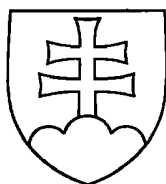


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

127-2000

- (22) Dátum podania: 23.07.98
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9715894.3
(32) Dátum priority: 29.07.97
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 12.06.2000
(86) Číslo PCT: PCT/GB98/02210, 23.07.98

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

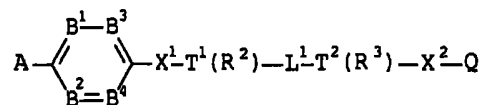
C 07D 213/82,
A 61K 31/455

- (71) Prihlasovateľ: ZENECA LIMITED, London, GB;
(72) Pôvodca vynálezu: James Roger, Macclesfield, Cheshire, GB;
Nowak Thorsten, Macclesfield, Cheshire, GB;
Warner Peter, Macclesfield, Cheshire, GB;
(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Heterocyklické deriváty inhibujúce faktor Xa, farmaceutické prípravky s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Heterocyklické deriváty všeobecného vzorca (I), kde A je prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný heterocyklus; B¹, B², B³ a B⁴ sú nezávisle od seba skupina -CH= alebo atóm dusíka, pričom aspoň jeden z nich musí byť atómom dusíka, T¹ a T² sú nezávisle od seba skupina -CH= alebo atóm dusíka, pričom aspoň jeden z nich musí byť atómom dusíka; X¹ je napríklad skupina SO, SO₂, C(R⁴)₂ a iné; L¹ je C₁₋₄ alkylénová skupina alebo C₁₋₃ alkylénkarbonylová skupina; R² je vodík alebo C₁₋₄alkyl; R³ je vodík alebo C₁₋₄ alkyl; alebo R² a R³ spoločne tvoria C₁₋₄ alkylénovú skupinu alebo skupinu -CH₂CO-; X² je skupina S(O)_y, skupina C(R⁵)₂ alebo skupina CO, pričom y = 1 alebo 2; Q je napríklad fenylnaftyl, fenylnom substituovaný C₁₋₄ alkyl a iné; ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré majú antitrombotické a antikoagulačné vlastnosti; farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, a ich použitie pri výrobe liečiv.



Heterocyklické deriváty inhibujúce faktor Xa, farmaceutické prípravky s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka heterocyklických derivátov, alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, ktoré majú antitrombotické a antikoagulačné vlastnosti a sú užitočné pri metódach liečenia ľudí alebo zvierat. Vynález sa taktiež týka spôsobu prípravy heterocyklických derivátov, farmaceutických prípravkov ktoré ich obsahujú, a ich použitia pri výrobe liečiv, vyvolávajúcich antitrombotický alebo antikoagulačný efekt.

Antitrombotický a antikoagulačný efekt vyvolaný zlúčeninami podľa vynálezu, je pravdepodobne spôsobený ich silným inhibičným pôsobením na aktivovanú koagulačnú proteázu, známu ako faktor Xa. Faktor Xa je jednou z kaskády proteáz, zúčastňujúcich sa v zložitom pochode zrážania krvi. Proteáza známa ako trombín je posledná v tejto kaskáde a faktor Xa je v nej predposlednou proteázou, ktorá štiepi protrombín a uvoľňuje trombín.

Doterajší stav techniky

Je známe, že niektoré zlúčeniny majú inhibičné vlastnosti na faktor Xa. Opisuje ich R. B. Wallis v Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1173-1179. Je známe, že dva proteíny, jeden známy ako antistatín a druhý ako kliešťový antikoagulačný proteín ("tick anticoagulant protein", TAP), sú špecifickými inhibítormi faktora Xa, ktoré majú antitrombotické vlastnosti pri rôznych zvieracích modeloch trombotickej choroby.

Je taktiež známe, že určité nepeptidické zlúčeniny inhibujú faktor Xa. Z nízkomolekulárnych inhibítorov, uvedených v prehľade R. B. Wallisa, všetky obsahujú silne zásaditú skupinu ako je skupina amidinofenylová alebo skupina amidinonaf-

tylová.

Podstata vynálezu

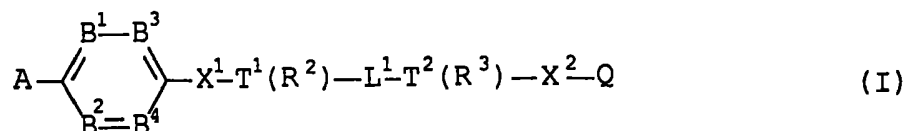
Zistilo sa, že určité heterocyklické deriváty taktiež vykazujú inhibičnú aktivitu na faktor Xa. Mnohé zo zlúčenín podľa predloženého vynálezu majú tú výhodu, že sú selektívne inhibítory faktora Xa, to znamená, že enzým faktor Xa je silne inhibovaný pri koncentráciách testovanej zlúčeniny, pri ktorých nedochádza alebo dochádza len málo, k inhibícii enzýmu trombínu, ktorý je taktiež členom enzymatickej kaskády pri zrážaní krvi.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú aktivitu pri liečení alebo prevencii mnohých zdravotných porúch, pri ktorých je indikovaná antikoagulačná terapia, napríklad pri liečení alebo prevencii trombotických stavov ako ochorenia koronárnych artérií a cerebrovaskulárne ochorenia. Ďalšími príkladmi takýchto porúch môžu byť rôzne kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne stavy, ako infarkt myokardu, tvorba aterosklerotických plátov, trombóza žíl alebo tepien, koagulačné syndrómy, vaskulárne poškodenie vrátane reoklúzie a restenózy po angioplastii a chirurgickom zavedení arteriálneho bypassu, tvorba trombov po operatívnom zákroku na cievach, alebo po bežnom chirurgickom zákroku ako zavedenie endoprotézy v bedrovom kĺbe, zavedenie umelých chlopní alebo recirkulácia krvi, cerebrálny infarkt, cerebrálna trombóza, mŕtvica, cerebrálna embólia, pulmonárna embólia, ischémia a angína pectoris (vrátane nestabilnej angíny).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú taktiež vhodné ako inhibítory zrážanlivosti krvi v ex vivo situáciách, ako napríklad pri uchovávaní vzoriek plnej krvi alebo iných biologických vzoriek, pri ktorých predpokladáme, že obsahujú faktor Xa, a pri ktorých je koagulácia nežiaduca.

Jeden aspekt predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeo-

becného vzorca I



kde

A je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický aromatický kruh, prípadne substituovaný, ktorý obsahuje jeden, dva alebo tri heteroatómy, zvolené z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry;

B¹, B², B³ a B⁴ nezávisle na sebe sú skupiny CH alebo atóm dusíka, pričom kruh tvorený z B¹, B², B³ a B⁴ môže prípadne byť substituovaný; s podmienkou, že aspoň jeden z B¹, B², B³ a B⁴ je atóm dusíka;

T¹ je CH alebo atóm dusíka;

T² je CH alebo atóm dusíka;

s podmienkou, že aspoň jeden z T¹ a T² je atóm dusíka;

X¹ je skupina SO, SO₂, C(R⁴)₂ alebo CO keď T¹ je skupina CH alebo atóm dusíka; alebo tiež X¹ je atóm kyslíka alebo atóm síry keď T¹ je skupina CH;

a kde každý zo substituentov R⁴ je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka;

L¹ je alkylénová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo alkylénkarbonylová skupina s jedným až tromi atómami uhlíka;

R² je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca jeden až

štyri atómy uhlíka;

R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca jeden až štyri atómy uhlíka;

alebo skupiny R^2 a R^3 sú spojené a tvoria alkylénovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo skupinu $-CH_2CO-$; pričom kruh tvorený T^1 , R^2 , R^3 , T^2 a L^1 je prípadne substituovaný;

X^2 je skupina $S(O)_y$, kde y sa rovná jednej alebo dvom, skupina $C(R^5)_2$ alebo skupina CO ; a každá zo skupín R^5 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka;

Q je fenylová skupina, naftylová skupina, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná fenylovou skupinou, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka substituovaná fenylovou skupinou, alkinylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka substituovaná fenylovou skupinou, alebo heterocyklický zvyšok, obsahujúci v kruhu až štyri heteroatómy, zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, a Q je prípadne substituované;

a ich farmaceuticky prijateľných solí.

V tomto texte výraz "alkyl" znamená nerozvetvenú aj rozvetvenú alkylovú skupinu, ale názvy konkrétnych alkylových skupín, ako napríklad "propyl", znamenajú výhradne alkyly s nerozvetveným reťazcom. Analogická zásada platí aj pre iné generické názvy.

Určité heterocyklické deriváty podľa predloženého vynálezu môžu existovať v nesolvatovanej aj v solvatovanej forme, ako napríklad vo forme hydrátov. Vynález zahŕňa všetky takéto solvatované formy s inhibičnou aktivitou na faktor X_a .

Niektoré zo zlúčenín skôr uvedeného vzorca môžu existovať

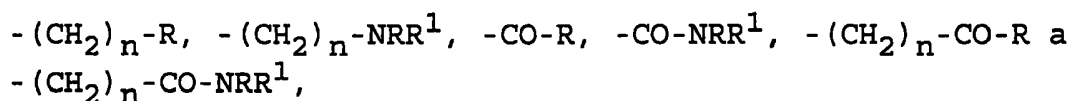
v opticky aktívnych alebo racemických formách, pretože obsahujú jeden alebo viac asymetrických atómov uhlíka, a rozumie sa, že vynález zahŕňa všetky takéto opticky aktívne alebo racemické formy s inhibičnou aktivitou na faktor Xa. Opticky aktívne formy môžu byť syntetizované pomocou štandardných techník organickej chémie, ktoré sú odborníkom dobre známe, napríklad syntézou z opticky aktívnych východiskových látok alebo rozštiepením racemických foriem.

Substituent A je výhodne pyridylový kruh, pyrimidinylový kruh alebo pyridazinylový kruh, napríklad 4-pyridylový kruh, 2-pyridylový kruh, 4-pyridazinylový kruh, 3-pyrimidinylový kruh, 4-pyrimidinylový kruh alebo 3-pyridylový kruh. Z nich najviac preferované sú 4-pyrimidinylový kruh, 4-pyridazinylový kruh a 4-pyridylový kruh.

V jednom variante vynálezu je substituent A nesubstituovaný, v inom variante je substituovaný jedným, dvoma alebo tromi atómami alebo skupinami zvolenými zo skupiny: atóm halogénu (napríklad atóm fluóru, chlóru alebo brómu), trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, amínová skupina, oxoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina s jedným alebo štyrmi atómami uhlíka (napríklad metylová skupina alebo etylová skupina), alkoxylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka (napríklad metoxylová skupina alebo etoxylová skupina), alkylamínová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka (napríklad metylamínová skupina alebo etylamínová skupina), alebo dialkylamínová skupina s alkylmi s jedným až štyrmi atómami uhlíka (napríklad dimethylamínová skupina alebo dietylamínová skupina). Substituenty môžu byť tiež na ktoromkoľvek heteroatóme.

Kruh, tvorený B^1 , B^2 , B^3 alebo B^4 je výhodne pyridindiylový kruh, v ktorom B^1 alebo B^3 je atóm dusíka, alebo pyrimidindiylový kruh, v ktorom B^1 a B^2 alebo B^3 a B^4 sú atómy dusíka, alebo pyridazindiylový kruh, v ktorom B^1 , B^3 a B^4 alebo B^1 , B^2 a B^3 sú atómy dusíka. Z týchto sú preferované pyridindiylový kruh a pyrimidindiylový kruh.

V jednom variante vynálezu je kruh, obsahujúci B¹, B², B³ a B⁴, nesubstituovaný. V inom variante kruh, obsahujúci B¹, B², B³ a B⁴, je substituovaný jedným alebo dvoma substituentami zvolenými zo skupiny: hydroxylová skupina, karboxylová skupina, alkoxylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná karbonylovou skupinou, alebo niektorý z nasledujúcich substituentov:



kde n je 1 alebo 2;

R a R¹ sú nezávisle zvolené zo skupiny: atóm vodíka, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkinylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná karboxylovou skupinou, a alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná (1-4C) alkoxykarbonylovou skupinou, alebo, kde je to možné, R a R¹ spolu môžu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný, prípadne substituovaný, heterocyklický kruh, ktorý okrem atómu dusíka, ku ktorému sú pripojené R a R¹, môže navyše obsahovať jeden alebo dva ďalšie heteroatómy zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry.

V jednom variante vynálezu heterocyklické kruhy, tvorené R a R¹ sú výhodne pyrolidin-1-ylový kruh, imidazolin-1-ylový kruh, piperidin-1-ylový kruh, piperazin-1-ylový kruh, 4-morfolínový kruh a 4-tiomorfolínový kruh. Vo zvláštnom variante heterocyklický kruh, tvorený R a R¹, môže byť nesubstituovaný. V alternatívnom variante, kruh, tvorený R a R¹ je substituovaný jedným alebo dvoma substituentami zvolenými zo skupiny: oxoskupina, hydroxylová skupina a karboxylová skupina.

Vo zvláštnom variante, keď T¹ je skupina CH alebo atóm

dusíka, potom X^1 je skupina CO, skupina SO_2 alebo skupina CH_2 alebo, keď T^1 je skupina CH, potom X^1 je navyše atóm kyslíka alebo atóm síry. Výhodne X^1 je skupina CO.

T^1 je skupina CH alebo atóm dusíka a T^2 je skupina CH alebo atóm dusíka s podmienkou, že prinajmenšom jeden z T^1 a T^2 je atóm dusíka. Aby nebolo pochyb, skupina T^1 je pripojená priamo k skupinám X^1 a L^1 a skupina T^2 je pripojená priamo k skupinám L^1 a X^2 .

L^1 je alkylénová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako napríklad metylénová skupina, etylénová skupina alebo propylénová skupina, alebo je alkylénkarbonylová skupina, v ktorej alkylén má jeden až tri atómy uhlíka, napríklad metylénkarbonylová skupina ($-CH_2CO-$).

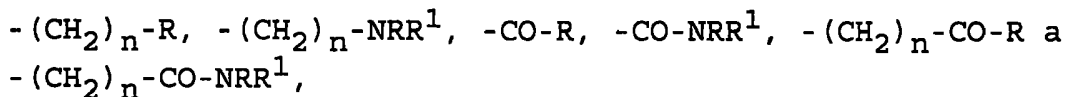
V jednom variante R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako napríklad metylová skupina alebo etylová skupina. V jednom variante R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako napríklad metylová skupina alebo etylová skupina.

V preferovanom variante sú skupiny R^2 a R^3 spojené a tvoria spolu alkylénovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, napríklad metylénovú skupinu, etylénovú skupinu alebo propylénovú skupinu, alebo metylénkarbonylovú ($-CH_2CO-$) skupinu.

Vo zvláštnom variante sú skupiny R^2 a R^3 spojené a spolu s T^1 , T^2 a L^1 tvoria heterocyklický kruh, kde aspoň jedna zo skupín T^1 a T^2 sú atóm dusíka. Príkladom takýchto heterocyklických kruhov je piperazínový kruh (kde obidve skupiny T^1 a T^2 sú atómy dusíka), piperidínový kruh (kde buď skupina T^1 alebo skupina T^2 je atóm dusíka a druhá je skupina CH) a pyrrolidínový kruh (kde buď skupina T^1 alebo T^2 je atóm dusíka a druhá je skupina CH).

V jednom variante heterocyklický kruh, tvorený T^1 , T^2 , L^1 , R^2 a R^3 je nesubstituovaný. V inom variante je tento

substituovaný jedným alebo dvoma substituentami zvolenými zo skupiny: hydroxylová skupina, oxoskupina, karboxylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina alebo jedna z nasledujúcich skupín:



kde n je 1 alebo 2;

R a R^1 sú nezávisle vybrané zo skupiny: atóm vodíka, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkinylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, karboxy(1-4C)alkylová skupina a alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná (1-4C)alkoxykarbonylovou skupinou, alebo, kde je to možné, R a R^1 spolu môžu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný, prípadne substituovaný, heterocyklický kruh, ktorý okrem atómu dusíka, ku ktorému sú pripojené R a R^1 , môže navyše obsahovať jeden alebo dva ďalšie heteroatómy zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry.

V jednom variante heterocyklické kruhy, tvorené R a R^1 sú výhodne pyrrolidin-1-ylový kruh, imidazolin-1-ylový kruh, piperidin-1-ylový kruh, piperazin-1-ylový kruh, 4-morfolínový kruh a 4-tiomorfolínový kruh. Vo zvláštnom variante heterocyklický kruh, tvorený R a R^1 , môže byť nesubstituovaný. V alternatívnom variante, kruh, tvorený R a R^1 , je substituovaný jedným alebo dvoma substituentami zvolenými zo skupiny: oxoskupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina a alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, výhodne oxoskupina, hydroxylová skupina a karboxylová skupina.

Vo zvláštnom variante X^2 je skupina SO_2 , skupina CH_2 alebo skupina CO . Výhodne X^2 je skupina SO_2 .

V jednom variante je Q nesubstituované, v inom variante

je Q substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentami zvolenými z nasledujúcej skupiny: atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, amínová skupina, nitroskupina, trifluórmetánsulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkinylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkoxylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenyloxylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkinyloxylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkyltioskupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylsulfinylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylsulfonylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylamínová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, di-(1-4C)alkylamínová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, N-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, alkanoylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkanoylamínová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkylová skupina, karboxy-(1-4C)alkylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonyl-(1-4C)alkylová skupina, karbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, N-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, N,N-di-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, fenylová skupina heteroarylová skupina, fenoxyllová skupina, fenyltioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfinylová skupina a heteroarylsulfonylová skupina, pričom heteroarylový substituent alebo heteroarylová skupina v substituente, obsahujúcom heteroaryl, zahŕňa päť- alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh, obsahujúci až tri heteroatómy zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyllová skupina, fenyltioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, benzylová skupina alebo benzoylová skupina je prípadne substituovaná jedným, dvoma alebo tromi

substituentami, zvolenými z nasledujúcich: atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, amínová skupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylamínová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, di-(1-4C)alkylamínová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, N-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina a alkanoylamínová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka.

V prípade, že skupina Q je naftylová skupina, je táto skupina výhodne napríklad skupina 1-naftylová alebo skupina 2-naftylová; v prípade, že Q je fenyl-(1-4C)alkylová skupina, je táto skupina výhodne napríklad benzylová skupina, fenyletylová skupina a 3-fenylpropylová skupina; v prípade, že Q je fenyl-(2-4C)alkenylová skupina, je táto skupina výhodne napríklad styrylová skupina, cinamylová skupina alebo 3-fenylprop-2-enylová skupina; a v prípade, že Q je fenyl-(2-4C)alkinylová skupina, je táto skupina napríklad 2-fenyletinylová skupina, 3-fenylprop-2-inylová skupina a 3-fenylprop-1-inylová skupina.

Ako vhodná skupina Q v prípade heterocyklického zvyšku, obsahujúceho až štyri heteroatómy zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, je napríklad päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklický zvyšok, ktorý je monocyklický alebo je anelovaný k jednému alebo dvom benzo-kruhom, ako je napríklad furylová skupina, benzofuranylová skupina, tetrahydrofurylová skupina, chromanylová skupina, tienylová skupina, benzotienylová skupina, pyridylová skupina, piperidinylová skupina, chinolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylová skupina, izochinolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinylová skupina, pyrazinylová skupina, piperazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, cinolinylová skupina, pyrolylová skupina, pyrolidinylová skupina, indolylová skupina, indolinylová skupina, imidazolylová skupina, benzimidazolylová

skupina, pyrazolylová skupina, indazolylová skupina, oxazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, benzotiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, morfolinylová skupina, 4*H*-1,4-benzoxazinylová skupina, 4*H*-1,4-benzotiazinylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, furazanylová skupina, tiadiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, dibenzofuranylová skupina, a dibenzotienylová skupina, ktorá môže byť pripojená v ktorejkoľvek dostupnej polohe vrátane, pre vhodnú skupinu X^2 ako napríklad skupinu SO_2 , skupinu $C(R^5)_2$ alebo skupinu CO, cez akýkoľvek atóm dusíka, ktorý je k dispozícii. Substituent Q môže prípadne niesť až tri substituenty vrátane substituenta na akomkoľvek atóme dusíka, ktorý je k dispozícii.

Vhodný heteroarylový substituent na Q alebo vhodná heteroarylová skupina v heteroaryl obsahujúcom substituentе na Q, obsahujúca päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh, ktorý má až tri heteroatómy zvolené z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, je napríklad furylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, furazanylová skupina, a tiadiazolylová skupina, ktoré môžu byť pripojené v akejkoľvek možnej polohe vrátane, cez akýkoľvek atóm dusíka, ktorý je k dispozícii.

Vhodné prípadné substituenty pre kruh utvorený na Q sú nasledujúce skupiny:

Pre (1-4C)alkyl:

metylová skupina,
etylová skupina a
propylová skupina;

pre (1-4C)alkoxykarbonyl:

metoxykarbonylová skupina,
etoxykarbonylová skupina,
propoxykarbonylová skupina,
terc-butoxykarbonylová skupina;

pre N-(1-4C)alkylkarbamoyl:

N-metylkarbamoylová skupina,
N-etylkarbamoylová skupina a
N-propylkarbamoylová skupina;

pre N,N-di-[(1-4C)alkyl]karbamoyl:

N,N-dimetylkarbamoylová skupina,
N-etyl-N-metylkarbamoylová skupina a
N,N-dietylkarbamoylová skupina;

pre 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylkarbonyl:

4-metylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina a
4-etylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina;

pre hydroxy-(1-4C)alkyl:

hydroxymetylová skupina,
1-hydroxyetylová skupina,
2-hydroxyetylová skupina a
3-hydroxypropylová skupina;

pre (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl:

metoxymetylová skupina,
etoxymetylová skupina,
1-metoxymetylová skupina,
2-metoxyetylová skupina,
2-etoxyetylová skupina a
3-metoxypropylová skupina;

pre karboxy-(1-4C)alkyl:

karboxymetylová skupina,
1-karboxyetylová skupina,
2-karboxyetylová skupina a

3-karboxypropylová skupina;

pre (1-4C)alkoxykarbonyl-(1-4C)alkyl:

metoxykarbonylmetylová skupina,
etoxykarbonylmetylová skupina,
terc-butoxykarbonylmetylová skupina,
1-metoxykarbonyletylová skupina,
1-etoxykarbonyletylová skupina,
2-metoxykarbonyletylová skupina,
2-etoxykarbonyletylová skupina,
3-metoxykarbonylpropylová skupina a
3-etoxykarbonylpropylová skupina;

pre karbamoyl-(1-4C)alkyl:

karbamoylmetylová skupina,
1-karbamoyletylová skupina,
2-karbamoyletylová skupina a
3-karbamoylpropylová skupina;

pre N-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkyl:

N-metylkarbamoylmetylová skupina,
N-etylkarbamoylmetylová skupina,
N-propylkarbamoylmetylová skupina,
1-(N-metylkarbamoyl)etylová skupina,
1-(N-etylkarbamoyl)etylová skupina,
2-(N-metylkarbamoyl)etylová skupina,
2-(N-etylkarbamoyl)etylová skupina a
3-(N-metylkarbamoyl)propylová skupina;

pre N,N-di-[(1-4C)alkyl]karbamoyl-(1-4C)alkyl:

N,N-dimetylkarbamoylmetylová skupina,
N-etyl-N-metylkarbamoylmetylová skupina,
N,N-dietylkarbamoylmetylová skupina,
1-(N,N-dimetylkarbamoyl)etylová skupina,
1-(N,N-dietylkarbamoyl)etylová skupina,
2-(N,N-dimetylkarbamoyl)etylová skupina,
2-(N,N-dietylkarbamoyl)etylová skupina a
3-(N,N-dimetylkarbamoyl)propylová skupina;

pre pyrolidin-1-ylkarbonyl- (1-4C) alkyl:

pyrolidin-1-ylkarbonylmetylová skupina,
1- (pyrolidin-1-ylkarbonyl) etylová skupina a
2- (pyrolidin-1-ylkarbonyl) etylová skupina;

pre piperidinokarbonyl- (1-4C) alkyl:

piperidinokarbonylmetylová skupina,
1- (piperidinokarbonyl) etylová skupina a
2- (piperidinokarbonyl) etylová skupina;

pre morfolinokarbonyl- (1-4C) alkyl:

morfolinokarbonylmetylová skupina,
1- (morfolinokarbonyl) etylová skupina a
2- (morfolinokarbonyl) etylová skupina;

pre piperazin-1-ylkarbonyl- (1-4C) alkyl:

piperazin-1-ylkarbonylmetylová skupina,
1- (piperazin-1-ylkarbonyl) etylová skupina a
2- (piperazin-1-ylkarbonyl) etylová skupina;

pre 4- (1-4C) alkylpiperazin-1-ylkarbonyl- (1-4C) alkyl:

4-metylpiperazin-1-ylkarbonylmetylová skupina,
4-etylpiperazin-1-ylkarbonylmetylová skupina,
2- (4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl) etylová skupina a
2- (4-etylpiperazin-1-ylkarbonyl) etylová skupina.

Vhodné skupiny pre alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ktorá môže byť na heterocyklickom kruhu v substituyente na L^1 , alebo na kruhu utvorenom keď R^2 a R^3 sú spojené, je napríklad metylová skupina, etylová skupina alebo propylová skupina.

Vhodné skupiny pre substituenty (ak je to možné), ktoré môžu byť prítomné na heterocyklickej skupine alebo fenylovej

skupine v substituentu na Ar, na Q, alebo na substituentu na Q, ktorý obsahuje fenylový alebo heteroarylový substituent, zahŕňajú napríklad nasledujúce:

pre halogény:

atóm fluóru,
atóm chlóru,
atóm brómu;

pre (1-4C)alkyl:

metylová skupina,
etylová skupina,
propylová skupina,
butylová skupina;

pre (1-4C)alkoxy:

metoxylová skupina,
etoxylová skupina;

pre (1-4C)alkylamino:

metylamínová skupina,
etylaminová skupina;

pre di-(1-4C)alkylamino:

dimetylamínová skupina,
dietylaminová skupina;

pre (2-4C)alkenyl:

vinylová skupina,
alylová skupina;

pre (2-4C)alkinyl:

etinylová skupina a
prop-2-inylová skupina;

pre (2-4C)alkenyloxy:

vinyloxylová skupina a
alyloxylová skupina;

pre (2-4C)alkinyloxy:

etinyloxylová skupina a
prop-2-inyloxylová skupina;

pre 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl:

4-metylpiperazin-1-ylová skupina a
4-etylpiperazin-1-ylová skupina;

pre (1-4C)alkyltio:

metyltioskupina,
etyltioskupina a
propyltioskupina;

pre (1-4C)alkylsulfinyl:

metylsulfinylová skupina,
etylsulfinylová skupina a
propylsulfinylová skupina;

pre (1-4C)alkylsulfonyl:

metylsulfonylová skupina,
etylsulfonylová skupina a
propylsulfonylová skupina;

pre (2-4C)alkanoylamino:

acetamidová skupina,
propiónamidová skupina a
butyramidová skupina;

pre (1-4C)alkánsulfónamido:

metánsulfónamidová skupina a
etánsulfónamidová skupina;

pre (1-4C)alkoxykarbonyl:

metoxykarbonylová skupina,
etoxykarbonylová skupina,
propoxykarbonylová skupina a
terc-butoxykarbonylová skupina;

pre N- (1-4C)alkylkarbamoyl:

N-metylkarbamoylová skupina,
N-etylkarbamoylová skupina a
N-propylkarbamoylová skupina;

pre N,N-di- [(1-4C)alkyl]karbamoyl:

N,N-dimetylkarbamoylová skupina,
N-etyl-N-metylkarbamoylová skupina a
N,N-dietylkarbamoylová skupina;

pre 4- (1-4C)alkylpiperazin-1-ylkarbonyl:

4-metylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina,
4-etyl-piperazin-1-ylkarbonylová skupina;

pre (1-4C)alkánsulfónamidokarbonyl:

metánsulfónamidokarbonylová skupina a
etánsulfónamidokarbonylová skupina;

pre (2-4C)alkanoyl:

acetylová skupina,
propionyllová skupina a
butyrylová skupina;

pre hydroxy- (1-4C)alkyl:

hydroxymetylová skupina,
1-hydroxyetylová skupina,
2-hydroxyetylová skupina a
3-hydroxypropylová skupina;

pre (1-4C)alkoxy- (1-4C)alkyl:

metoxymetylová skupina,
etoxymetylová skupina,
1-metoxymetylová skupina,
2-metoxyetylová skupina,
2-etoxyetylová skupina a
3-metoxypropylová skupina,

pre karboxy-(1-4C)alkyl:

karboxymetylová skupina,
1-karboxyetylová skupina,
2-karboxyetylová skupina a
3-karboxypropylová skupina;

pre (1-4C)alkoxykarbonyl-(1-4C)alkyl:

metoxykarbonylmetylová skupina,
etoxykarbonylmetylová skupina,
terc-butoxykarbonylmetylová skupina,
1-metoxykarbonyletylová skupina,
1-etoxykarbonyletylová skupina,
2-metoxykarbonyletylová skupina,
2-etoxykarbonyletylová skupina,
3-metoxykarbonylpropylová skupina a
3-etoxykarbonylpropylová skupina;

pre karbamoyl-(1-4C)alkyl:

karbamoylmetylová skupina,
1-karbamoyletylová skupina,
2-karbamoyletylová skupina a
3-karbamoylpropylová skupina;

pre N-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkyl:

N-metylkarbamoyletylová skupina,
N-etylkarbamoyletylová skupina,
N-propylkarbamoylmetylová skupina,
1-(N-metylkarbamoyletylová skupina),
1-(N-etylkarbamoyletylová skupina),
2-(N-metylkarbamoyletylová skupina),
2-(N-etylkarbamoyletylová skupina) a
3-(N-metylkarbamoyletylová skupina);

pre N,N-di-[(1-4C)alkyl]karbamoyl-(1-4C)alkyl:

N,N-dimetylkarbamoyletylová skupina,
N-etyl-N-metylkarbamoyletylová skupina,
N,N-dietylkarbamoyletylová skupina,
1-(N,N-dimetylkarbamoyletylová skupina),

- 1- (N,N-dietylkarbamoyl)etylová skupina,
- 2- (N,N-dimetylkarbamoyl)etylová skupina,
- 2- (N,N-dietylkarbamoyl)etylová skupina a
- 3- (N,N-dimetylkarbamoyl)propylová skupina.

Preferovaná skupina zlúčenín podľa predloženého vynálezu je tá, kde:

A je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina alebo pyridazinylová skupina;

B je pyridindiylová skupina, pyrimidindiylová skupina alebo pyridazindiylová skupina,

X^1 je skupina CO, skupina SO_2 alebo skupina CH_2 , najlepšie skupina CO;

T^1 a T^2 sú obidva atóm dusíka;

L^1 je etylénový alebo propylénový zvyšok;

R^2 a R^3 sú spojené a tvoria etylénovú skupinu alebo propylénovú skupinu alebo metylénkarbonylovú skupinu;

kde heterocyklický kruh tvorený T^1 , T^2 , L^1 , R^2 a R^3 je ne-substituovaný alebo substituovaný;

X^2 je skupina SO_2 ;

Q je styrylová skupina, prípadne substituovaná (východne 4-substituovaná), naftylová skupina, prípadne substituovaná (východne 6-substituovaná), alebo fenylová skupina, prípadne substituovaná (východne 4-substituovaná), atómom fluóru, atómom chlóru alebo atómom brómu;

a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Zvlášť sa vynález týka nasledujúcich zlúčenín:

1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]piperazín;

1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)pyridazin-3-ylkarbonyl]piperazín;

1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[5-(4-pyridyl)-2-pyridylkarbonyl]piperazín;

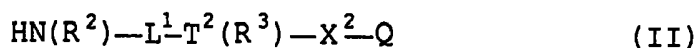
1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-[5-(4-pyridyl)-2-pyridylkarbonyl]piperazín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli sa môžu pripraviť akýmkoľvek spôsobom, ktorý je známy na prípravu príbuzných látok. Takéto postupy sú uvedené ako ďalšia časť vynálezu a sú ilustrované reprezentatívnymi postupmi, uvedenými ďalej. V uvedených príkladoch A, B¹, B², B³, B⁴, X¹, T¹, T², L¹, R², R³, X² a Q majú akýkoľvek z významov, opísaných skôr, pričom akákoľvek funkčná skupina, ako napríklad amínová skupina, alkylamínová skupina, karboxylová skupina alebo hydroxylová skupina, je prípadne chránená ochrannou skupinou, ktorá môže byť v prípade potreby odstránená.

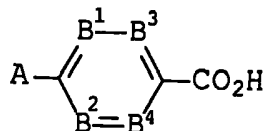
Nevyhnutné východiskové zlúčeniny sa môžu získať štandardnými postupmi organickej chémie.

V inom variante sa predložený vynález týka spôsobu prípravy zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktorý zahŕňa:

(a) Na prípravu takých zlúčenín vzorca I, kde T¹ je atóm dusíka a X¹ je skupina CO, reakciu amínu vzorca II



najlepšie v prítomnosti vhodnej zásady, s kyselinou vzorca III



(III)

alebo s jej reaktívnym derivátom.

Vhodný reaktívny derivát kyseliny vzorca III je napríklad acylhalogenid, ako je acylchlorid, ktorý vznikne reakciou kyseliny s chloridom anorganickej kyseliny, napríklad s tionylchloridom; zmesový anhydrid, napríklad anhydrid vzniknutý reakciou kyseliny s chloromravčanom ako napríklad s chloromravčanom izobutylnatým alebo s aktivovaným amidom ako s 1,1'-karbonylimidazolom; aktívny ester, napríklad ester vznikajúci reakciou kyseliny s fenolom ako pentafluórfenol, esterom ako pentafluórfenyltrifluóracetát, alebo alkoholom ako N-hydroxybenzotriazol alebo N-hydroxysukcínimid; acylazid, napríklad azid vzniknutý reakciou kyseliny a azidu ako difenylfosforylazidu; acylkyanid, napríklad kyanid vznikajúci reakciou kyseliny a kyanidu ako dietylfosforylkyanidu; alebo produkt reakcie kyseliny a karbodiimidu ako N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu alebo N-(3-dimetylamino-propyl)-N'-etylkarbodiimidu.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti vhodnej zásady, ako napríklad alkalického uhličitanu alebo uhličitanu alkalických zemín, alkoxidu, hydroxidu alebo hydridu, napríklad uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, etoxidu sodného, butoxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydridu sodného alebo hydridu draselného, alebo dialkylaminolítia, napríklad lítium diizopropylamidu, alebo napríklad organického amínu ako napríklad pyridínu, 2,6-lutidínu, kolidínu, 4-dimetylamino-pyridínu, trietylamínu, morfolínu alebo diazabicyklo[5.4.0]undec-7-énu. Reakcia sa tiež výhodne uskutočňuje vo vhodnom inertnom rozpúšťadle alebo rie-

didle, napríklad v metylénchloride, chloroforme, chloride uhličitom, tetrahydrofuráne, 1,2-dimetoxyetáne, N,N-dimetylformamide, N,N-dimetylacetamide, N-metylpyrolidin-2-óne, dimetylsulfoxide alebo acetóne, pri teplote v rozsahu napríklad -78°C až 150°C, výhodne pri laboratórnej teplote alebo jej blízkej.

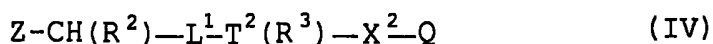
Vhodnou ochrannou skupinou pre amínovú skupinu alebo alkylamínovú skupinu je napríklad acylová skupina, napríklad alkanoylová skupina ako je skupina acetylová, alkoxykarbonylová skupina, napríklad metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo *terc*-butoxykarbonylová skupina, arylmetoxykarbonylová skupina, napríklad benzyloxykarbonylová skupina, alebo aroylová skupina, napríklad benzoylová skupina; alebo arylmetylová skupina, napríklad benzylová skupina. Podmienky na odstránenie uvedených ochranných skupín sa nutne odlišujú podľa charakteru použitej ochrannej skupiny. Napríklad acylová skupina ako je alkanoylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina alebo aroylová skupina sa môže odstrániť napríklad hydrolýzou vhodnou zásadou, ako alkalickým hydroxidom, napríklad hydroxidom lítnym alebo hydroxidom sodným. Acylová skupina ako je *terc*-butoxykarbonylová skupina, môže byť alternatívne odstránená napríklad pôsobením vhodnej kyseliny, ako kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej alebo kyseliny trifluóroctovej, a arylmetoxykarbonylová skupina ako benzyloxykarbonylová skupina sa môže odstrániť napríklad hydrogenáciou na katalyzátore ako je paládiový katalyzátor na uhlí, alebo pôsobením Lewisovej kyseliny ako napríklad bór-tris(trifluóracetát). Arylmetylová skupina, ako je benzylová skupina, sa môže odstrániť hydrogenáciou na katalyzátore ako je paládium na uhlí. Vhodnou alternatívnou ochrannou skupinou pre primárnu amínovú skupinu je napríklad ftaloylová skupina, ktorú je možné odstrániť pôsobením alkylamínu, napríklad dimetylamínopropylamínu, alebo pôsobením hydrazínu.

Vhodnou ochrannou skupinou pre hydroxylovú skupinu je napríklad acylová skupina, napríklad alkanoylová skupina ako

acetylová skupina, aroylová skupina ako je benzoylová skupina; alebo arylmetylová skupina, napríklad benzylová skupina. Podmienky na odstránenie uvedených ochranných skupín sa budú nevyhnutne odlišovať podľa charakteru ochrannej skupiny. Napríklad acylová skupina ako alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina alebo aroylová skupina, sa môže odstrániť napríklad hydrolýzou vhodnou zásadou ako je hydroxid alkalickeho kovu, napríklad hydroxid lítny alebo hydroxid sodný. Alternatívne je možné odstrániť arylmetylovú skupinu, ako je benzylová skupina, napríklad hydrogenáciou na katalyzátore ako je paládium na uhlí.

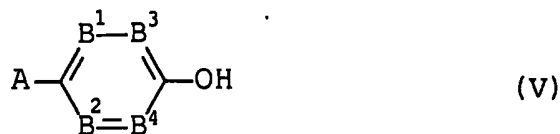
Vhodnou ochrannou skupinou pre karboxylovú skupinu je napríklad esterifikujúca skupina, napríklad metylová skupina alebo etylová skupina, ktorá môže byť odstránená napríklad hydrolýzou pôsobením zásady ako hydroxid sodný, alebo napríklad terc-butylová skupina, ktorá sa môže odstrániť napríklad pôsobením kyseliny, napríklad organickej kyseliny ako je trifluóroctová kyselina, alebo napríklad benzylová skupina, ktorú je možné odstrániť napríklad hydrogenáciou na katalyzátore ako je paládium na uhlí.

(b) Na prípravu takých zlúčenín vzorca I, kde T^1 je skupina CH a X^1 je atóm kyslíka, reakciu zlúčeniny vzorca IV



kde Z je zameniteľná skupina,

so zlúčeninou vzorca V



najlepšie v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla.

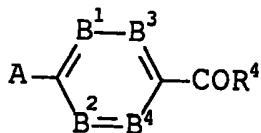
Vhodná zameniteľná skupina Z je napríklad atóm halogénu alebo sulfonyloxylová skupina, napríklad atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, mesyloxylová skupina alebo 4-tolylsulfonylová skupina.

Keď Z je atóm halogénu alebo sulfonyloxylová skupina, vhodné kondenzačné činidlo je napríklad vhodná zásada, napríklad uhličitan alkalického kovu alebo uhličitan kovu alkalických zemín, hydroxid alebo hydrid, napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný alebo hydrid draselný. Alkylačná reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom inertnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad v N,N-dimetylformamide, N,N-dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, acetóne, 1,2-dimetoxyetáne alebo tetrahydrofuráne, pri teplotách napríklad v rozsahu od -10°C do 150°C , výhodne pri laboratórnej teplote alebo jej blízkej.

Analogický postup sa môže použiť na prípravu takých zlúčenín vzorca I, v ktorých T^1 je skupina CH a X^1 je atóm síry.

Vhodné činidlo pre kondenzačnú reakciu alkoholu vzorca IV, kde Z je hydroxylová skupina, ktorá sa *in situ* prevedie na skôr uvedenú zameniteľnú skupinu, je napríklad činidlo získané reakciou uvedeného alkoholu s di-(1-4C)alkyl azodikarboxylátom v prítomnosti triarylfosfínu alebo tri-(1-4C)alkylfosfínu, napríklad s dietylazodikarboxylátom v prítomnosti trifenyľfosfínu alebo tributylfosfínu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad v acetóne, 1,2-dimetoxyetáne alebo tetrahydrofuráne, pri teplotách v rozsahu napríklad 10°C až 80°C , výhodne pri laboratórnej teplote alebo jej blízkej.

(c) Na prípravu takých zlúčenín vzorca I, kde T^1 je atóm dusíka a X^1 je skupina $\text{CH}(\text{R}^4)$, reduktívnu amináciu ketozlúčeniny vzorca VI

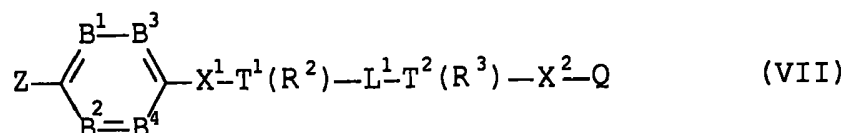


(VI)

s amínom vzorca II, definovaným skôr.

Použití sa môže akékoľvek redukčné činidlo, používané na uskutočnenie redukívnej aminácie. Vhodné redukčné činidlo je napríklad hydridové redukčné činidlo, napríklad alumíniumhydrid alkalického kovu, ako je lítiumalumíniumhydrid, alebo lepšie borohydrid alkalického kovu ako je borohydrid sodný, kyanoborohydrid sodný, trietylborohydrid sodný, trimetoxyborohydrid sodný a triacetoxymorohydrid sodný. Reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom inertnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad v tetrahydrofuráne a dietyléteri pre silnejšie redukčné činidlá ako lítiumalumíniumhydrid, a napríklad v metylénchloride alebo v protických rozpúšťadlách ako metanole alebo etanole pre menej reaktívne redukčné činidlá ako je triacetoxymorohydrid sodný. Reakcia sa uskutočňuje pri teplotách v oblasti napríklad od 10°C do 80°C, najlepšie pri teplote miestnosti alebo jej blízkej.

(d) Reakciu zlúčeniny vzorca VII



kde Z je zameniteľná skupina, ako atóm halogénu,

s aktivovaným derivátom heterocyklického kruhu A.

Medzi vhodné aktivované deriváty patria organometalické zlúčeniny, ako sú organometalické zlúčeniny zinku alebo cínu, a boránové deriváty. Aktivovaný derivát heterocyklického kruhu A sa nechá reagovať so zlúčeninou vzorca VII v "cross coupling" reakciou, kde Z je atóm halogénu ako napríklad atóm jódu, atóm brómu alebo atóm chlóru alebo triflátová skupina. Reakcia je výhodne katalyzovaná kovovým katalyzátorom zo skupiny

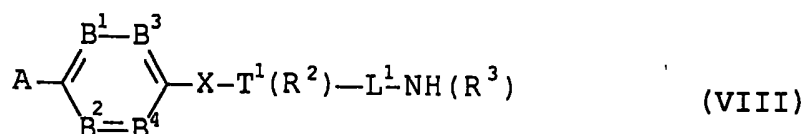
tranzitných kovov ako je paládium, napríklad tetrakis(trifenylylfosfín)paládiom(0).

Alternatívne kruh A obsahuje zameniteľnú skupinu Z a kruh, obsahujúci B¹ až B⁴, je aktivovaný ako je opísané skôr.

Zlúčeniny vzorca VII, ktoré nie sú vhodné pre túto metódu, sú také, ktoré majú halogénové substituenty na A, B alebo L¹.

(e) Tvorbu kruhu A na zlúčeninách vzorca VII, kde Z je funkčná skupina schopná cyklizácie. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané ďalej pri príprave zlúčenín vzorca X cyklizáciou.

(f) Na prípravu zlúčenín, kde T² je atóm dusíka, reakciu zlúčeniny vzorca VIII



so zlúčeninou vzorca IX

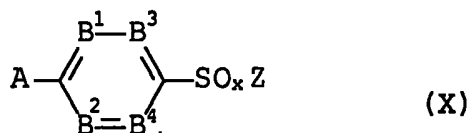


kde Z je zameniteľná skupina, ako napríklad atóm chlóru,

pri podobných podmienkach, aké sú opísané skôr pre variant (a).

(g) Na prípravu zlúčenín, kde T¹ je atóm dusíka a X¹ je skupina SO alebo skupina SO₂, reakciu zlúčeniny vzorca II, definované skôr,

so zlúčeninou vzorca X



kde x je jedna alebo dve a Z je zameniteľná skupina,

pri vhodných obvyklých kondenzačných podmienkach, podobných tým, ktoré sú opísané skôr pri variante (a).

(h) Na prípravu zlúčenín vzorca I kondenzáciu T^2 s Q , a prípravu zvyšku T^2-X^2-Q , metódy analogické tým, ktoré sú opísané pri variante (a), (c) a (f) na prípravu zvyšku $B-X^1-T^1$.

(i) Na prípravu zlúčenín vzorca I, kde X^1 je skupina SO alebo skupina SO_2 , kde kruh, obsahujúci B^1 až B^4 , nesie 1-oxotiomorfolínovú skupinu alebo 1,1-dioxotiomorfolínovú skupinu alebo substituent obsahujúci alkylsulfonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, 1-oxotiomorfolínovú skupinu alebo 1,1-dioxotiomorfolínovú skupinu, kde X^2 je skupina SO alebo skupina SO_2 a kde Q nesie alkylsulfonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, fenylsulfonylovú skupinu, fenylsulfonylovú skupinu, heteroarylsulfonylovú skupinu alebo heteroarylsulfonylovú skupinu,

oxidáciu zodpovedajúcej zlúčeniny vzorca I, kde x^1 , alebo x^2 , alebo obidve, x^1 aj x^2 sú atóm síry.

Vhodné oxidačné činidlo je napríklad akékoľvek v odbore známe činidlo, oxidujúce tioskupinu na sulfonylovú skupinu alebo na sulfonylovú skupinu, napríklad peroxid vodíka, perky-seliny (ako 3-chlórperbenzoová kyselina alebo peroctová kyselina), peroxy-sulfát alkalického kovu (ako peroxy-monosulfát draselný), oxid chrómový alebo plynný kyslík v prítomnosti platiny. Oxidácia sa obvykle uskutočňuje za čo najšetrnejších podmienok a s požadovaným stechiometrickým množstvom oxidačného činidla, aby sa zmenšilo nebezpečenstvo preoxidácie a poškodenie iných funkčných skupín. Reakcia sa všeobecne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle alebo riedidle, ako je metylénchlorid, chloroform, acetón, tetrahydrofurán alebo terc-butyl-

tylmetyléter, napríklad pri teplote miestnosti alebo jej blízkej, teda v rozsahu od 15°C do 35°C. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané napríklad v publikácii Page G.O.: Synth. Commun. 23, (1993) 6, 765 - 769. Ak sa má pripraviť zlúčenina obsahujúca sulfinylovú skupinu, môže sa tiež použiť slabšie oxidačné činidlo, ako napríklad metaperjodát sodný alebo metaperjodát draselný, výhodne v polárnom rozpúšťadle, ako je kyselina octová alebo etanol. Ak je žiadaná zlúčenina vzorca I, ktorá obsahuje sulfonylovú skupinu, je možné ju pripraviť oxidáciou zodpovedajúcej sulfinylovej zlúčeniny alebo tiež oxidáciou zodpovedajúcej tiozlúčeniny. Zlúčeniny vzorca I, ktoré obsahujú skupiny labilné na kyslík (napríklad majúce ako kruh A pyridylový kruh), nie sú pravdepodobne vhodné medziprodukty pre tento spôsob, ak ale nie je žiaduca aj oxidácia týchto skupín.

Zlúčeniny vzorca II, kde T² je atóm dusíka, sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca XI



kde P je ochranná skupina, so zlúčeninou vzorca IX, ako je definovaná skôr, analogicky ako je opísané skôr v metóde (e), s následným odstránením ochrannej skupiny. Zlúčeniny vzorca II sa môžu tiež pripraviť analogicky ako je opísané v metódach (g) a (h).

Zlúčeniny vzorca IV sa môžu pripraviť analogicky ako je opísané pre prípravu zlúčenín vzorca II.

Zlúčeniny vzorca III sa môžu pripraviť kondenzáciou zlúčeniny vzorca XII, kde Z je zameniteľná skupina, výhodne atóm halogénu,



s aktivovaným derivátom heterocyklického kruhu A kondenzačnou reakciou, ako je opísané skôr v metóde (d). V ideálnom prípade je reakcia katalyzovaná, napríklad platinovým katalyzátorom. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané v prehľadnom článku (Harvey R.G.: Organic Preparations and Procedures International, Vol. 29 (1997), 139).

Aktivované deriváty heterocyklického kruhu A zahŕňajú metalorganické deriváty ako deriváty zinku alebo cínu, boránové deriváty a stanánové deriváty. Tvorba žiadaných aktivovaných foriem typicky prebieha substitučnými reakciami. Aktivujúca skupina sa pripojí ku kruhu v mieste vhodnej odstupujúcej skupiny alebo atómu, ako atómu halogénu alebo triflátovej skupiny. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané (Shikara M. a kol.: Chem. Pharm. Bul. 33(11), 4755 - 4763 (1985), Sandosham J. et al.: Heterocycles Vol. 37, No. 1, str. 501 (1994) a Salamoto T. a kol.: Tetrahedron, Vol. 49, No. 43, 9713 - 9720 (1993)).

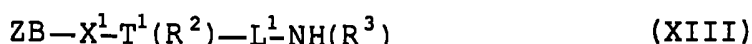
Alternatívne sa zlúčeniny vzorca III môžu pripraviť utvorením kruhov A cyklizačnou reakciou na zlúčeninách vzorca XII, kde Z je funkčná skupina schopná cyklizácie. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané (Bredereck H.: Chem. Ber. 96, 1505 (1963), Fuchigami T.: Bull. Chem. Soc. Japan 49, str. 3607 (1976), Huffman K.R.: J. Org. Chem. 28, str. 1812 (1963), Palusso G.: Gazz. Chim. Ital. 90, str. 1290 (1960) a Ainsworth C.: J. Heterocycl. Chem. 3, str. 470 (1966)). Postupy vhodné na syntézu východiskových látok v týchto cyklizačných reakciách sú taktiež opísané (Zhang M.Q. a kol.: J. Heterocycl. Chem. 28, str. 673 (1991) a Kosugi M. a kol.: Bull. Chem. Soc. Japan 60, 767 - 768 (1987)).

Zlúčeniny vzorca XII sa môžu pripraviť utvorením kruhu, ako je opísané (Church R. a kol.: J. Org. Chem. 60, 3750-3758 (1995) a Falck-Penderson M.L. a kol.: Acta Chem. Scand. 47, 63 - 67 (1993)). Zlúčeniny, ktoré vznikajú takýmito reakciami, sú tiež vhodné východiskové látky na prípravu aktivovaných de-

rivátov heterocyklického kruhu A, ako je skôr opísané.

Zlúčeniny vzorca V, VI a X sa môžu pripraviť analogickým spôsobom, ako je opísané pre prípravu zlúčenín vzorca III, a ak je to potrebné, s použitím vhodných ochranných skupín.

Zlúčeniny vzorca VII, kde T^2 je atóm dusíka, sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca XIII



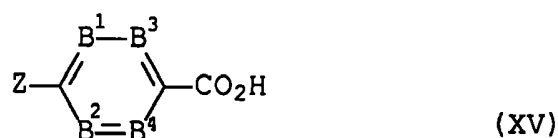
so zlúčeninou vzorca IX, definovanou skôr, analogickým spôsobom, ako je opísané skôr pre metódu (f).

Zlúčeniny vzorca XIII, kde T^1 je atóm dusíka a X^1 je skupina CO, sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca XIV



kde, keď T^2 je skupina CH, potom P je atóm vodíka, alebo keď T^2 je atóm dusíka, potom P je ochranná skupina,

so zlúčeninou vzorca XV



analogickým spôsobom ako je opísané skôr v metóde (a), a keď P je ochranná skupina, následným odstránením ochrannej skupiny.

Zlúčeniny vzorca XIII, kde T^1 je skupina CH a X^1 je atóm kyslíka, sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca XVI



kde Z je zameniteľná skupina, s fenolom analogicky ako je opí-

sané skôr v metóde (b).

Zlúčeniny vzorca X, kde x je jedna alebo dve, sa môžu pripraviť oxidáciou zlúčeniny vzorca X, kde X₂ je atóm síry, analogicky ako je opísané skôr v metóde (h). Vhodné činidlá a podmienky sú opísané (Newman M.S. a kol.: Organic Synthesis, Vol. 51, str. 139). Metódy prípravy tioanalógov substituenta Q sú tiež opísané (Kharasch N. a kol.: J. Am. Chem. Soc. 73, str. 3240 (1951)).

Ak je potrebná farmaceuticky prijateľná soľ zlúčeniny vzorca I, môže sa získať napríklad reakciou tejto zlúčeniny s vhodnou kyselinou alebo zásadou bežným spôsobom.

Ak je žiaduce pripraviť opticky aktívnu formu zlúčeniny vzorca I, môže sa táto získať napríklad uskutočnením jedného z uvedených postupov s opticky aktívnym východiskovým materiálom, alebo optickým štiepením racemickej formy danej zlúčeniny na antipódy s použitím bežných postupov, napríklad tvorbou diastereoizomérnych solí, použitím chromatografických techník, použitím chirálne špecifických enzymatických pochodov, alebo dočasným pripojením ďalšej chirálnej skupiny, aby sa uľahčilo rozdelenie.

Ako už bolo uvedené, zlúčeniny vzorca I sú inhibítormi enzýmu faktor Xa. Prejavu tejto inhibície sa môžu demonštrovať s použitím jedného alebo viacerých štandardných postupov, ktoré sú opísané ďalej.

(a) Meranie inhibície faktora Xa

In vitro test sa uskutočňuje na základe metódy Kettnera a kol. (J. Biol. Chem. 1990, 265, 18289 - 18297). Pri ňom sa testovaná látka v rôznych koncentráciách rozpustí v pufrí s pH 7,5, obsahujúcom 0,5 % polyetylénglykolu (PEG 6000) a roztok sa 15 minút inkubuje s ľudským faktorom Xa (0,001 jednotiek/ml; 0,3 ml) pri 37°C. Pridá sa chromogénny substrát S-2765 (KabiVitrum AB, 20 μM) a zmes sa inkubuje 20 minút pri

37°C, pričom sa meria absorbancia pri 405 nm. Stanoví sa maximálna reakčná rýchlosť (V_{max}) a porovná sa s rýchlosťou nájdenou pre kontrolnú vzorku, ktorá neobsahuje testovanú látku. Inhibičný efekt je potom vyjadrený ako hodnota IC_{50} .

(b) Meranie inhibície trombínu

Uskutoční sa postup, opísaný pre metódu (a), s tým rozdielom, že sa použije ľudský trombín (0,005 jednotiek/ml) a chromogénny substrát S-2238 (KabiVitrum AB, 7 μ M).

(c) Meranie antikoagulačnej aktivity

V tomto *in vitro* teste ľudská, krysia alebo králičia krv, odobraná zo žily, sa pridá priamo do roztoku citrátu sodného (3,2 g/100 ml, 9 dielov krvi na jeden diel citrátového roztoku). Pripraví sa krvná plazma centrifugáciou (1000 g, 15 minút) a uchováva sa pri teplote 2 - 4°C. Uskutočnia sa bežné testy protrombínového času (PT) v prítomnosti rôznych koncentrácií testovanej zlúčeniny a stanoví sa koncentrácia testovanej zlúčeniny, potrebná na zdvojnásobenie času zrážania, ktorá sa označuje ako CT2. V teste PT sú testovaná zlúčenina a krvná plazma inkubované 10 minút pri teplote 37°C. Pridá sa tkanivový tromboplastín s kalciom (Sigma Limited, Poole, Anglicko) a stanoví sa tvorba fibrínu a čas, potrebný na tvorbu zrazeniny.

(d) *Ex vivo* test na antikoagulačnú aktivitu

Testovaná zlúčenina sa podá intravenózne alebo orálne skupine potkanov (Alderley Park Wistar). Zvieratá sa potom v rôznych intervaloch anestetizujú, odoberie sa im krv a uskutočnia sa koagulačné testy analogicky ako je opísané skôr.

(e) *In vivo* stanovenie antitrombotickej aktivity

Vznik trombu sa indukuje metódou, ktorá je analogická s metódou, opísanou Vogelom a kol. (Thromb. Research, 1989,

54, 399-410). Skupina potkanov (Alderley Park Wistar) sa narkotizuje a chirurgickým zákrokom sa obnaží dutá žila (vena cava). Kolaterálne žily sa podviažu priepustnými stehmi, umiestnenými 0,7 cm od inferiórnej dutej žily. Testovaná látka sa aplikuje intravenózne alebo orálne. Potom sa vo vhodnom čase hrdlovou žilou aplikuje tromboplastín (30 μ l/kg) a po 10 sekundách sa stehy priškrtia tak, aby v podviazanej časti dutej žily došlo k indukcii stázy. Po 10 minútach sa podviazané tkanivo vyreže a izoluje sa vytvorený trombus. Zrazenina sa osuší odsatím a odváži.

(f) Diseminovaná intravaskulárna koagulácia, *in vivo* test u potkana

Samcom potkana (Alderley Park, 300 - 450 g) sa nalačno a v rôznych časoch pred anestéziou (Intraval^R, 120 mg/kg, i.p.) podá orálnou sondou (5 ml/kg) látka alebo vehikulum (5 % DMSO/PEG200). Do obnaženej ľavej hrdlovej žily a do pravej karotídy sa zavedú kanyly. Kanylou sa z karotídy odoberie 1 ml krvi do 3,2 % trinátriumpitrátu. K časti vzorky plnej krvi (0,5 ml) sa pridá EDTA a vzorka sa použije na stanovenie počtu krvných doštičiek, zatiaľ čo zvyšok sa odstredí (5 minút pri 20000 g) a vzniknutá plazma sa zmrazí na následné stanovenie hladiny farmaka, fibrinogénu alebo komplexu trombín-antitrombín (TAT). Do žily sa počas 60 minút aplikuje infúziou rekombinantný ľudský tkanivový faktor (2 ml/kg/hod.), rekonštituovaný podľa pokynov výrobcu (Dade Innovin, kat. č. B42i2-50). Okamžite po ukončení infúzie sa odoberú 2 ml vzorky krvi na stanovenie počtu doštičiek, hladiny farmaka, plazmovej koncentrácie fibrinogénu a komplexu TAT, ktoré sa uskutočnia ako predtým. Počty krvných doštičiek sa stanovujú pomocou analyzátora krvi Coulter T540. Plazmový fibrinogén a hladiny TAT sa merajú koagulačným testom (Sigma, kat. č. 880-B) prípadne TAT ELISA testom (Behring). Na stanovenie plazmovej koncentrácie látky slúži biologický test, využívajúci ľudský faktor Xa a chromogénny substrát S2765 (Kabi), extrapolovaný zo štandardnej krivky (Fragmin) a vyjadrený v jednotkách anti-faktor Xa. Výsledky sa analyzujú takto: zníženie počtu krv-

ných doštičiek, indukované tkanivovým faktorom, sa normalizuje vzhľadom na ich počet pred podaním látky a aktivita farmaka sa vyjadrí ako percento inhibície tkanivovým faktorom indukovanej trombocytopenie v porovnaní so zvieratami, ktorým sa podalo vehikulum. Látky sa považujú za aktívne, ak je inhibícia TF-indukovanej trombocytopenie štatisticky významná ($p < 0,05$).

Zlúčeniny vzorca I vykazujú všeobecne aktivitu pri nasledujúcich koncentráciách alebo dávkach v aspoň jednom z testov (a) až (c):

test a): IC_{50} (faktor Xa) v rozsahu napríklad 0,001 - 25 μM ;

test b): IC_{50} (trombín) napríklad vyšší ako 40 μM ;

test c): CT2 (PT) v rozsahu napríklad 0,1 - 50 μM .

Vynález tiež zahŕňa farmaceutický prípravok ktorý obsahuje heterocyklický derivát vzorca I alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Tento prípravok môže byť vo forme vhodnej na orálne podanie, napríklad vo forme tabliet, kapsúl, vodného alebo olejového roztoku, suspenzie alebo emulzie; na topickú aplikáciu vo forme krému, masti, gélu, alebo vodného alebo olejového roztoku alebo suspenzie; na nazálnu aplikáciu napríklad vo forme vhodnej na šňupanie, vo forme nosného spreja alebo nosných kvapiek; na vaginálnu alebo rektálnu aplikáciu napríklad vo forme čapíkov; na inhalačnú aplikáciu napríklad vo forme jemne rozptýleného prášku, ako je suchý prášok, mikrokryštalická forma alebo kvapalný aerosól; na sublingválnu alebo bukálnu aplikáciu napríklad vo forme tabliet alebo kapsúl; alebo na parenterálnu aplikáciu (vrátane intravenózne, subkutánnej, intramuskulárnej, intravaskulárnej aplikácie, alebo infúzie), napríklad vo forme sterilného vodného alebo olejového roztoku alebo suspenzie. Všeobecne sa skôr uvedené prípravky môžu pripraviť bežným spôsobom s použitím bežných excipientov.

Množstvo aktívnej zložky (to znamená heterocyklického derivátu vzorca I alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli), ktorá je zmiešaná s jedným alebo viacerými excipientami a tvorí liekovú formu, bude nevyhnutne rôzne v závislosti na pacientovi a spôsobe podania. Napríklad, farmaceutický prípravok na orálne podanie ľuďom bude obvykle obsahovať napríklad 0,5 mg až 2 g aktívnej zložky, zmiešanej s vhodným a vyhovujúcim množstvom excipientov ktoré môžu byť prítomné v množstve 5 % až 98 % hmotnostných vzťahnuté na celkovú hmotnosť prípravku. Jednotlivé dávky liečiva obvykle obsahujú asi 1 mg až 500 mg aktívnej zložky.

Vynález sa ďalej týka heterocyklického derivátu vzorca I, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, na použitie v ľudskej alebo veterinárnej terapii.

Vynález sa tiež týka použitia takej aktívnej zložky vo výrobe liečiva na nasledujúce použitie:

- (i) vyvolanie inhibície faktora Xa;
- (ii) vyvolanie antikoagulačného efektu;
- (iii) vyvolanie antitrombotického efektu;
- (iv) liečenie ochorenia alebo stavu sprostredkovaného faktorom Xa;
- (v) liečenie ochorenia alebo stavu sprostredkovaného trombozou;
- (vi) liečenie porúch koagulácie; alebo
- (vii) liečenie trombózy alebo embólie, zahŕňajúce koaguláciu sprostredkovanú faktorom Xa.

Predložený vynález tiež zahŕňa metódu na vyvolanie skôr uvedených efektov, alebo spôsob liečenia ochorení alebo porúch, uvedených skôr, ktorá sa vyznačuje tým, že sa teplokrvnému živočíchovi, vyžadujúcemu takéto liečenie, aplikuje účinné množstvo aktívnej zložky, ako je opísané skôr.

Veľkosť dávky zlúčeniny vzorca I na terapeutické a profylaktické ciele bude prirodzene rôzna podľa charakteru a váž-

nosti fyzického stavu, veku a pohlavia liečeného zvierata alebo pacienta, a podľa spôsobu aplikácie, v súlade s dobre známymi zásadami medicíny. Ako je uvedené skôr, zlúčeniny vzorca I sú vhodné na liečenie alebo prevenciu rôznych porúch, pri ktorých je indikovaná antikoagulačná terapia. Pri použití zlúčeniny vzorca I na takýto cieľ bude táto zlúčenina obvykle aplikovaná tak, aby denná dávka bola v rozsahu napríklad 0,5 až 500 mg/kg telesnej hmotnosti, a ak je to potrebné, aj v niekoľkých dielčich dávkach. Všeobecne sa aplikujú nižšie dávky, keď je zvolená parenterálna aplikácia, napríklad na intravenóznou aplikáciu sa obvykle aplikujú dávky napríklad v rozsahu 0,5 až 50 mg/kg telesnej hmotnosti. Pre preferované a zvlášť preferované zlúčeniny podľa vynálezu sa všeobecne používajú nižšie dávky, napríklad denná dávka v rozsahu 0,5 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Aj keď zlúčeniny vzorca I sú predovšetkým cenné terapeutické alebo profylaktické agens na použitie u teplokrvných živočíchov vrátane ľudí, sú tiež užitočné všade, kde je potrebné vyvolať antikoagulačný účinok, napríklad v priebehu ex-vivo skladovania plnej krvi alebo pri vývoji biologických testov pre látky s antikoagulačnými vlastnosťami.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu je možné použiť pri terapii samotnej, alebo sa môžu podávať spolu s inými farmakologicky aktívnymi látkami, ako sú trombolytické látky, napríklad aktivátor tkanivového plazminogénu alebo jeho deriváty, alebo streptokináza. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať tiež napríklad so známymi inhibítormi agregácie doštičiek (napríklad aspirín, tromboxánový antagonist a alebo inhibítor tromboxansyntázy), so známymi hypolipidemickými látkami alebo so známymi antihypertenznými látkami.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi, v ktorých, ak nie je uvedené inak:

- (i) odparovanie sa uskutočňuje na rotačnej odparke vo vákuu a spracovanie sa uskutoční po odfiltrovaní zvyšných pevných látok;
- (ii) operácie sa uskutočňujú pri teplote miestnosti, teda v rozsahu 18 - 25°C, v atmosfére inertného plynu ako je argón;
- (iii) stĺpcová chromatografia ("flash" uskutočnenie) a strednotlaková kvapalinová chromatografia (MPLC) sa uskutočňujú na silikagéli Merck Kieselgel (Art. 9385), alebo na reverznej fáze silikagélu Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303), obidva od firmy E. Merck, Darmstadt, Nemecko; alternatívne sa použije aj vysokotlaková kvapalinová chromatografia (HPLC) na preparatívnej kolóne s reverznou fázou Dynamax C-18 (60 Å);
- (iv) výťažky sú uvedené len na ilustráciu a neznamenajú nutne maximálne dosiahnuteľné výťažky;
- (v) výsledné produkty vzorca I majú uspokojivé mikroanalytické dáta a ich štruktúry sú potvrdené spektrami nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) a hmotnostnými spektrami; ak nie je uvedené inak, sú NMR spektrá výsledných produktov merané v roztokoch v CD_3SOCD_3 , chemické posuny sú uvedené v hodnotách δ ; sú použité nasledujúce skratky: s singlet, d dublet, t triplet, q kvartet, m multiplet;
- (vi) medziprodukty nie sú plne charakterizované a čistota sa stanovuje chromatografiou na tenkej vrstve, infračervou spektroskopiou (IR) alebo NMR spektroskopiou;
- (vii) teploty topenia sa stanovili na automatickou prístroji Mettler SP62, alebo na olejovom bodotávku; teploty topenia výsledných produktov vzorca I sa stanovili po kryštalizácii z obvyklého organického rozpúšťadla ako etanol, metanol, acetón, éter alebo hexán, buď čistého ale-

bo v zmesi.

Príklad 1

1) 1-(6-Brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]piperazín

K roztoku 450 mg (1,38 mmol) 1-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]-4-(terc-butyloxykarbonyl)piperazínu v 10 ml suchého dichlórmetánu sa pri teplote miestnosti pridá 10 ml trifluóroctovej kyseliny. Výsledná zmes sa mieša pri teplote miestnosti, až keď sa už nevyvíja žiadny plyn. Potom sa odstránia všetky prchavé zložky vo vákuu a olejovitý gumovitý zvyšok sa suší vo vysokom vákuu jednu hodinu. Tento medziprodukt sa potom znova rozpustí v 15 ml suchého dichlórmetánu. Pridá sa trietylamín, až plynná fáza nad reakčnou zmesou javí alkalickú reakciu na mokrý indikátorový papierik. Potom sa pridá ďalší ekvivalent trietylamínu a potom sa pridá roztok 425 mg (1,38 mmol) 6-brómnaft-2-ylsulfonylchloridu v suchom dichlórmetáne (2 ml). Vzniknutá homogénna zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc a potom sa reakcia zastaví prídavkom 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje trikrát dichlórmetánom (5 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia nad síranom horečnatým, zahustia sa vo vákuu a prečistia sa flash chromatografiou na kolóne silikagélu (eluent zmes metanol-dichlórmetán 5:95). Prečistený produkt sa môže prekryštalizovať z etylacetátu; získa sa tak 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]piperazínu (440 mg) vo forme slabo žltých jemných kryštálikov, s teplotou topenia 193,5°C (metóda DSC).

^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3), δ : 3,00 - 3,40 (široký, 4H), 3,48 - 4,00 (široký, 4H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,80 - 7,86 (m, 6H), 7,87 - 7,96 (m, 1H), 8,16 - 8,17 (m, 1H), 8,29 - 8,32 (m, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 1H), 8,72 - 8,80 (m, 2H). Signály rozpúšťadiel: etylacetát: 1,25 (t), 2,04 (s), 4,12 (q), asi 6 mol%; dichlórmetán: 5,3 (s), asi 3 mol%; voda: 1,60 (s), neznáme množstvo. Hmotnostné spektrum (ES⁺): 537/539 (M + H)⁺, 267,

190, 183, 106, 78. Elementárna analýza: pre $C_{25}H_{21}BrN_4O_3S$ vypočítané: 55,9 % C, 3,9 % H, 10,4 % N, 14,9 % Br, 6,0 % S; nájdené: 55,3 % C, 4,0 % H, 10,1 % N, 14,2 % Br, 5,9 % S; 0,1 % H_2O .

2) 1-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]-4-(terc-butyloxykarbonyl)piperazín

K suspenzii 834 mg (5,67 mmol) dietylpýridylboránu v 20 ml odplyneného suchého tetrahydrofuránu sa postupne pridá pri teplote miestnosti v atmosfére inertného plynu 637 mg (11,3 mmol) hydroxidu draselného, 1,01 g (2,73 mmol) Bu_4NI a 1,85 g (5,67 mmol) 1-(6-chlórnikotinoyl)-4-(terc-butyloxykarbonyl)piperazínu. Potom sa pridá 656 mg (0,56 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)-paládia(O). Vzniknutá suspenzia sa zohrieva na $60^\circ C$ počas 2 až 3 hodín. Výsledná tmavohnedá suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti a katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit. Filtrát sa zriedi etylacetátom a premyje 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje trikrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vyčistia aktívnym uhlím, vysušia sa nad síranom horečnatým, zahustia sa vo vákuu a prečistia sa flash chromatografiou na stĺpci silikagélu (elúcia zmesi metanol-dichlórmetán 6:94). Získa sa 1,68 g produktu vo forme slabo hnedej peny, ktorá obsahuje menšie množstvo nečistôt a ktorá príležitostne stáťím veľmi zvoľna kryštalizuje za tvorby svetlo hnedej pevnej látky.

1H NMR spektrum ($CDCl_3$), δ : 1,44 (s, 9H), 3,38 - 3,82 (široký, 8H), 7,88 (m, 4H), 8,75 (m, 3H). Hmotnostné spektrum (ES⁺): 369,4 (M + H)⁺.

3) 1-(6-chlórnikotinoyl)-4-(terc-butyloxykarbonyl)piperazín

K suspenzii 18,7 g (118 mmol) 6-chlórnikotínovej kyseliny a 22,1 g (118 mmol) 1-terc-butyloxykarbonylpiperazínu v 500 ml suchého dichlórmetánu sa pri laboratórnej teplote pridá 25 g (130 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbo-

diimidu a 36 ml (236 mmol) suchého trietylamínu. Vzniknutý svetlo hnedý roztok sa mieša pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Potom sa reakcia ukončí prídavkom 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje trikrát dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa vysušia nad bezvodým síranom horečnatým, zahustia sa vo vákuu a prečistia flash chromatografiou na kolóne silikagélu. Získa sa 30,5 g bezfarebných kryštálov žiadaneho 1-(6-chlórnikotinoyl)-4-(terc-butyloxykarbonyl)piperazínu a ešte 3,5 g produktu, znečisteného nezreagovanou kyselinou 6-chlórnikotínovou.

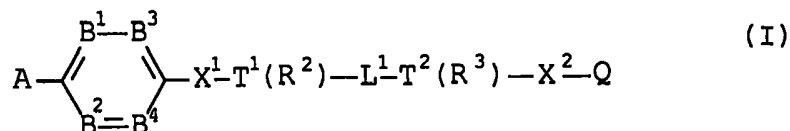
^1H NMR spektrum (CDCl_3), δ : 1,44 (s, 9H), 2,37 - 2,56 (široký s, 7H), 2,56 - 2,81 (široký s, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 8,45 (m, 1H). Hmotnostné spektrum (ES⁺): 651,4 (2M^+), 326,4 a 328,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

4) Dietylpyridylborán

Činidlo sa pripraví modifikovaným postupom opísaným v Chem. Pharm. Bull. (1985), 33 (11), str. 4755.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

A je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický aromatický kruh, prípadne substituovaný, ktorý obsahuje jeden, dva alebo tri heteroatómy, zvolené z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry;

B¹, B², B³ a B⁴ nezávisle na sebe sú skupina CH alebo atóm dusíka, pričom kruh tvorený z B¹, B², B³ a B⁴ môže prípadne byť substituovaný;

s podmienkou, že aspoň jeden z B¹, B², B³ a B⁴ je atóm dusíka;

T¹ je skupina CH alebo atóm dusíka;

T² je skupina CH alebo atóm dusíka;

s podmienkou, že aspoň jeden z T¹ a T² je atóm dusíka;

X¹ je skupina SO, skupina SO₂, skupina C(R⁴)₂ alebo skupina CO, keď T¹ je skupina CH alebo atóm dusíka; alebo X¹ je atóm kyslíka alebo atóm síry keď T¹ je skupina CH;

a kde každý zo substituentov R⁴ je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka;

L^1 je alkylénová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo (1-3C)alkylénkarbonylová skupina;

R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca jeden až štyri atómy uhlíka;

R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca jeden až štyri atómy uhlíka;

alebo skupiny R^2 a R^3 sú spojené a tvoria alkylénovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo skupinu $-CH_2CO-$; pričom kruh tvorený T^1 , R^2 , R^3 , T^2 a L^1 je prípadne substituovaný;

X^2 je skupina $S(O)_y$, kde y sa rovná jednej alebo dvom, skupina $C(R^5)_2$ alebo skupina CO ; a každá zo skupín R^5 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka;

Q je fenylová skupina, naftylová skupina, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná fenylovou skupinou, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka substituovaná fenylovou skupinou, alkinylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka substituovaná fenylovou skupinou, alebo heterocyklický zvyšok, obsahujúci v kruhu až štyri heteroatómy, zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, a Q je prípadne substituované;

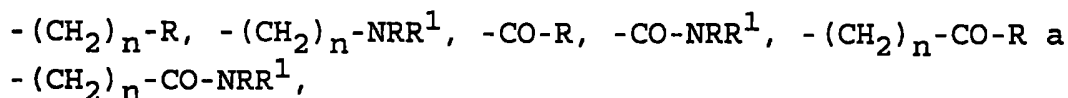
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I, ako je definovaná v nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že substituent Q je buď nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentami zvolenými zo skupiny: atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxylová skupina, kyano-skupina, hydroxylová skupina, amínová skupina, nitroskupina, trifluórmetánsulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami

uhlíka, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkoxylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenyloxylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkenyloxylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkyltioskupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylsulfinylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylsulfonylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylamínová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, di-(1-4C)alkylamínová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, N-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, alkanoylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkanoylamínová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkylová skupina, karboxy-(1-4C)alkylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonyl-(1-4C)alkylová skupina, karbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, N-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, N,N-di-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyllová skupina, fenyltioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfinylová skupina a heteroarylsulfonylová skupina, pričom heteroarylový substituent alebo heteroarylová skupina v substituentu, obsahujúcom heteroaryl, zahŕňa päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh, obsahujúci až tri heteroatómy zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyllová skupina, fenyltioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, benzylová skupina alebo benzoylová skupina je prípadne substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentami, zvolenými z nasledujúcich: atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, amínová skupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylamínová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlí-

ka, di-(1-4C)alkylamínová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, N-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina a alkanoylamínová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že akýkoľvek kruh tvorený T^1 , R^2 , R^3 a T^2 je buď nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma substituentami zvolenými z nasledujúcich: hydroxylová skupina, oxoskupina, karboxylová skupina, (1-4C)-alkoxykarbonylová skupina, alebo niektorá z nasledujúcich skupín:



kde n je 1 alebo 2;

R a R^1 sú nezávisle zvolené zo skupiny: atóm vodíka, alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkenylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, alkinylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, karboxy(1-4C)alkylová skupina a alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka substituovaná (1-4C)alkoxykarbonylovou skupinou, alebo, kde je to možné, R a R^1 spolu môžu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný, prípadne substituovaný, heterocyklický kruh, ktorý okrem atómu dusíka, ku ktorému sú pripojené R a R^1 , môže navyše obsahovať jeden alebo dva ďalšie heteroatómy zvolené z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^1 je skupina CO.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^2 je skupina SO_2 .

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na použitie ako liečivo.
7. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 5, na výrobu liečiva na liečenie ochorení alebo stavov sprostredkovaných faktorom Xa.
8. Farmaceutický prípravok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 5.
9. Spôsob liečenia ochorení alebo stavov, sprostredkovaných faktorom Xa, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa teplokrvnému živočíchovi, vyžadujúcemu liečenie, aplikuje účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 5.