. Míchá se po dobu 2,5 hodin při teplotě 40 °C, přidá se 300 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 300 ml MTBE. Po extrakci vodné fáze MTBE, se spojené organické fáze promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a produkt se rozdělí chromatografií (450 g silikagelu, PE/MTBE): Získá se 6,91 g (26,5 mmol) 2-O-terc-butyldimethylsilyl-1,4:

3,6-dianhydro-D-mannitu v podobě bezbarvé pevné látky. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,49 (t,1H), 4,25(q,1H), 4,13 až 4,22 (m,1H), 3,89 až 3,98 (m,2H), 3,69 až 3,77 (m,2H), 0,90 (s,9H), 0,12 (s,3H), 0,10 (s,3H),). Teplota tání 46 °C.

Elementární analýza: C 55,25, H 9,195;

9,06 g (24,2 mmol) 2,5-O,0'-bis-terc-butyldimethylsilyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitu v podobě bezbarvého oleje. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,21 až 4,34 (m,4H), 3,86 (dd,2H), 3,60,t2H), 0,90 (s,18H), 0,09 (s,6H), 0,11 (s,6H).

3. 2-O-(3'-Kyanofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Rozpustí se 3,06 g (11,8 mmol) 2-O-terc-butyldimethylsilyl-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitu, 1,67 g (14,0 mmol) 3-hydroxybenzonitrilu a 3,71 g (14,1 mmol) trifenylofosfinu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu v prostředí argonu. Po injektování 2,6 ml (17 mmol) diethylazodikarboxylátu se směs míchá čtyři hodiny při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo se odstraní a meziproduct se oddělí od vedlejších produktů chromatografií. Pak se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti s 5,6 g (18 mmol) trihydrátu tetra-butylamoniumfluoridu v 50 ml tetrahydrofuranu. Přidá se 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 100 ml MTBE, vodná fáze se extrahuje MTBE a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po čištění chromatografií na 200 g silkagelu s PE/MTBE, se získá 2,47 g (9,98 mmol) 2-O-(3'-kyanofenyl-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvé pevné látky. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40 (dt,1H), 7,13 až 7,31 (m,3H), 4,81 až 4,85 (m,1H), 4,7 (t,1H), 4,55 (d,1H), 4,27 až 4,38 (m,1H), 4,10 až 4,21 (m,2H), 3,91 (dd,1H), 3,67 (dd,1H), 2,63 (d,1H). Teplota tání 103 °C. Elementární analýza C 63,15, H 5,381, N 5,665.

4. 2-O-(3'-Kyanofenyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Rozpustí se 248 mg (1,00 mmol) 2-O-(3'-kyanofenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu a 246 mg (6,15 mmol) 60% hydridu sodného v parafinu v 5 ml dimethylformamidu v prostředí argonu při chlazení ledem. Roztok se míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, ohřeje se na teplotu 60 °C a do roztoku se přidá 454 mg (3,03 mmol) 4-chlorpyridinhydrochloridu. Po 40 hodinách na teplotě 60 °C se přidá 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 25 ml ethylacetátu. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Chromatografickým čištěním na 30 g silikagelu za použití systému PE/EtOAc se získá 288 mg (0,888 mmol) 2-O-(3'-kyanofenyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě bezbarvého viskozního oleje. ¹H-NMR (CDCl₃)δ: 8,45 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,10 až 7,32 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 5,04 (t, 1H) 4,79 až 4,91 (m, 2H), 4,62 (d, 1H), 3,98 až 4,20 (m, 4H). HRMS (EI) 324,1110 (M⁺).

5. 2-O-(3'-Amidinofenyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit

Rozpustí se 148 mg (0,456 mmol) 2-O-(3'-kyanofenyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v 5 ml ethanolu a 5 ml vody a roztok se míchá se 20 hodin při teplotě 70 °C s 97 mg (0,915 mmol) uhličitany sodného a 95 mg (1,37 mmol) hydroxylaminhydrochloridu. Po vychladnutí směsi se přidá 20 ml vody, směs se extrahuje methylenchloridem a rozpouštědlo se ze spojených organických fází odstraní. Zbytek se rozpustí v 5 ml methanolu a 5 ml kyseliny octové a míchá se intenzivně čtyři hodiny s 50 mg 20% hydroxidu palladnatého na uhlí v prostředí vodíku. Rozpouštědlo se odstraní a produkt se čistí preparativní chromatografií HPLC (RP-18, za použití systému dvakrát destilovaná voda/acetonitril + 0,2 % trifluoroctové kyseliny). Získá se 52 mg (0,091 mmol) bistrifluoracetátu 2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitu v podobě

bě bezbarvého viskosního oleje. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9,45 (s, 1,8H), 9,31 (s, 1,8H), 8,78 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,27 až 7,46 (m, 3H), 5,35 až 5,43 (m, 1H), 5,20 (t, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,79 až 4,01 (m, 3H).

HRMS (FAB) 342,1453 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Obdobně se získají následující sloučeniny:

2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(3''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát (C2): HRMS (FAB) 342,1455 ($\text{M} + \text{H}^+$),

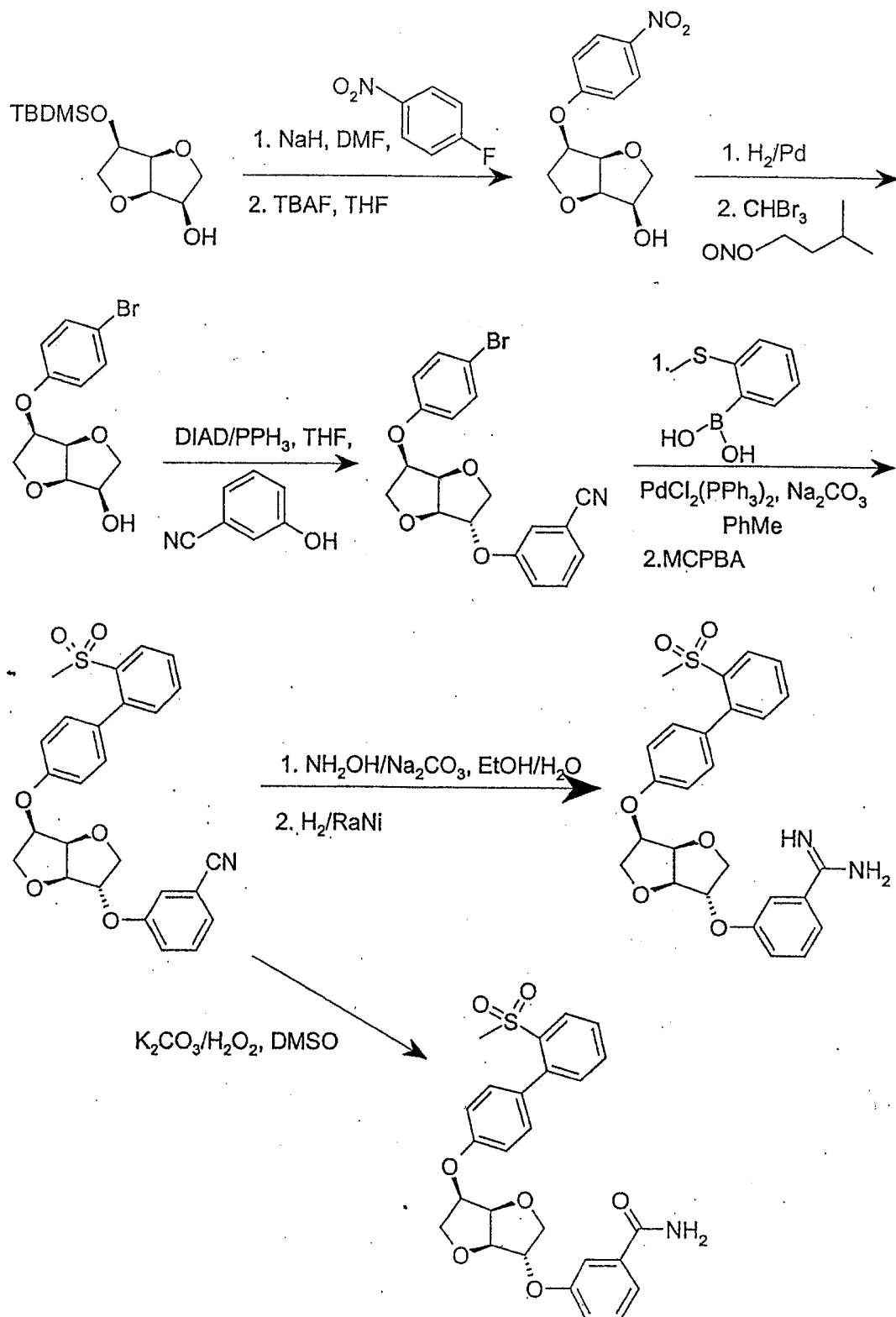
2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(3''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát (C3): HRMS (FAB) 356,1611 ($\text{M} + \text{H}^+$),

2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(4''-pyridyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit bistrifluoracetát (C4): HRMS (FAB) 356,1610 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Příklad 4

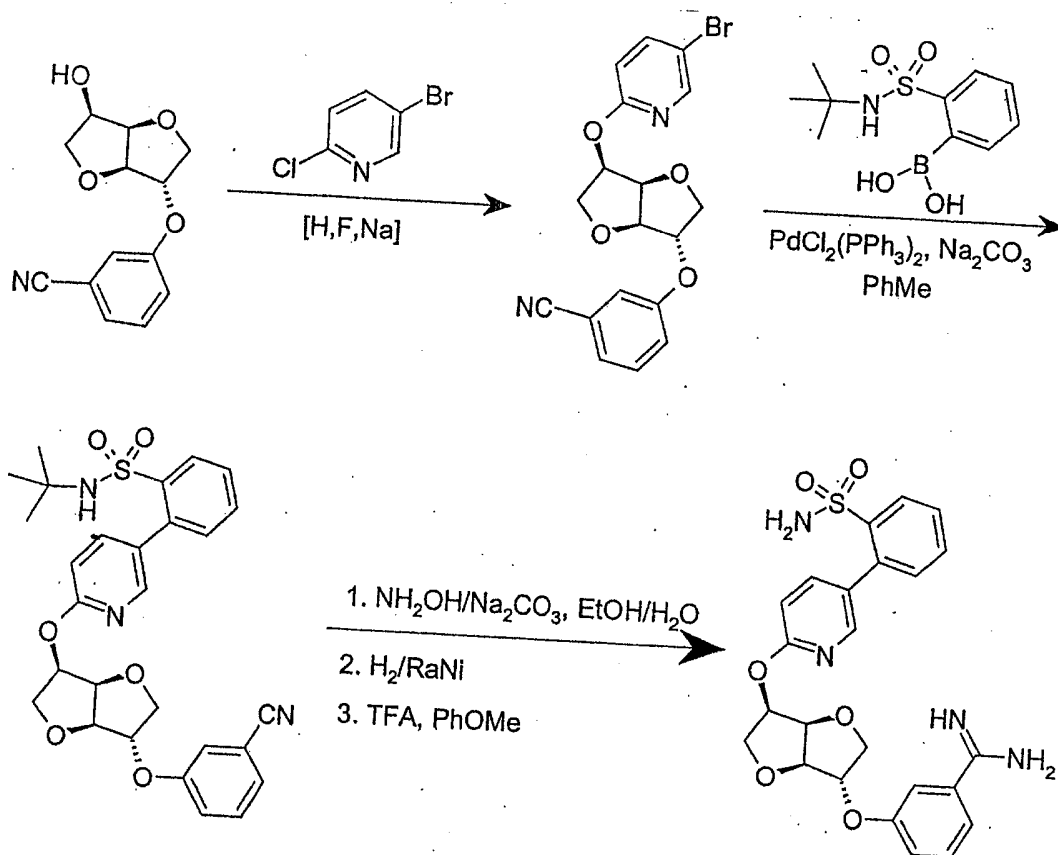
2-O-(3'-Aminokarbonylfenyl)-5-O-[4''-(2'''-methylsulfonyl) -bifenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit a 2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-[4''-(2'''-methylsulfonylbifenyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit trifluoracetát FAB 495,

se připraví podle následujícího schéma:



Příklad 5

2-O-(3'-Amidinofenyl)-5-O-[5''-(2'''-aminosulfonylfenyl)-2''-pyridyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitrifluoracetát, FAB 496 se připraví podle následujícího schema:



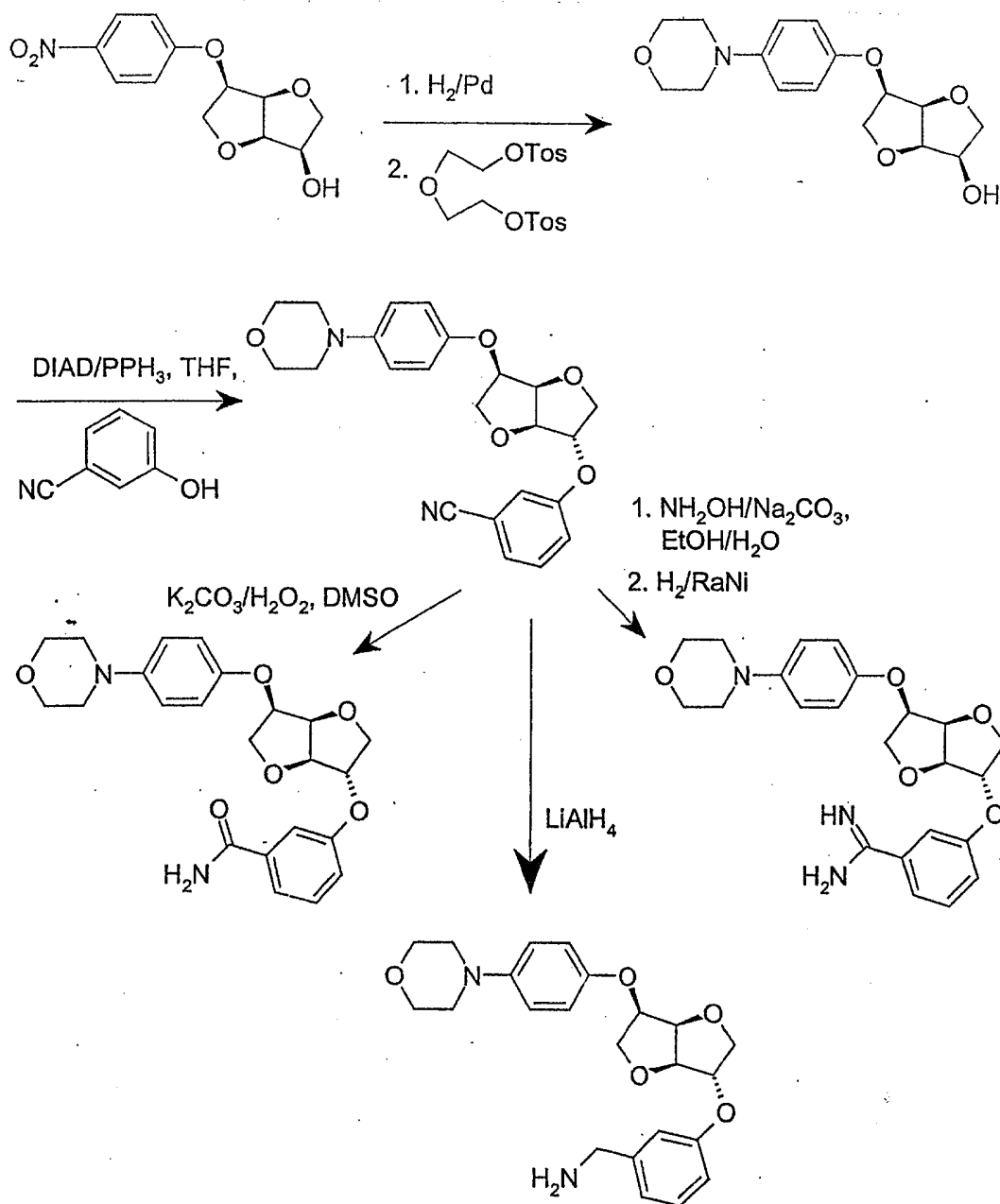
Příklad 6

2-O-(3'-Aminomethylfenyl)-5-O-[4''-(morfolin-4'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,

2-O-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-O-[4''-(morfolin-4'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit a

2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-[4''-(morfolin-4'''-yl)fenyl]-

-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit se připraví podle následujícího schema:

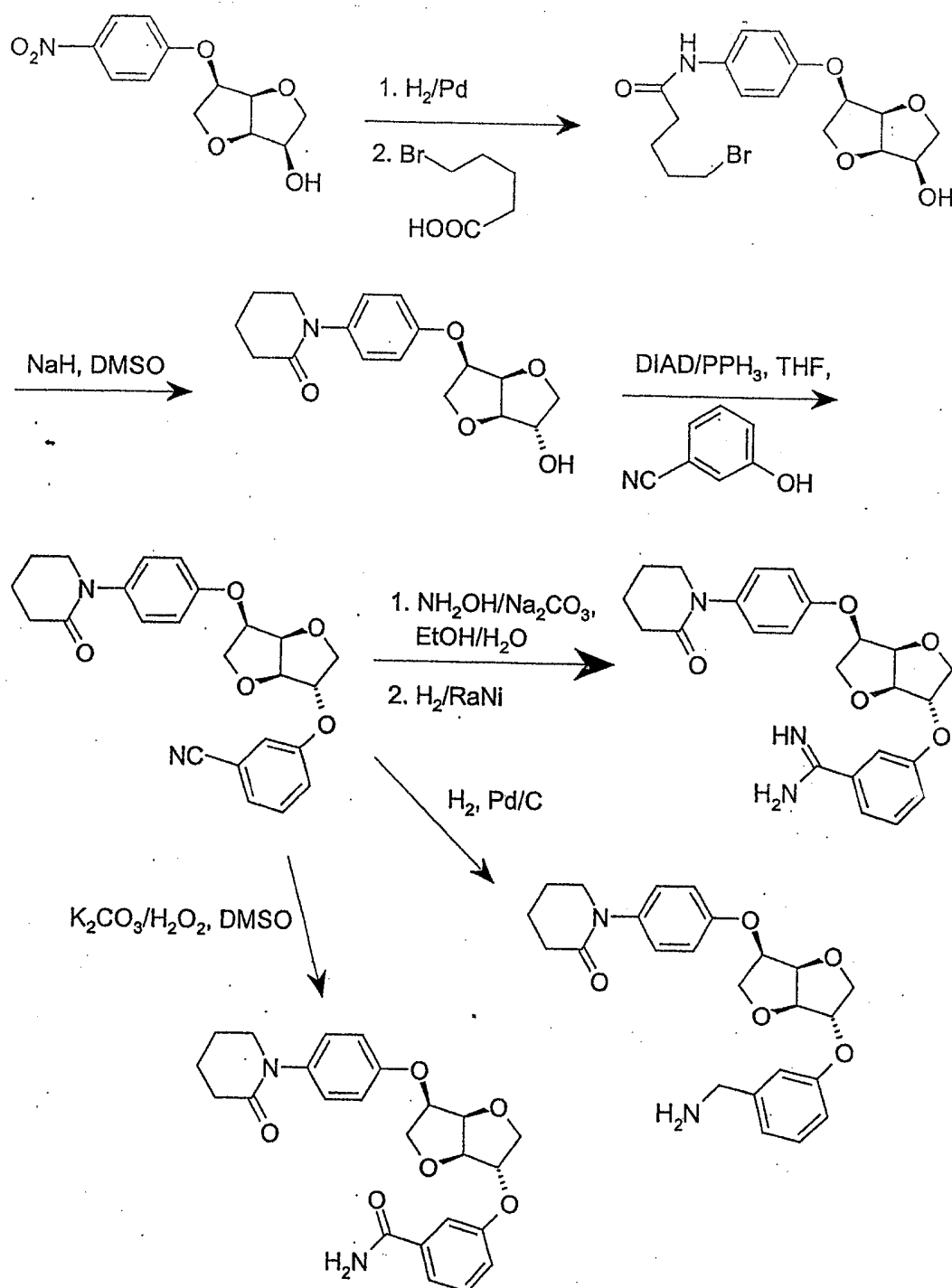


Příklad 7

2-O-(3'-Amidinomethylfenyl)-5-O-[4''-(2'''-oxopiperidin-1'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbittrifluoracetát, FAB 438,

2-O-(3'-aminomethylfenyl)-5-O-[4''-(2'''-oxopiperidin-1'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit a

2-O-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-O-[4''-(2'''-oxopiperidin-1'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit se připraví podle následujícího schema:



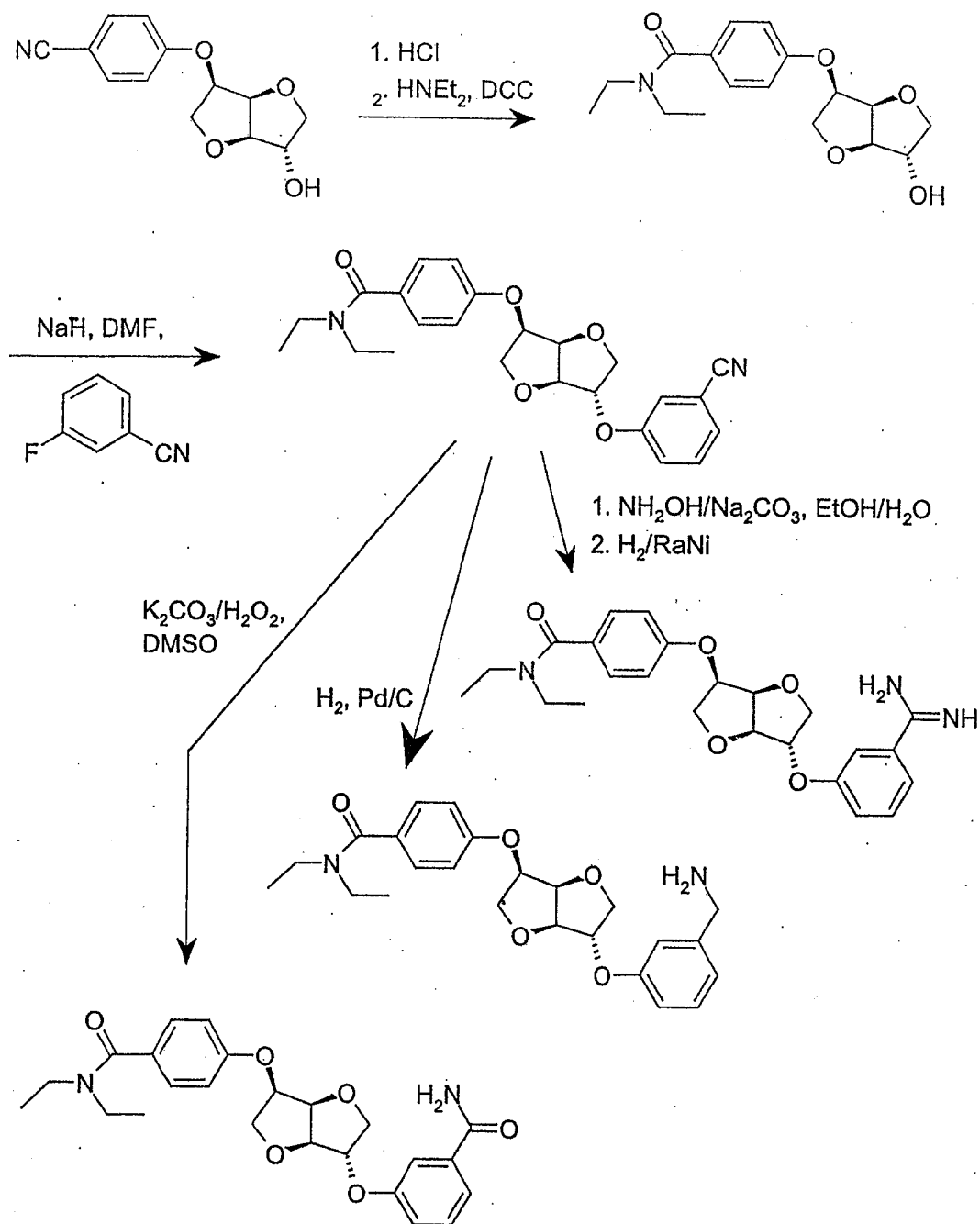
Příklad 8

2-O-(3'-Aminokarbonylfenyl)-5-O-[4''-(N,N-diethylaminokarbo-)
nyl]fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,

2-O-(3'-aminomethylfenyl)-5-O-[4''-(N,N-diethylaminokarbonyl)-
fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit a

2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-[4''-(N,N-diethylaminokarbonyl)fe-
nyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbittrifluoracetát; FAB 440

se připraví podle následujícího schema:



Následující sloučeniny se připraví obdobně, jako je popsáno v příkladech 1 až 8:

- 2-0-(3'-aminomethylfenyl)-5-0-[4''-(2'''-methylsulfonylfenyl)-fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminomethylfenyl)-5-0-[5''-(2'''-aminosulfonylfenyl)-2''-pyridyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-0-[5''-(2'''-aminosulfonylfenyl)-2''-pyridyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-amidinofenyl)-5-0-[5''-(2'''-methylsulfonylfenyl)-2''-pyridyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-amidinofenyl)-5-0-[5''-(2'''-aminosulfonylfenyl)-2''-pyrimidyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminomethylfenyl)-5-0-[5''-(2'''-aminosulfonylfenyl)-2''-pyrimidyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-0-[5''-(2'''-aminosulfonylfenyl)-2''-pyrimidyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-amidinofenyl)-5-0-[5''-(methylsulfonylfenyl)-2''-pyrimidyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminomethylfenyl)-5-0-[4''-(2'''-oxopyrrolidin-1'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-0-[4''-(2'''-oxopyrrolidin-1'''-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-amidinofenyl)-5-0-[4''-(2'''-oxopiperidin-1'''-yl)-fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-amidinofenyl)-5-0-[4''-(2-oxopiperidin-1-yl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-0-[4''-(pyrrolidin-1'''-yl-karbonyl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminomethylfenyl)-5-0-[4''-(pyrrolidin-1'''-yl-karbonyl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-amidinofenyl)-5-0-[4''-(pyrrolidin-1'''-ylkarbonyl)-fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbittrifluoracetát, FAB 438,
- 2-0-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-0-[4''-(piperidin-1-ylkarbonyl)-fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
- 2-0-(3'-aminomethylfenyl)-5-0-[4''-(piperidin-1'''-ylkar-

bonyl)fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit,
 2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-[4''-(piperidin-1'''-ylkarbonyl)-
 fenyl]-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbit.

Farmakologické hodnota

Afinita příkladných sloučenin podle vynálezu k receptorům je uvedena v následující tabulce I.

Tabulka I

Sloučenina číslo	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
A1	7,9E-6	
A2	2,1E-6	3,9E-6
B1	3,0E-6	6,0E-6
B2	1,5E-7	1,0E-7

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky:

Příklad A. Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se nastaví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky uzavřou. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B. Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a 1400 g kakového másla, vlije se do formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C. Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku je možno používat jakožto očních kapek.

Příklad D. Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E. Tablety

Ze směsi 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F. Povlečené tablety

Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G. Kapsle

O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg účinné látky obecného vzorce I tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H. Ampule

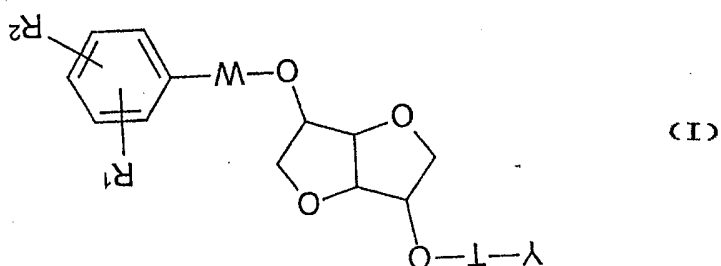
Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampule uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Průmyslová využitelnost

Derivát karbohydrátů jakožto inhibitor koagulačního faktoru Xa nebo koagulačního faktoru VIIa pro výrobu léčiv k profylaxi a ošetřování tromboembolických a nádorových nemocí.

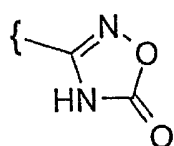
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát karbohydrátů obecného vzorce I

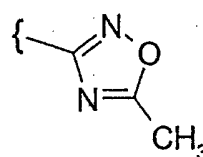


kde znamená

- R^1 skupinu CN, $CON(R^3)_2$, $[C(R^4)_2]_nN(R^3)_2$, $C(=NH)-NH_2$, které jsou popřípadě monosubstituované skupinou $-COR^3$, $-COOR^3$, OR^3 , $OCOR^2$, $OCOOR^3$ nebo obvyklou skupinou chránící aminoskupinu nebo znamená skupinu vzorce



nebo



- R^2 atom vodíku, Hal, skupinu A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het$ nebo $[C(R^4)_2]_n$ cykloalkylovou,
- R^3 atom vodíku, skupinu A, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het$ nebo $[C(R^4)_2]_n$ cykloalkylovou,
- R^4 atom vodíku nebo skupinu A,
- W skupinu $[C(R^4)_2]_n-$,
- T skupinu $[C(R^4)_2]_n-$ nebo $CONR^3$,
- Y skupinu Het nebo

skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tyto skupina nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , $SO_2N(R^4)_2$, $S(O)_mA$, R^1 , Het, CO-Het¹, NR^4COHet^1 a SO_2Het^1 ,

- Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tyto skupina nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , $SO_2N(R^4)_2$ a $S(O)_mA$,
- Het skupinu heterocyklickou monocyklickou nebo bicyklickou, nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou s jedním až čtyřmi atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího oxoskupinu, Hal, skupinu A, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het^2$, $[C(R^4)_2]_n$ cykloalkylovou, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 a $S(O)_mA$,
- Het¹ skupinu heterocyklickou monocyklickou tříčlennou až sedmičlennou nasycenou s jedním až dvěma atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry,
- Het² skupinu heterocyklickou monocyklickou nebo bicyklickou, nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou s jedním až dvěma atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího oxoskupinu, Hal, skupinu A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$,

NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , SO_2NR^3 a $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

A skupinu nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě skupiny CH_2 jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry a/nebo skupinou $-\text{CH}=\text{CH}-$ a nebo přídavně je popřípadě jeden až sedm atomů vodíku nahrazeno atomy fluoru,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 0, 1 nebo 2,

m 0, 1 nebo 2,

a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

2. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu CN, amidino, skupinu CONH_2 nebo CH_2NH_2 , a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

3. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu CN, amidino, skupinu CONH_2 nebo CH_2NH_2 a R^2 atom vodíku, a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

4. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená R^3 atom vodíku, a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

5. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde znamená R^4 atom vodíku,

a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

6. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 5 obecného vzor-
ce I, kde znamená W skupinu CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, nebo chybí
a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

7. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 6 obecného vzor-
ce I, kde T chybí
a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

8. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 7 obecného vzor-
ce I, kde znamená

Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato
skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou
CN, amidinoskupinou, atomem chloru, skupinou alkylsulfo-
nylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou
nebo Het, nebo znamená monocyklickou nebo bicyklickou,
nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou heterocyklickou
skupinu s jedním až čtyřmi atomy dusíku, kyslíku a/nebo
síry, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná
skupinou $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Ar}$,

a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

9. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 8 obecného vzor-
ce I, kde znamená

Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato
skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou
CN, amidinoskupinou, atomem chloru, skupinou alkylsulfo-
nylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou
nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimidi-
nylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná

nebo je monosubstituovaná skupinou $[C(R^4)_2]_n - Ar$,
 Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou,
 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou,
 a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
 mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

10. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 9 obecného vzor-
 ce I, kde znamená

Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato
 skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou
 CN, amidinoskupinou, atomem chloru, skupinou alkylsulfo-
 nylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou
 nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimi-
 dinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná
 nebo je monosubstituovaná skupinou alkylsulfonylfenylovou
 nebo aminosulfonylfenylovou,

Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou,
 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou,
 a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
 mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

11. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 10 obecného vzor-
 ce I, kde znamená

R¹ skupinu CN, amidino, skupinu CONH₂ nebo CH₂NH₂,

R² atom vodíku,

R³ atom vodíku,

R⁴ atom vodíku,

W (CH₂)_n,

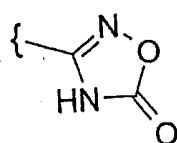
T chybí,

Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato
 skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou
 CN, amidinoskupinou, atomem halogenu, skupinou alkylsul-
 fonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylo-
 vou nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyri-
 midinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituova-

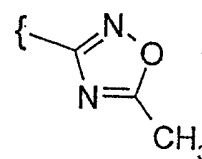
ná nebo je monosubstituovaná skupinou alkylsulfonylfenylovou nebo aminosulfonylfenylovou,
 Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou,
 A skupinu alkylovou s 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6 atomy uhlíku,
 Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
 n 0, 1 nebo 2,
 a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
 mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

12. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 10 obecného vzor-
 ce I, kde znamená

R¹ skupinu CN, amidino, skupinu CONH₂ nebo CH₂NH₂, přičemž je amidinoskupina pořípadě substituovaná skupinou -COA, -COOA, -OH nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu



nebo



R² atom vodíku,

R³ atom vodíku,

R⁴ atom vodíku,

W (CH₂)_n,

T chybí,

Y skupinu fenylovou nebo bifenylovou, přičemž je každá tato skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná skupinou CN, amidinoskupinou, atomem halogenu, skupinou alkylsulfonylovou, aminosulfonylovou, N,N-dialkylaminokarbonylovou nebo Het, nebo znamená skupinu pyridylovou nebo pyrimidinylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou alkylsulfonylfenylovou nebo aminosulfonylfenylovou,

Het skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, morfolin-4-ylovou, 2-oxopiperidin-1-ylovou nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylovou,

A skupinu alkylovou s 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6 atomy uhlíku,
Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
n 0, 1 nebo 2,
a jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoiso-
mery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

13. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 ze souboru zahr-
nujícího

- 2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(3''-amidinofenyl)-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(2''-amidino-4''-chlorfenyl-1,4:3,6-
-dianhydro-D-sorbit,
2-O-(4'-amidinobenzyl)-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(4'-amidinobenzyl)-5-O-(3''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(3''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(4'-amidinofenyl)-5-O-(4''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(4'-amidinofenyl)-5-O-(3''-amidinofenyl-1,4:3,6-dianhyd-
ro-D-sorbit,
2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(4''-pyridyl-1,4:3,6-dianhydro-D-
-sorbit,
2-O-(3'-amidinofenyl)-5-O-(3''-pyridyl-1,4:3,6-dianhydro-D-
-sorbit,
2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(3''-pyridyl-1,4:3,6-dianhydro-D-
-sorbit,
2-O-(3'-amidinobenzyl)-5-O-(4''-pyridyl-1,4:3,6-dianhydro-D-
-sorbit,
a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereo-

isomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech.

14. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 až 13 a jejich farmaceuticky přijatelných derivátů, solvátů a stereoisomerů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) se uvolňují z jednoho ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolýzačními nebo hydrogenolyzačními činidly,

i) uvolňuje se aminoskupina z oxadiazolového derivátu nebo z oxazolidinového derivátu hydrogenolýzou nebo solvolýzou,

ii) nahrazuje se obvyklá skupina chránící aminoskupinu vodíkem zpracováním solvolýzačním nebo hydrogenolyzačním činidlem nebo se uvolňuje aminoskupina chráněná obvyklou chránící skupinou,

b) skupiny R^1 , R^2 a/nebo Y se převádějí na jiné skupiny R^1 , R^2 a/nebo Y,

i) převáděním kyanoskupiny na amidinoskupinu,

ii) redukcí amidoskupiny na aminoalkylovou skupinu,

iii) redukcí kyanoskupiny na aminoalkylovou skupinu.

a/nebo se zásada nebo kyselina obecného vzorce I převádí na některou ze svých solí.

15. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 14 obecného vzorce I jakožto inhibitor koagulačního faktoru Xa.

16. Derivát karbohydrátů podle nároku 1 až 14 obecného vzorce I jakožto inhibitor koagulačního faktoru VIIa.

17. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 14 a/nebo její farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech a popřípadě excipienty a/nebo pomocné látky.

18.01.04

18. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 14 a/nebo její farmaceuticky přijatelné deriváty, solváty a stereoisomery, včetně jejich směsí ve všech poměrech a alespoň jednu další léčebně účinnou látku.

19. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 až 14 a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů pro výrobu léčiv k ošetřování trombózy, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zánětlivosti, apoplexie, anginy pectoris, restenózy po angioplastice, bolesti v lýtkových sva-
lech při chůzi, migrény, nádorů, nádorových onemocnění a/nebo nádorových metastáz.

20. Farmaceutický kit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

(a) účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 14 a/nebo jejích farmaceuticky přijatelných derivátů, solvátů a stereoisomerů, včetně jejich směsí ve všech poměrech

(b) účinné množství další léčebně účinné látky.

21. Použití sloučenin obecného vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 14 a/nebo jejich farmaceuticky použitelných derivátů, solvátů a stereoisomerů, včetně jejich směsí ve všech poměrech pro výrobu léčiv k ošetřování trombózy, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zánětlivosti, apoplexie, anginy pectoris, restenózy po angioplastice, bolesti v lýtkových sva-
lech při chůzi, migrény, nádorů, nádorových onemocnění a/nebo nádorových metastáz spolu s alespoň jednou další léčebně účinnou látkou.