

BIURETÁNSZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
- KIVONAT -

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- A találmány az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek
- 5 képletében
- R jelentése hidrogénatom, Hal vagy CN;
- R¹ jelentése hidrogénatom, A vagy (CH₂)_n-Ar képletű csoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy Hal;
- R³ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, amely adott esetben például SO₂A
- 10 csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport;
- X jelentése (CH₂)_n képletű csoport;
- Y hiányzik vagy jelentése piperidin-1,4-diil-csoport;
- Z jelentése CH csoport vagy nitrogénatom;
- Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben például halogénatommal
- 15 mono- vagy diszubsztituált;
- Het jelentése monociklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, és amely adott esetben lehet például karbonilkötésű oxigénatommal mono- vagy diszubsztituált;
- A jelentése adott esetben fluoratómmal helyettesített alkilcsoport, amelyben
- 20 egy vagy kettő -CH₂- csoportot oxigén- vagy kénatom(ok) és/vagy -CH=CH- csoport(ok) helyettesíthet(nek),
- n értéke 0, 1 vagy 2,
- valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékaira, szolvátjaira és sztereoizomerjeire, beleértve azok bármilyen arányú keverégeit
- 25 is.

A találmány további tárgyát képezik a vegyületek előállítására szolgáló eljárás és a vegyületek alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek elsősorban a Xa-faktor és más véralvadási faktorok inhibitoraként alkalmazhatóak az ember- és állatgyógyászatban.

BIURETÁNSZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA
ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZETETELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek képletében

- 5 R jelentése hidrogénatom, Hal vagy CN;
R¹ jelentése hidrogénatom, A vagy (CH₂)_n-Ar képletű csoport;
R² jelentése hidrogénatom vagy Hal;
R³ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy SO₂A, SO₂NHA vagy SO₂NH₂ csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport;
- 10 X jelentése (CH₂)_n képletű csoport;
Y hiányzik vagy jelentése piperidin-1,4-diil-csoport;
Z jelentése CH csoport vagy nitrogénatom;
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy Hal-lal, fenil-, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂,
15 NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO₂A, NASO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂NHA vagy SO₂NA₂ csoporttal mono- vagy diszubsztituált;
- Het jelentése monociklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, amely 1–4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely lehet szubsztituátlan, vagy karbonilkötésű oxigénatommal, Hal-lal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
20 CONHA, CONA₂, NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO₂A, NASO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂NHA vagy SO₂NA₂ csoporttal mono- vagy diszubsztituált;
- A jelentése elágazás nélküli vagy elágazó 1–6 szénatomos alkilcsoport,
25 amelyben egy vagy kettő –CH₂– csoportot oxigén- vagy kénatom(ok) és/vagy –CH=CH– csoport(ok) helyettesíthet(nek), és/vagy továbbá 1–7 hidrogénatomot fluoratom(ok) helyettesíthet(nek);
- Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
- n értéke 0, 1 vagy 2,

valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékaira, szolvátjaira és sztereoizomerjeire, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

5 A találmánnyal az volt a célunk, hogy értékes tulajdonságokkal rendelkező új vegyületeket találjunk, mégpedig különösen olyanokat, amelyek gyógyszer előállításához felhasználhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és azok sói nagyon értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és jól tolerálhatóak. Első-
10 sorban az Xa-faktort gátló tulajdonságot mutatnak és ezért alkalmasak tromboembóliás betegségek, úgymint trombózis, myocardialis infarktus, arteriosclerosis, gyulladás, agyvérzés, angina pectoris, érplasztikát követően fellépő restenosis és claudicatio intermittens leküzdésére és megelőzésére.

Az (I) általános képletű vegyületek továbbá a véralvadási kaszkádban szereplő VIIa-faktor, IXa-faktor és thrombin alvadási faktorokra is gátló hatást
15 fejtenek ki.

Antitrombotikus hatással rendelkező aromás amidinszármazékokat ismertetnek többek között az EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 és WO 00/71516 számú szabadalmi iratok. A tromboembóliás
20 betegségek kezelésére szánt gyűrűs guanidineket írnak le például a WO 97/08165 szabadalmi iratban. A WO 96/10022 szabadalmi irat például a Xa-faktort gátló hatású aromás heterociklusos vegyületeket mutat be. Szubsztituált N-[(aminoiminometil)]fenilalkil]azaheterociklilamidokról, mint az Xa-faktor inhibitorairól található leírás a WO 96/40679 szabadalmi iratban.

25 A találmány szerinti vegyületek antitrombotikus és antikoaguláns hatása az Xa-faktor néven ismert aktivált véralvadási proteázra irányuló, vagy egyéb aktivált szerin-proteázokra, úgymint a VIIa-faktorra, a IXa-faktorra vagy a thrombinra kifejtett gátló hatásuknak tulajdonítható.

A Xa-faktor egyike azon proteázoknak, amelyek részt vesznek a véralvadás komplex folyamatában. A Xa-faktor a prothrombin thrombinná való átalakulását katalizálja. A thrombin hasítja el a fibrinogént fibrin monomerekké, amelyek keresztkötések kialakításával a trombusképződést alapvető módon segítik elő. A thrombin aktivációja tromboembóliás betegségek megjelenéséhez vezethet. A thrombin gátlása azonban képes meggátolni a vérrög kialakulásában közreműködő fibrin képződését. A thrombin gátlásának mértékét mérhetjük például a G. F. Cousins és mtsai által leírt eljárással [*Circulation*, 94, 1705–1712. (1996)].

10 A Xa-faktor gátlásával tehát megakadályozható a thrombinképződés.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és azok sói az Xa-faktor gátlásával beavatkoznak a véralvadási folyamatba és így meggátolják a thrombusok képződését.

A Xa-faktor gátlása a találmány szerinti vegyületekkel és az antikoaguláns és antitrombotikus hatás mértéke a konvencionális *in vitro* és *in vivo* módszerekkel megállapítható. Ilyen alkalmas módszert írnak le például J. Hauptmann és mtsai [*Thrombosis and Haemostasis*, 63, 220–223. (1990)].

A Xa-faktor gátlása mérhető például a T. Hara és mtsai módszerével [*Thromb. Haemostas.*, 71, 314–319. (1994)].

20 A VIIa alvadási faktor indítja meg a véralvadási kaszkád külső (extrinsic) szakaszát, miután hozzákötődik a szöveti faktorhoz, és elősegíti a X-faktor Xa-faktort eredményező aktivációját. A VIIa-faktor gátlása így megakadályozza a Xa-faktor képződését, és ezzel a további thrombinképződést.

A VIIa-faktor gátlása a találmány szerinti vegyületekkel és az antikoaguláns és antitrombotikus hatás mértéke a konvencionális *in vitro* és *in vivo* módszerekkel megállapítható. A VIIa-faktor gátlásának meghatározására szolgáló, bevett módszert írnak le például H. F. Ronning és mtsai [*Thrombosis Research*, 84, 73–81. (1996)].

A IXa alvadási faktor a véralvadási kaszkád belső (intrinsic) szakaszában keletkezik, és ugyancsak részt vesz a X-faktor Xa-faktort eredményező aktivációjában. A IXa-faktor gátlása következésképpen egy másfajta úton akadályozza meg a Xa-faktor képződését.

- 5 A IXa-faktor gátlása a találmány szerinti vegyületekkel és az anti-koaguláns és antitrombotikus hatás mértéke a konvencionális *in vitro* és *in vivo* módszerekkel megállapítható. Ilyen alkalmas módszert írnak le például J. Chang és mtsai [*Journal of Biological Chemistry*, 273, 12089–12094. (1998)].

- 10 A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmazhatóak daganatok, daganatos betegségek és/vagy tumormetasztázisok kezelésére. A szöveti faktor (TF)/VIIa-faktor és a különféle típusú rosszindulatú daganatok kifejlődése közötti összefüggésre mutatnak rá T. Tanaguchi és N. R. Lemoine [*Biomed. Health Res.*, 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57–59. (2000)].

- 15 Az alább felsorolt közlemények a TF/VII- és/vagy Xa-faktor-inhibitorok daganatellenes hatásáról számolnak be különféle daganattípusok esetében:

- K. M. Donnelly és mtsai, *Thromb. Haemost.*, 79, 1041–1047. (1998);
 E. G. Fischer és mtsai, *J. Clin. Invest.*, 104, 1213–1221. (1999);
 B. M. Mueller és mtsai, *J. Clin. Invest.*, 101, 1372–1378. (1998);
 20 M. E. Bromberg és mtsai, *Thromb. Haemost.*, 82, 88–92. (1999).

- Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatóak az ember- és állatgyógyászatban, különösen a tromboembóliás megbetegedések, úgymint a trombózis, myocardialis infarktus, arteriosclerosis, gyulladás, agyvérzés, angina pectoris, érplasztikát követően fellépő restenosis, claudicatio intermittens,
 25 vénás trombózis, tüdőembólia, artériás trombózis, myocardialis ischaemia, instabil angina és trombózis talaján kifejlődő stroke-ok kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerek hatóanyagaiként.

A találmány szerinti vegyületek szintén alkalmazhatóak atheroscleroticus betegségek, úgymint a szívkoszorúér-megbetegedés, az agyi artériák beteg-

ségének vagy a perifériás artériás elégtelenségnek kezelésére vagy megelőzésére. A vegyületek szintén alkalmazhatóak kombinációban más trombolitikus szerekkel myocardialis infarktus esetében, továbbá a thrombolysist, perkután transluminális érplasztikát (PTCA) és a koronária-bypassműtétet követő ismételt érelzáródás megelőzésére.

A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmazhatóak a mikrosebészeti beavatkozásokat követő ismételt thrombosis megelőzésére, továbbá antikoagulánsként mesterséges szervek vagy hemodialízis kapcsán.

A vegyületek továbbá alkalmazhatóak katéterek és gyógyászati segéd-
10 eszközök *in vivo* tisztítására a betegben, vagy antikoagulánsként vér, plazma és egyéb vérkészítmények *in vitro* tartósítására. A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmazhatóak olyan betegségek esetében, amelyeknél a vér-
alvadás döntő szerepet játszik a betegség lefolyásában vagy másodlagos
kórfolyamat forrását jelenti, mint például a rosszindulatú daganatos betegsé-
15 gek, ideértve a metasztázisokat, a gyulladásos megbetegedések, ideértve az
arthritist, és a diabetes esetében.

A felsorolt betegségek kezelésében a találmány szerinti vegyületek szintén alkalmazhatóak kombinációban más trombolitikus hatású vegyületekkel, mint például szöveti plazminogén-aktivátorral (tPA), módosított tPA-val,
20 sztreptokinázzal vagy urokinázzal. A találmány szerinti vegyületek beadhatóak az említett vegyületekkel akár egyidőben, akár azokat megelőzően vagy követően.

Különösen előnyös alkalmazást jelent az aszpirinnel (acetilszalicilsavval) való egyidejű beadás, amely megakadályozza a vérrög kialakulásának megismétlődését.
25

A találmány szerinti vegyületek szintén alkalmazhatóak kombinációban vérlemezke-glikoprotein-receptor (IIb/IIIa) antagonistákkal, amelyek gátolják a vérlemezkek aggregációját.

A találmány vonatkozik az (I) általános képletű vegyületekre és azok sóira, valamint az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és azok sóinak előállítására szolgáló eljárásra, melyre jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletében R és R¹ jelentése az 1. igénypontban megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel – amely képletében R², R³, X, Y és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – reagáltatunk, és/vagy a bázis vagy sav formájú (I) általános képletű vegyületet egyik sójává átalakítjuk.

A találmány szintén vonatkozik ezen vegyületek optikailag aktív formáira (sztereoizomerjeire), az enantiomerekre, racemátokra, diasztereomerekre, valamint a fenti vegyületek hidrátjaira és szolvátjaira. A „vegyületek szolvátjai” kifejezés alatt az inert oldószermolekuláknak a vegyületekkel való adduktumképzését értjük, amely a kölcsönös vonzóerő következtében jön létre. Szolvátok például a monohidrátok, dihidrátok vagy az alkoholátok.

A „gyógyászati felhasználásra alkalmas származékok” kifejezés alatt értjük például a találmány szerinti vegyületek sóit, valamint az úgynevezett elővegyületeket (prodrugokat).

Az „elővegyület-származékok” kifejezés alatt értjük például az (I) általános képletű olyan vegyületeket, amelyeket például alkil- vagy acilcsoportokkal, cukrokkal vagy oligopeptidekkel módosítottak, és amelyek a szervezetben gyorsan elhasadnak a találmány szerinti hatásos vegyületekké. Szintén ezek közé tartoznak a találmány szerinti vegyületek biológiailag lebontható (biodegradálható) polimerszármazékai [amilyeneket például a következő helyen írnak le: *Int. J. Pharm.*, 115, 61–67. (1995)].

A találmány tárgyához tartoznak továbbá a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek keverékei, például két diasztereomer keverékei, amelyek aránya például 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 vagy 1:1000. Ezek különösen előnyös módon sztereoizomer vegyületek keverékeit jelentik.

Minden egynél többször előforduló csoport – például az A csoport – esetében az egyes csoportok jelentései függetlenek egymástól.

Az előbbieken és a továbbiakban az R, X, Y, R¹, R² és R³ csoportok vagy paraméterek jelentése az (I) általános képletnél megadott, hacsak kifejezetten másképp nem jelezzük.

Az A jelentése alkilcsoport, amely elágazás nélküli (egyenes) vagy elágazó láncú, és 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos. Az A jelentése előnyösen metil-, továbbá etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, *szek*-butil- vagy *terc*-butilcsoport, továbbá pentil-, 1-, 2- vagy 3-metilbutil, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetilpropil-, 1-etilpropil-, hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metilpentil-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetilbutil-, 1- vagy 2-etilbutil-, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetilpropil-csoport, valamint előnyösen például trifluormetil-csoport. Az A jelentése igen előnyös módon 1–6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, *szek*-butil-, *terc*-butil-, pentil-, hexil-, trifluormetil-, pentafluoretil- vagy 1,1,1-trifluor-
etil-csoport.

A cikloalkilcsoport jelentése előnyösen például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

Az alkilén-csoport jelentése előnyösen metilén-, etilén-, propilén-, butilén-, pentilén- vagy hexilén-csoport, továbbá elágazó láncú alkilén-csoport.

A –COA (acil) csoport jelentése előnyösen acetyl-, propionil-, továbbá butiril-, hexanoil- vagy például benzoilcsoport.

A Ph jelentése fenilcsoport, a Me jelentése metilcsoport, az Et jelentése etilcsoport.

A Hal jelentése előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom, de lehet jódatom is.

Az R¹ jelentése előnyösen hidrogénatom, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport.

Az R² jelentése előnyösen hidrogén-, fluor- vagy klóratom.



Az R^3 jelentése előnyösen SO_2A csoporttal monoszubsztituált fenil- vagy Het csoport.

Az Ar jelentése például szubsztituátlan fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport, továbbá előnyösen például A csoporttal, fluor-, klór-, bróm-, jódatommal, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentiloxi-, hexiloxi-, nitro-, ciano-, formil-, acetil-, propionil-, trifluormetil-, amino-, metilamino-, etilamino-, dimetilamino-, dietilamino-, benziloxi-, szulfonamido-, metilszulfonamido-, etilszulfonamido-, propilszulfonamido-, butilszulfonamido-, dimetilszulfonamido-, fenilszulfonamido-, karboxil-, metoxikarbonil-, etoxikarbonil- vagy aminokarbonilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport.

Az Ar jelentése különösen előnyös módon például fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy mono- vagy diszubsztituált Hal-lal, A, OH vagy metoxicsoporttal.

A Het jelentése például 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2-, 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-, továbbá előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-, 1- vagy 5-tetrazolil-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il-, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-il-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-, 4- vagy 5-izoindolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolil-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinil-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil-, 5- vagy 6-kinoxalinil-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-2H-benzo-1,4-oxazinil-, továbbá előnyösen 1,3-benzodioxol-5-il-, 1,4-benzodioxan-6-il-, 2,1,3-benzotiadiazol-4- vagy -5-il-, vagy 2,1,3-benzoxadiazol-5-il-csoport.



A heterociklusos csoportok szintén lehetnek részlegesen vagy teljesen hidrogénezettek. A Het jelentése tehát szintén lehet például 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4-, vagy -5-furil-, tetrahidro-2- vagy -3-furil-, 1,3-dioxolan-4-il-, tetrahidro-2- vagy -3-tienil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-
 5 vagy -5-pirrolil-, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 1-, 2- vagy 3-pirroli-
 dinil-, tetrahidro-1-, -2- vagy -4-imidazolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-
 pirazolil-, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-
 piridil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-
 piperidinil-, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-, tetrahidro-2-, -3- vagy -4-piranil-, 1,4-
 10 dioxanil-, 1,3-dioxan-2-, -4- vagy -5-il-, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-,
 hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,2,3,4-tet-
 rahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-,
 -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolil-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8- 3,4-dihidro-2*H*-
 benzo-1,4-oxazinil-csoport, továbbá előnyösen 2,3-metiléndioxifenil-, 3,4-meti-
 15 léndioxifenil-, 2,3-etiléndioxifenil-, 3,4-etiléndioxifenil-, 3,4-(difluormetiléndioxi)-
 fenil-, 2,3-dihidrobenzofuran-5- vagy -6-il-, 2,3-(2-oxometiléndioxi)fenil-csoport
 vagy másik lehetőség szerint 3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-6- vagy -7-il-
 csoport, továbbá előnyösen 2,3-dihidrobenzofuranil- vagy 2,3-dihidro-2-oxofu-
 ranil-csoport.

20 A Het jelentése előnyösen 1–2 nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalma-
 zó, monociklusos telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely lehet
 szubsztituátlan, vagy karbonilkötésű oxigénatommal, OH vagy OA csoporttal
 mono- vagy diszubsztituált.

A Het jelentése különösen 1–2 nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalma-
 25 zó, monociklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, amely
 karbonilkötésű oxigénatommal mono- vagy diszubsztituált. A Het jelentése
 különösen előnyös módon például piridil-, 2-oxopiperidin-1-il-, 2-oxopirrolidin-
 1-il-, 2-oxo-1*H*-piridin-1-il-, 3-oxomorfolin-4-il-, 4-oxo-1*H*-piridin-1-il-, 2,6-dioxo-
 piperidin-1-il-, 2-oxopiperazin-1-il-, 2,6-dioxopiperazin-1-il-, 2,5-dioxopirrolidin-



1-il-, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il-, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-il-, 2-kaprolaktam-1-il- (= 2-oxoazepan-1-il-), 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-il- vagy 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-il-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több kiralitáscentrummal rendelkezhetnek és emiatt különböző sztereoizomerek formájában fordulnak elő. Az (I) általános képlet magában foglalja mindezen formákat.

Ennek megfelelően a találmány vonatkozik különösen azokra az (I) általános képletű vegyületekre, amelyekben az említett csoportok közül legalább egy a fent jelzett előnyös jelentések egyikével bír. Néhány előnyös vegyületcsoportot mutatnak be az alábbi (Ia–g) csoportok, melyek az (I) általános képlet szerinti, ahol a részletesebben fel nem tüntetett csoportok jelentése az (I) általános képletnél megadott:

- (Ia): R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport;
- (Ib): R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport és
- 15 Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy halogén-
 atommal monoszubsztituált;
- (Ic): R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy halogén-
 atommal monoszubsztituált,
- 20 R^2 jelentése hidrogénatom;
- (Id): R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy halogén-
 atommal monoszubsztituált,
- R^2 jelentése hidrogénatom,
- 25 R^3 jelentése fenilcsoport, amely SO_2A vagy SO_2NH_2 csoporttal
 monoszubsztituált, vagy Het csoport;
- (Ie): R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy halogén-
 atommal monoszubsztituált,



- R^2 jelentése hidrogénatom,
 R^3 jelentése fenilcsoport, amely SO_2A vagy SO_2NH_2 csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport,
 Het jelentése 1–2 nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó,
 5 monociklusos telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely lehet szubsztituálatlan, vagy karbonilkötésű oxigén-atommal, OH vagy OA csoporttal mono- vagy diszubsztituált;
- (If): R^1 jelentése $(CH_2)_n-Ar$ képletű csoport,
 Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy halogén-
 10 atommal monoszubsztituált,
- R^2 jelentése hidrogénatom,
 R^3 jelentése fenilcsoport, amely SO_2A vagy SO_2NH_2 csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport,
 Het jelentése piridil-, 2-oxopiperidin-1-il-, 2-oxopirrolidin-1-il-, 2-
 15 oxo-1*H*-piridin-1-il-, 3-oxomorfolin-4-il-, 4-oxo-1*H*-piridin-1-il-, 2,6-dioxopiperidin-1-il-, 2-oxopiperazin-1-il-, 2,6-dioxopiperazin-1-il-, 2,5-dioxopirrolidin-1-il-, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il-, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-il-, 2-kaprolaktam-1-il-, 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-il- vagy 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-il-csoport;
- 20 (Ig): Het jelentése 1–2 nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, monociklusos telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely lehet szubsztituálatlan, vagy karbonilkötésű oxigén-atommal, OH vagy OA csoporttal mono- vagy diszubsztituált;
- valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereoizomerjei.
- 25 Ezen felül az (I) általános képletű vegyületeket, valamint az előállításukhoz szükséges kiindulási anyagokat szintén önmagukban ismert, az irodalomban leírt módszerekkel készítjük el [lásd például a következő irodalmi helyen: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Szerves kémiai eljárás), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart], pontosabban olyan reakciókörülmények kö-

zött, amelyek ismertek és az említett reakciók lefolytatására alkalmasak. Azon variációk is felhasználhatók, amelyek önmagukban ismertek, de e leírásban nem kerülnek részletesebben említésre.

Kívánt esetben a kiindulási anyagok *in situ* is előállíthatóak, így azok a
5 reakcióelegyből nem kerülnek elkülönítésre, hanem azonnal továbbalakulnak az (I) általános képletű vegyületekké.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen nyerhetők a (II) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű vegyületekkel való reagáltatásával. A reakciót általában inert oldószerben hajtjuk végre. Az alkalmazott
10 körülményektől függően a reakcióidő néhány perctől 14 napig terjed, és a reakció hőmérséklete körülbelül 0° és 150° közötti, rendszeren 20 és 130°C közötti.

Az alkalmas inert oldószerre példák a víz, a szénhidrogének, úgymint petroléter, benzol, toluol vagy xilol, a klórozott szénhidrogének, úgymint triklóretilén, 1,2-diklórétán, tetraklórmetán, kloroform vagy diklórmetán, az alkoholok,
15 úgymint metanol, etanol, izopropanol, *n*-propanol, *n*-butanol vagy *terc*-butanol, az éterek, úgymint dietiléter, diizopropiléter, tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán, a glikoléterek, úgymint etilén-glikol-monometil- vagy monoetiléter vagy etilén-glikol-dimetiléter (diglim), a ketonok, úgymint aceton vagy butanon, az amidok,
20 úgymint acetamid, dimetilacetamid vagy dimetilformamid (DMF), a nitrilek, úgymint acetonitril, a szulfoxidok, úgymint dimetilszulfoxid (DMSO), a szén-diszulfid, a karbonsavak, úgymint hangyasav vagy ecetsav, a nitrovegyületek, úgymint nitrometán vagy nitrobenzol, az észterek, úgymint etil-acetát, vagy az említett oldószerkelegyei.

25 A (II) és a (III) általános képletű kiindulási vegyületek általában ismertek. Ha viszont új vegyületek, akkor önmagukban ismert módszerekkel előállíthatóak. Az észterek elszappanosíthatóak például ecetsavval, vagy NaOH vagy KOH vízzel, víz-THF eleggyel vagy víz-dioxán eleggyel készült oldatával 0 és 100°C közötti hőmérsékleten.



Továbbá, a szabad aminocsoportok a szokásos módon acilezhetőek savkloriddal vagy savanhidriddel, vagy alkilezhetőek szubsztituálatlan vagy szubsztituált savhalogeniddel, vagy reagáltathatóak $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ -tel, előnyösen egy inert oldószerben, úgymint diklórmétánban vagy THF-ben és/vagy egy bázis, úgymint trietilamin vagy piridin jelenlétében -60 és $+30^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű bázikus vegyület savval átalakítható a neki megfelelő savaddíciós sóvá, például a bázis és a sav ekvivalens mennyiségének egy inert oldószerben, úgymint etanolban való reagáltatásával, majd az azt követő bepárlással. Ilyen reakció végrehajtásához alkalmas bázisok különösen azok, amelyek fiziológiailag elfogadható sók eredményeznek. Így szervetlen savak, például kénsav, salétromsav, hidrohalogénsavak, úgymint sósav vagy hidrogén-bromid, foszforsavak, úgymint ortofoszforsav vagy szulfámsav, valamint szerves savak, különösen az alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egyértékű vagy többértékű karbonsavak, szulfonsavak vagy kénsavak, például hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietilecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzolszulfonsav, *p*-toluolszulfonsav, naftalinmono- és diszulfonsavak és laurilkénsav alkalmazása lehetséges. A fiziológiailag nem elfogadható savakkal képezett sók, például a pikrátok alkalmazása az (I) általános képletű vegyületek izolálásánál és/vagy tisztításánál jöhet szóba.

Másrészt az (I) általános képletű vegyületek átalakíthatóak a megfelelő fémsókká, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfémsókká, vagy a megfelelő ammóniumsókká bázisokkal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal. Szintén lehetséges fiziológiailag elfogadható szerves bázisok, mint például etanolamin alkalmazása.



A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek esetleg lehetnek molekulaszervezetüknél fogva királisak és különböző enantiomer formákban fordulhatnak elő. Emiatt létezhetnek racém vagy optikailag aktív formában.

5 Mivel a találmány szerinti racémátok vagy sztereoizomerek farmakológiai hatása eltérő lehet, ezért kívánatos lehet az enantiomerek alkalmazása. Ilyen esetekben a végtermék vagy akár a köztitermék is enantiomer vegyületekre elválasztható a szakember számára ismert vagy éppen a kémiai szintézisben ilyenként alkalmazott kémiai vagy fizikai műveletek révén.

10 Racém aminok esetében a diasztereomerek a keverékből optikailag aktív rezolválószerrel való reagáltatással keletkeznek. Az alkalmas rezolválószerekre példák az optikailag aktív savak, úgymint a borkősav, diacetilborkősav, dibenzoilborkősav, mandulasav, almasav, tejsav, alkalmas N-védett aminosavak, például N-benzoilprolin vagy N-benzolszulfonilprolin, vagy a különböző optikailag aktív kámforszulfonsavak R- és S-formái. Szintén előnyös az opti-

15 kailag aktív rezolválószerek, például dinitrobenzoilfenilglicin, cellulóztriacetát vagy egyéb szénhidrátszármazékok, vagy szilikagélre rögzített és királis származékká alakított metakrilátpolimerek segítségével végzett kromatográfiás enantiomer-rezolválás. Az e célra alkalmas eluensekre példák a vizes vagy alkoholos oldószerkelegyek, mint például a hexán-izopropanol-acetonitril elegy,

20 ami például 82:15:3 arányban készült.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak felhasználására gyógyszerkészítmények főleg nem-kémiai módszerekkel történő előállítására. Ekkor legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félszilárd segédanyaggal vagy adju-

25 vánszal, és kívánt esetben kombinációban egy vagy több további hatóanyaggal alkalmas gyógyszerformává átalakíthatóak.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy azok gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei közül legalább egyet, vagy ezek bármilyen arányú keverékét,



valamint adott esetben segédanyagot és/vagy adjuvánst tartalmazó gyógyszerekre.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy azok fiziológiailag elfogadható sói közül legalább egyet tartalmazó
5 gyógyszerkészítményekre.

Ezek a készítmények alkalmazhatóak gyógyszerként az ember- vagy állatgyógyászatban. Az alkalmas vivőanyagokra példák azok a szerves és szervetlen anyagok, amelyek az enterális (a bélcsatornán át történő), például orális, a parenterális (a bélcsatornát megkerülő) vagy a lokális (a szisztémás
10 vérkeringésbe nem jutó) beadásra alkalmasak, és nem lépnek reakcióba a bemutatott új vegyületekkel, például a víz, növényi olajok, benzilalkoholok, alkilénlikolok, polietilénlikolok, glicerín-triacetát, zselatin, szénhidrátok, úgy-
mint laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum vagy vazelin. Az orális beadásra különösen alkalmasak például a tabletták, pilula, bevont tab-
15 letta, kapszula, por, granulátum, szirup, gyümölcslé vagy cseppek, a rektális (végbélen át történő) beadásra alkalmas a végbélkúp, a parenterális beadásra alkalmasak az oldatok, előnyösen az olajos vagy vizes oldat, továbbá a szuszpenzió, emulzió vagy az implantátumok, lokális kezelésre alkalmasak pedig a kenőcs, krém vagy por, vagy az orrspray is. A bemutatott új vegyületek liofilez-
20 hetők is és az így kapott liofilizátumok például injekciós készítmények előállítására használhatók. Az említett készítmények lehetnek sterilizettek és/vagy adjuvánsokat, úgymint kenőanyagokat, konzerválószerkeket, stabilizátorokat és/vagy nedvesítőszerkeket, emulgeálószerkeket, az ozmózisnyomás módosítására használatos sókat, pufferanyagokat, színezékeket, aromaanyagokat
25 és/vagy számos további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek és azok fiziológiailag elfogadható sói alkalmazhatóak tromboembóliás betegségek, úgymint trombózis, myocardialis infarktus, arteriosclerosis, gyulladás, agyvérzés, angina pectoris, érplasztikát



követően fellépő restenosis, claudicatio intermittens, daganatok, daganatos betegségek és/vagy tumormetasztázisok leküzdésére.

Általában véve a találmány szerinti vegyületek előnyösen adagolási egységenként körülbelül 1 és 500 mg közötti, különösen 5 és 100 mg közötti dózisban kerülnek beadásra. A napi adag előnyösen körülbelül 0,02 és 10 mg/testtömeg-kg közé esik. Az egyes betegek számára előírt konkrét dózis viszont nagyszámú tényezőtől függ, például az alkalmazott vegyület hatékonyságától, a beteg életkorától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, étrendjétől, a beadás idejétől és módjától, a kiválasztás sebességétől, a gyógyszerkombinációtól (egyidejűleg szedett más gyógyszerektől) és a kezelni kívánt adott betegség súlyosságától. Előnyös az orális adagolás.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy azok gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei közül legalább egyet, beleértve ezek bármilyen arányú keverékeit, valamint legalább egy további gyógyszerhatóanyagot tartalmazó gyógyszerekre.

A találmány vonatkozik továbbá olyan készletekre (kitekrekre), amelyek tartalmazzák a következőket külön csomagban:

- (a) egy hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyület és/vagy annak gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, vagy ezek bármilyen arányú keverékei, és
- (b) egy hatásos mennyiségű további gyógyszerhatóanyag.

A készlet alkalmas tárolótartályt, úgymint dobozokat, egyedi palackokat, tasakokat vagy ampullákat tartalmaz. A készlet állhat például külön ampullákból, amelyek hatásos mennyiségét tartalmazzák egy (I) általános képletű vegyületnek és/vagy annak gyógyászati felhasználásra alkalmas származékainak, szolvátjainak és sztereoizomerjeinek, beleértve ezek bármilyen arányú keverékeit, valamint egy további gyógyszerhatóanyagnak oldott vagy liofilezett formában.



A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak felhasználására trombózis, myocardialis infarktus, arteriosclerosis, gyulladás, agyvérzés, angina pectoris, érplasztikát követően fellépő restenosis, claudicatio intermittens, daganatok, daganatos betegségek és/vagy tumormetasztázisok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, kombinációban legalább egy további gyógyszerhatóanyaggal.

Az előbbieken és a továbbiakban minden hőmérsékleti értéket °C-ban adunk meg. A következő példákban a „szokásos feldolgozás” kifejezés jelenti szükség esetén víz hozzáadását, szükség esetén a pH 2 és 10 közé való beállítását, valamint azt, hogy a végtermék összetételétől függően az elegyet etil-acetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, és a terméket sziliagél-kromatográfiával és/vagy átkristályosítással tisztítjuk. Az R_f-értékek szilikagél-re vonatkoznak; eluens: etilacetát-metanol = 9:1 elegy.

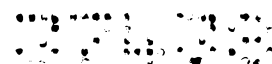
Tömegspektrometria (MS): EI (elektronütköztetés-ionizáció) M⁺
 FAB (gyors atomütköztetés-ionizáció) (M+H)⁺
 ESI (elektronpermet-ionizáció) (M+H)⁺ (ha más kikötés nem szerepel)

Példák

Az alábbi 1. táblázatban az (I) általános képletre hivatkozunk.

1. táblázat

Példa-szám	R	R ¹	X	Y	Z	R ³	Op. [°C]
1.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-oxopiperidin-1-il-	165–170
2.	4-Cl	4-Cl-Ph	-	-	CH	2-oxopiperidin-1-il-	170–175



Példa-szám	R	R ¹	X	Y	Z	R ³	Op. [°C]
3.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-metilszulfonilfenil-	>250
4.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2,6-dioxopiperazin-1-il-	
5.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-oxopiperazin-1-il-	
6.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-oxo-1 <i>H</i> -piridin-1-il-	
7.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-il-	
8.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-metoxi-6-oxopiperazin-1-il-	
9.	4-CN	Ph	-	-	CH	2-oxopiperazin-1-il-	
10.	4-CN	Ph	-	-	CH	2-oxopiperidin-1-il-	
11.	4-CN	Ph	-	-	CH	3-oxomorfolin-1-il-	
12.	4-Cl	Ph	-	-	CH	3-oxomorfolin-4-il-	
13.	4-Cl	Ph	CH ₂	-	CH	2-oxo-1 <i>H</i> -piridin-1-il-	
14.	4-Cl	Ph	CH ₂	-	CH	2-oxopiperidin-1-il-	
15.	4-Cl	Ph	CH ₂	„1”	N	H	
16.	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-oxoazepan-1-il-	

Ph = fenilcsoport; R² = H;

„1” = (a) képletű csoport

1. példa

5 Az 1. számú vegyület előállítása

N-(4-Klórphenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin

1.1 Nitrogénatmoszférában 9,83 g fenilhidrazin 100 ml THF-nal készült oldatához adjuk 15,35 g 4-klórphenil-izocianát 50 ml THF-nal készült oldatát, és a reakcióelegyet 2 órán át refluxáltatjuk. A reakció szokásos

feldolgozásával 25,1 g N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-fenilhidrazint („AA”) kapunk; EI 277, op. 187–189.

5 1.2 Nitrogénatmoszférában 50 mg 1-(4-aminofenil)piperidin-2-on [amelyet 1-(4-nitrofenil)piperidin-2-onból Raney-nikkel katalizátorral végzett hidrogénezéssel kaptunk] 5 ml THF-nal készült oldatához adunk 0,032 ml triklórmethyl-klórformiátot, és a reakcióelegyet ezt követően 1,5 órán át refluxáltatjuk; így 1-(4-izocianátófenil)piperidin-2-ont („AB”) kapunk.

10 1.3 Az „AB”-t tartalmazó oldathoz 78,4 mg „AA”-t adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át refluxáltatjuk, majd a szokásos módon feldolgozzuk; így 105 mg N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazint kapunk; EI 478, op. 165–170° (bomlik).

15 Az 1. táblázatban található vegyületeket a fentiekkel analóg módon állítjuk elő.

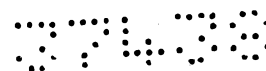
Farmakológiai adatok

Receptoraffinitás

20 2. táblázat

Példa-szám	Op. [°C]	FXa-IC ₅₀ [nM/l]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [nM/l]
1.	165–170	180,0	91,0
2.	170–175	670,0	340,0
3.	>250	390,0	190,0

Az alábbi példák gyógyszerkészítményekre vonatkoznak:

**A példa:** Injekciós fiola

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogénfoszfát 3 l kétszer desztillált vízzel készült oldatának pH-ját 2N sósavval 6,5-re beállítjuk, sterilre szűrjük, injekciós fiolákba letöltjük, steril körülmények között liofilezzük és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes injekciós fiola 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa: Végbélkúp

20 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj keverékét összeolvasztjuk, öntőformába kiöntjük és hagyjuk kihűlni. Minden egyes kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: Oldat

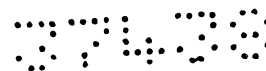
1 g (I) általános képletű hatóanyagból, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -ból, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ -ból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer desztillált vízzel oldatot készítünk. A pH-t 6,8-re beállítjuk, az oldatot 1 l-re kiegészítjük és sugárkezeléssel sterilezzük. Ez az oldat szemcsepp formájában alkalmazható.

D példa: Kenőcs

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot aszeptikus körülmények között összekeverünk 99,5 g vazelinrel.

E példa: Tabletta

1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 mg magnézium-sztearát keverékét a hagyományos módon tablettává préseljük úgy, hogy minden egyes tablettát 10 mg hatóanyagot tartalmazzon.

**F példa:** Bevont tabletta

Az E példához hasonló módon tablettákat préselünk, amelyeken ezt követően a hagyományos módon szacharózzal, kukoricakeményítővel, talkummal, tragantmézgával és festékkel bevontat hozunk létre.

5

G példa: Kapszula

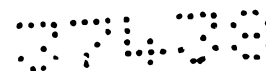
2 kg (I) képletű hatóanyagot a hagyományos módon kemény zselatin-kapszulába töltünk úgy, hogy minden egyes kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

10

H példa: Ampulla

1 kg (I) képletű hatóanyag 60 l kétszer desztillált vízzel készült oldatát sterilre szűrjük, ampullákba letöltjük, steril körülmények között liofilezzük és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes ampulla 10 mg hatóanyagot

15 tartalmaz.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében
 - R jelentése hidrogénatom, Hal vagy CN;
- 5 R¹ jelentése hidrogénatom, A vagy (CH₂)_n-Ar képletű csoport;
 - R² jelentése hidrogénatom vagy Hal;
 - R³ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy SO₂A, SO₂NHA vagy SO₂NH₂ csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport;
- X jelentése (CH₂)_n képletű csoport;
- 10 Y hiányzik vagy jelentése piperidin-1,4-diil-csoport;
 - Z jelentése CH csoport vagy nitrogénatom;
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy Hal-lal, fenil-, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO₂A, NASO₂A, CHO, COA,
 - 15 SO₂NH₂, SO₂NHA vagy SO₂NA₂ csoporttal mono- vagy diszubsztituált;
- Het jelentése monociklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, amely 1–4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely lehet szubsztituálatlan, vagy karbonilkötésű oxigénatommal, Hal-lal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
 - 20 CONHA, CONA₂, NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO₂A, NASO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂NHA vagy SO₂NA₂ csoporttal mono- vagy diszubsztituált;
- A jelentése elágazás nélküli vagy elágazó, 1–6 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy kettő –CH₂– csoportot oxigén- vagy kénatom(ok)
 - 25 és/vagy –CH=CH– csoport(ok) helyettesíthet(nek), és/vagy továbbá 1–7 hidrogénatomot fluoratom(ok) helyettesíthet(nek);
- Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
- n értéke 0,1 vagy 2,



valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- 5 R^2 jelentése hidrogénatom,
- valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- 10 R^1 jelentése $(CH_2)_n-Ar$ képletű csoport,
- valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomereji, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- 15 R^1 jelentése $(CH_2)_n-Ar$ képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy halogénatommal monoszubsztituált,
- valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.
- 20
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- R^1 jelentése $(CH_2)_n-Ar$ képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy halogénatommal monoszubsztituált,
- 25 R^2 jelentése hidrogénatom,
- valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében



R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport,

Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy halogénatommal monoszubsztituált,

R^2 jelentése hidrogénatom,

5 R^3 jelentése fenilcsoport, amely SO_2A vagy SO_2NH_2 csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport,

valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

10 7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport,

Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy halogénatommal monoszubsztituált,

R^2 jelentése hidrogénatom,

15 R^3 jelentése fenilcsoport, amely SO_2A vagy SO_2NH_2 csoporttal monoszubsztituált, vagy Het csoport,

Het jelentése 1–2 nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, monociklusos telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely lehet szubsztituálatlan, vagy karbonilkötésű oxigénatommal, OH vagy OA csoporttal
20 mono- vagy diszubsztituált,

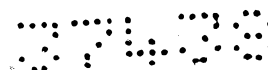
valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

25 R^1 jelentése $(CH_2)_n$ -Ar képletű csoport,

Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy halogénatommal monoszubsztituált,

R^2 jelentése hidrogénatom,



R^3 jelentése fenilcsoport, amely SO_2A vagy SO_2NH_2 csoporttal mono-szubsztituált, vagy Het csoport,

Het jelentése piridil-, 2-oxopiperidin-1-il-, 2-oxopirrolidin-1-il-, 2-oxo-1*H*-piridin-1-il-, 3-oxomorfolin-4-il-, 4-oxo-1*H*-piridin-1-il-, 2,6-dioxopiperidin-1-il-, 2-oxopiperazin-1-il-, 2,6-dioxopiperazin-1-il-, 2,5-dioxopirrolidin-1-il-, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il-, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-il-, 2-kaprolaktam-1-il-, 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-il- vagy 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-il-csoport, valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

10

9. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében Het jelentése 1–2 nitrogén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, monociklusos telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amely lehet szubsztituálatlan, vagy karbonilkötésű oxigénatommal, OH vagy OA csoporttal mono- vagy diszubsztituált,

15

valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

20

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az alábbi csoportból kerülnek kiválasztásra:

N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,

N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidil)fenilaminokarbonil]-N'-4-klórfenilhidrazin,

25

N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-metilszulfonilfenil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,

N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2,6-dioxo-1-piperazinil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,

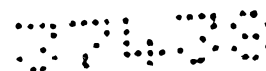


- N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperazinil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1*H*-piridin-1-il)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- 5 N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-hidroxi-6-oxo-1-piperazinil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-metoxi-6-oxo-1-piperazinil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- N-(4-cianofenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperazinil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- 10 N-(4-cianofenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidil)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- N-(4-cianofenilaminokarbonil)-N'-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- 15 N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1*H*-piridin-1-il)fenilmetilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidil)fenilmetilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,
- 20 N-(4-klórfenilaminokarbonil)-N'-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-ilaminokarbonil]-N'-fenilhidrazin,

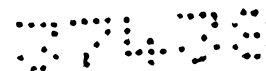
valamint ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, beleértve azok bármilyen arányú keverékeit is.

25

11. Eljárás az 1–9. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és azok fiziológiailag elfogadható sóinak és szolvátjainak előállítására, azzal jellemezve, hogy



- egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletében R és R¹ jelentése az 1. igénypontban megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel – amely képletében R², R³, X, Y és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – reagáltatunk, és/vagy a bázis vagy sav formájú (I) általános képletű vegyületet
- 5 sójává átalakítjuk.
- 12.** Az 1–10. igénypontok közül egy több szerinti (I) általános képletű vegyületek, mint az Xa véralvadási faktor inhibitorai.
- 10 **13.** Az 1–10. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek, mint a VIIa véralvadási faktor inhibitorai.
- 14.** Gyógyszerek, amelyek az 1–10. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek gyógyászati felhasználásra
- 15 alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei közül legalább egyet, vagy azok bármilyen arányú keverékét, valamint adott esetben segédanyagot és/vagy adjuvánst tartalmaznak.
- 15.** Gyógyszerek, amelyek az 1–10. igénypontok közül egy vagy több szerinti
- 20 (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei közül legalább egyet, vagy azok bármilyen arányú keverékét, valamint legalább egy további gyógyszerhatóanyagot tartalmaznak.
- 25 **16.** Az 1–10. igénypontok közül egy vagy több szerinti vegyületek és/vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak és szolvátjainak alkalmazása trombózis, myocardialis infarktusz, arteriosclerosis, gyulladás, agyvérzés, angina pectoris, érplasztikát követően fellépő restenosis, claudicatio intermittens, daganatok,



daganatos betegségek és/vagy tumormetasztázisok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

17. Készlet (kit), amely tartalmazza a következőket külön csomagokban:

- 5 (a) egy hatásos mennyiségű, az 1–10. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy annak gyógyászati felhasználásra alkalmas származékai, szolvátjai és sztereoizomerjei, vagy ezek bármilyen arányú keverékei, és
- (b) egy hatásos mennyiségű további gyógyszerhatóanyag.

10

18. Az 1–10. igénypontok közül egy vagy több szerinti vegyületek és/vagy ezek gyógyászati felhasználásra alkalmas származékainak, szolvátjainak és sztereoizomerjeinek, vagy azok bármilyen arányú keverékeinek alkalmazása trombózis, myocardialis infarktus, arteriosclerosis, gyulladás, agyvérzés, angina pectoris, érplasztikát követően fellépő restenosis, claudicatio intermittens,

15 daganatok, daganatos betegségek és/vagy tumormetasztázisok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, kombinációban legalább egy további gyógyszerhatóanyaggal.

20

A meghatalmazott:


DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

1 példány

2003. 11. 12.

JK

