



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **328546**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

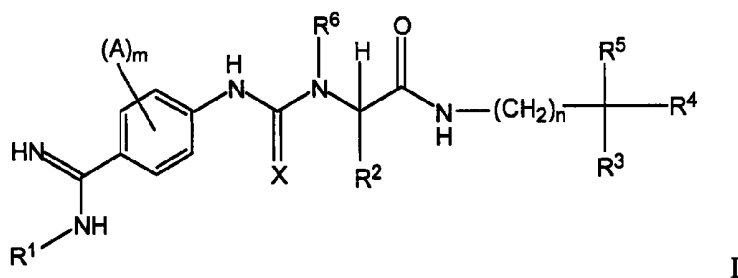
C07C 275/42 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 273/02 (2006.01)
C07C 275/40 (2006.01)
C07D 319/16 (2006.01)
C07C 275/64 (2006.01)
C07C 303/40 (2006.01)
C07C 311/05 (2006.01)
C07C 311/18 (2006.01)
C07C 315/04 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)
C07D 211/78 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 265/38 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 319/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20025810	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.05.26 PCT/EP01/06029
(22)	Inng.dag	2002.12.03	(85)	Videreføringsdag	2002.12.03
(24)	Løpedag	2001.05.26	(30)	Prioritet	2000.06.06, EP, 00112116
(41)	Alm.tilgj	2002.12.03			
(45)	Meddelt	2010.03.15			
(73)	Innehaver	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, DE-65926 FRANKFURT AM MAIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Otmar Klingler, Leipziger Ring 363, DE-63110 RODGAU, Tyskland Hans Matter, Feldberggring 37, DE-63505 LANGENSELBOLD, Tyskland Manfred Schudok, Eberlestrasse 28, D-65817 Eppstein, DE-, Tyskland Hans-Peter Nestler, Sendelbacher Weg 46, D-65779 Kelkheim, DE-, Tyskland Herman Schreuder, Jahnstrasse 22, D-65179 Hofheim-Lorsbach, DE-, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vik, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Faktor VIIa-inhibitoriske (tio)ureaderivater, deres fremstilling og farmasøytiske preparater omfattende slike.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Forbindelser med formel (I), der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 A, X, m og n har betydningene antydnet i kravene. Forbindelsene med formel (I) er verdifulle farmakologisk aktive forbindelser. De har en sterk antitrombotisk effekt og er for eksempel egnede for terapi og profylakse av tromboemboliske sykdommer og restenoser. De er reversible inhibitorer av blodkoagulasjonsenzymfaktoren VIIa og kan generelt anvendes ved tilstander der en uønsket aktivitet av faktor VIIa er tilstede, eller for helbredelse eller forebygging, der en inhibisjon av faktor VIIa er tilsiktet. Oppfinnelsen angår videre fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formel (I), deres anvendelse, i særdeleshet som aktive ingredienser i farmasøytiske midler, og farmasøytiske preparater omfattende disse.

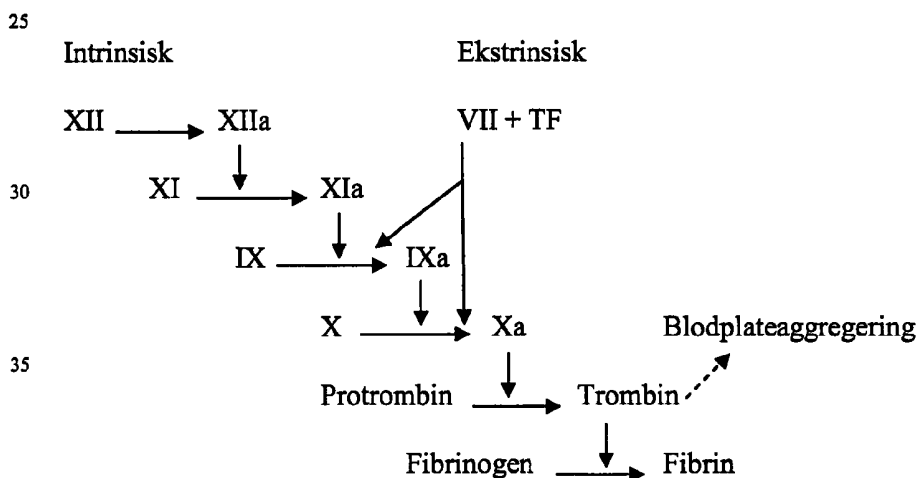
Foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel I



- 5 der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, X, m og n har betydningene antydnet nedenfor. Forbindelsene med formel I er verdifulle farmakologisk aktive forbindelser. De har en sterk antitrombotisk effekt og er for eksempel egnede for terapi og profylakse av tromboemboliske sykdommer og restenoser. De er reversible inhibitorer av blodkoagulasjonsenzymfaktoren VIIa og kan generelt anvendes ved tilstander der en
- 10 uønsket aktivitet av faktor VIIa er tilstede, eller for helbredelse eller forebygging, der en inhibisjon av faktor VIIa er tilsiktet. Oppfinnelsen angår videre fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formel I, deres anvendelse, i særdeleshet som aktive ingredienser i farmasøytiske midler og farmasøytiske preparater omfattende disse.
- 15 Evnen til å danne blodkoagel er vital for overlevelse. Dannelse av en blodkoagel eller en trombe er normalt resultatet av vevsskader som initierer koagulasjonskaskaden og har den effekt at blodstrømmen reduseres eller forhindres ved sårheling. Andre faktorer som ikke er direkte forbundet med vevsskade som aterosklerose og inflammasjon kan også initiere koagulasjonskaskaden. Vanligvis eksisterer en forbindelse mellom
- 20 inflammasjon og koagulasjonskaskaden. Inflammasjonsmediatorer regulerer koagulasjonskaskaden og koagulasjonskomponentene påvirker produksjonen og aktiviteten av inflammatoriske mediatorer. Ved visse sykdomstilstander når imidlertid dannelsen av blodkoagler i sirkulasjonssystemet et uønsket omfang og er i seg selv årsak til morbiditet som potensielt fører til patologiske følger. Ikke desto mindre er det
- 25 uønskelig ved slike sykdomstilstander å inhibere blodkoagulasjonssystemet fullstendig fordi livstruende blødninger kan oppstå. Ved behandling av slike tilstander er en velbalansert inngripen i blodkoagulasjonssystemet nødvendig, og det er fortsatt et behov for substanser som utøver en egnet farmakologisk aktivitet for å oppnå et slikt resultat.
- 30 Blodkoagulering er en kompleks prosess som involverer en progressivt forsterkende serie av enzymaktiveringsreaksjoner der plasmazymogener aktiveres i rekkefølge ved begrenset proteolyse. Mekanisk er blodkoagulasjonskaskaden blitt inndelt i intrinsisk og

ekstrinsisk reaksjonsvei, som konvergerer ved aktivering av faktor X; den påfølgende dannelse av trombin fortsetter gjennom en felles reaksjonsvei (se skjema 1).

Eksisterende bevis antyder at den intrinsiske reaksjonsvei spiller en viktig rolle ved opprettholdelse og vekst av fibrindannelse, mens den ekstrinsiske reaksjonsvei er kritisk ved initieringsfasen av blodkoagulasjon. (H. Cole, Aust. J. Med. Sci. 16 (1995) 87; G. J. Broze, Blood Coagulation and Fibrinolysis 6, Suppl. 1 (1995) S7). Det er vanligvis akseptert at blodkoagulasjonen initieres fysisk ved dannelse av et faktor VIIa/vevsfaktor (TF)-kompleks. Når dette er dannet initierer dette komplekset raskt koagulasjon ved aktiveringsfaktorene IX og X. Den nylig dannede aktiverte faktor X, dvs. faktor Xa, danner deretter et en-til-en kompleks med faktor Va og fosfolipider for å danne et protrombinasekompleks, som er ansvarlig for å konvertere løselig fibrinogen til uløselig fibrin via aktivering av trombin fra sin forløper protrombin. Ettersom tiden går undertrykkes aktiviteten av faktor VIIa/vevsfaktorkomplekset (ekstrinsisk reaksjonsvei) ved et Kunitz-type proteaseinhibitorprotein, TFPI, som, når det komplekseres med faktor Xa, direkte kan inhibere den proteolytiske aktivitet til faktor VIIa/vevsfaktor. For opprettholdelse av koagulasjonsprosessen i nærvær av et inhibert ekstrinsisk system produseres ytterligere faktor Xa via den trombinmedierte aktivitet av den intrinsiske inhibisjonsvei. Følgelig spiller trombin en dobbel, autokatalytisk rolle ved å mediere sin egen produksjon og konvertering av fibrinogen til fibrin. Den autokatalytiske egenskap for trombindannelse er en viktig beskyttelse mot ukontrollert blødning, og den sikrer fortsatt blodkoagulasjon til den er fullstendig med en gang terskelverdien av protrombinase er tilstede. Følgelig er det mest ønskelig å utvikle midler som inhiberer koagulasjon uten direkte å inhibere trombin, men ved å inhibere andre trinn i koagulasjonskaskaden som faktor VIIa-aktiviteten.



Skjema 1: Blodkoagulasjonskaskade

Ved mange kliniske applikasjoner er det et stort behov for forebyggelse av intravaskulære blodkoagler, eller for noe antikoagulasjonsbehandling. For eksempel utvikler nesten 50% av pasientene som har gjennomgått en utskifting av hofte, dyp venetrombose (DVT). Heparin og derivater av dette som for tiden er tilgjengelige som medikamenter er ikke tilfredsstillende ved mange spesielle kliniske applikasjoner. De terapier som for tiden er godkjente inkluderer fastdose lavmolekylvektsheparin (LMWH) og variabel doseheparin. Selv med disse medikamentregimer utvikler 10% til 20% prosent av pasientene DVT, og 5% til 10% utvikler blødningskomplikasjoner.

En annen klinisk situasjon der bedre antikoagulanter er nødvendig, angår individer som gjennomgår transluminal koronarangioplastikk og individer med risiko for myokardinfarkt og som lider av økende angina. Den nåværende vanlig aksepterte behandlingsform, som består av administrering av heparin og aspirin, er forbundet med en 6% til 8% plutselig karlukningsgrad i løpet av 24 timer etter prosedyren. Graden av blødningskomplikasjoner som krever transfusjonsterapi forårsaket av bruk av heparin, er også omtrent 7%. Selv om forsinket lukning er betydelig, er administrering av heparin etter avslutning av prosedyren av liten verdi og kan være skadelig.

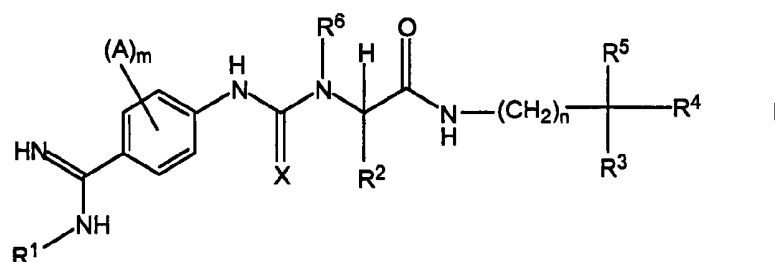
De bredt anvendte blodkoagulasjonsinhibitorer som heparin og beslektede sulfatholdige polysakkarider som LMWH og heparinsulfat, utøver sine antikoagulasjonseffekter ved å fremme binding av en naturlig regulator av koagulasjonsprosessen, antitrombin III, til trombin og faktor Xa. Den inhibitoriske aktivitet til heparin er hovedsakelig rettet mot trombin som inaktiveres ca. 100 ganger raskere enn faktor Xa. Hirudin og hirulog er to ytterligere trombinspesifikke antikoagulanter, for tiden under klinisk utprøving. Disse antikoagulanter som inhiberer trombin er imidlertid også forbundet med blødningskomplikasjoner. Prekliniske studier av bavianer og hunder har vist at målsøkte enzymer involvert i tidlige stadier av koagulasjonskaskaden, slik som faktor Xa eller faktor VIIa, forebygger koageldannelse uten frembringelse av bivirkningene ved blødning observert ved direkte trombininhibitorer (L. A. Harker et al., *Thromb. Haemostas.* 74 (1995) 464).

Spesifikk inhibisjon av det katalytiske kompleks faktor VIIa/vevsfaktor ved anvendelse av monoklonale antistoffer (jfr. WO-A-92/06711) eller et protein som klormetylketon inaktivert faktor VIIa (jfr. WO-A-96/12800 eller WO-A-97/46751) er svært effektive midler for kontroll av trombedannelse forårsaket av akutt arterieskade eller trombotiske komplikasjoner forbundet med bakteriell septicemia. Det finnes også eksperimentelle bevis som antyder at inhibisjon av faktor VIIa/vevsfaktor-aktiviteten inhiberer

restenoser etter ballong-angioplastikk (L. A. Harker et al., Haemostasis 26 (1996) S1:76). Blødningsstudier er utført på bavianer og antyder at inhibisjon av faktor VIIa/vevsfaktorkomplekset har det videste sikkerhetsvindu med hensyn til terapeutisk effektivitet og blødningsrisiko av alle antikoagulantmetoder som er testet, inkludert
 5 trombin-, blodplate- og faktor Xa-inhibisjon (L. A. Harker et al., Thromb. Haemostas. 74 (1995) 464).

En spesifikk inhibitor av faktor VIIa som har en fordelaktig egenskapsprofil, ville ha betydelig praktisk verdi ved utøvelsen av medisin. I særdeleshet ville en faktor VIIa-
 10 inhibitor være effektiv under omstendigheter der valg av nåværende medikamenter, som heparin og beslektede sulfatholdige polysakkarider, er ineffektive eller bare marginalt effektive. Visse inhibitorer av faktor VIIa er allerede beskrevet. EP-A-987274 beskriver for eksempel forbindelser inneholdende en tripeptidenhet som inhiberer faktor VIIa. Imidlertid er egenskapsprofilen til disse forbindelser fortsatt ikke ideell, og det er et
 15 behov for flere lavmolekylvektsfaktor VIIa-spesifikke blodkoagulasjonsinhibitorer som er effektive og som ikke forårsaker uønskede bivirkninger. Foreliggende oppfinnelse tilfredsstiller dette behov ved å frembringe nye faktor VIIa-aktivitetsinhiberende ureaderivater og tioureaderivater med formel I. Andre (tio) ureaderivater er også beskrevet, for eksempel i US-A-5314902 (tilsvarende WO-A-94/17041) og US-A-
 20 5703050 (tilsvarende WO-A-94/22907), imidlertid er de beskrevne forbindelser antagonister av integrinreseptorer som fibrinogenreseptoren GPIIb/IIIa.

Følgelig er et aspekt ved foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I,



der m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

n er 0, 1, 2 eller 3;

5 A er halogen;

X er oksygen;

R¹ er valgt blant hydrogen, og fenyloksykarbonyl-, der fenylgruppen er usubstituert
 eller substituert med en eller flere identiske eller ulike substituenten valgt blant (C₁-C₁₂)-
 10 alkoksy;

R² er valgt blant hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl, fenyl, fenyl-(C₁-C₄)-alkyl-, R²⁰-(C₁-C₁₂)-
 alkyl-, der R²⁰ er valgt blant hydroksykarbonyl-, aminokarbonyl- eller (C₁-C₁₂)-
 alkoksykarbonyl;

15 R³ er valgt blant hydrogen eller cyano;

R⁴ er valgt blant fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, fluorenyl, indanyl, piperidinyll,
 benzodioksanyll, pyridyll, dihydrobenzodioksinyll eller dihydrobenzoksazinyll, hvor
 20 samtlige av disse grupper er usubstituerte eller substituerte med en eller flere identiske
 eller ulike R¹⁰ substituenten;

R⁵ er valgt blant hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl eller fenyl, eller

25 R⁴ og R⁵ danner sammen med karbonatomet som de er bundet til en indan-,
 tetrahydronaftalen- eller fluorenring, der den resulterende R⁴(R⁵)C-gruppen er
 usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller forskjellige R¹⁰-
 substituenten;

30 R⁶ er valgt blant hydrogen, hydroksy eller fenyl-(C₁-C₄)-alkoksy;

R¹⁰ er valgt blant (C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-alkoksy, fenyl-(C₁-C₄)-alkoksy-, fenoksy-,
 hydroksykarbonyl-(C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₈)-alkoksykarbonyl-(C₁-C₄)-alkoksy, Het,
 trifluormetyl, halogen, okso, hydroksy, amino, (C₁-C₁₂)-alkylkarbonylamino-,
 35 aminokarbonylamino-, fenylkarbonylamino-, Het-karbonylamino-, amino-C₁-C₄)-
 alkylkarbonylamino-, fenylaminokarbonyl, (C₁-C₈)-alkoksykarbonyl-, cyano, nitro,
 amidin, (C₁-C₈)-alkylamino-, di-((C₁-C₈)-alkyl)amino-, (C₁-C₈)-alkylsulfonyl-,

Eksempler på sykliske alkylgrupper er sykloalkylgrupper inneholdende 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 ringkarbonatomer som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl eller syklooktyl som også kan være substituert og/eller umettet. Umettete sykliske alkylgrupper og umettete sykloalkylgrupper som for eksempel syklopentyl eller

5 sykloheksenyl kan være bundet via et hvilket som helst karbonatom. Betegnelsen alkyl slik det anvendes her i dokumentet omfatter også sykloalkylsubstituerte alkylgrupper som syklopropylmetyl-, syklobutylmetyl-, syklopentylmetyl-, sykloheksylmetyl-, sykloheptylmetyl-, 1-syklopropyletyl-, 1-syklobutyletyl-, 1-syklopentyletyl-, 1-sykloheksyletyl-, 2-syklopropyletyl-, 2-syklobutyletyl-, 2-syklopentyletyl-,

10 2-sykloheksyletyl-, 3-syklopropylpropyl-, 3-syklobutylpropyl-, 3-syklopentylpropyl- etc., der sykloalkylsubgruppen så vel som den asykliske subgruppen kan være umettet og/eller substituert.

Selvfølgelig må en syklisk alkylgruppe inneholde minst tre karbonatomer, og en umettet

15 alkylgruppe må inneholde minst to karbonatomer. Følgelig skal en gruppe som (C₁-C₈)-alkyl forstås slik at den omfatter blant annet mettet asyklisk (C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-sykloalkyl, sykloalkyl-alkylgrupper som (C₃-C₇)-sykloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl- der det totale antall karbonatomer kan variere fra 4 til 8, og umettet (C₂-C₈)-alkyl som (C₂-C₈)-alkenyl eller (C₂-C₈)-alkynyl. Tilsvarende skal en gruppe som (C₁-C₄)-alkyl forstås som

20 omfattende blant annet mettet asyklisk (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₄)-sykloalkyl, syklopropylmetyl- og umettet (C₂-C₄)-alkyl som (C₂-C₄)-alkenyl eller (C₂-C₄)-alkynyl.

Dersom ikke annet er uttrykt, omfatter betegnelsen alkyl i en utførelsesform ifølge oppfinnelsen asyklisk mettet hydrokarbonrest som har fra en til seks karbonatomer og

25 som kan være lineær eller forgrenet. En spesiell gruppe av mettede asykliske alkylgrupper dannes ved (C₁-C₄)-alkylgrupper som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl og tert-butyl.

Den ovennevnte beskrivelsen av alkylgrupper gjelder ikke bare monovalente residier, men tilsvarende divalente og polyvalente residier som alkandiylgrupper, alkylengrupper eller polymetylengrupper der eksempler på slike er metylen,

1,2-etylen (= etan-1,2-diyl), 1,1-etylen (= 1-metyl-metylen), 1-isobutyl-metylen, 1,3-propylen, 2,2-dimetyl-1,3-propylen, 1,4-butylen, but-2-en-1,4-diyl, 1,2-syklopropylen, 1,2-sykloheksylen, 1,3-sykloheksylen eller 1,4-sykloheksylen.

35

Eksempler på (C₁-C₄)-alkoksy-(C₂-C₄)-alkoksy-grupper er 2-metoksyetoksy-, 2-etoksyetoksy-, 2-isopropoksyetoksy-, 3-metoksypropoksy- eller 4-etoksybutoksy-.

Halogen er fluor, klor, brom eller iod, fortrinnsvis fluor, klor eller brom.

Eventuelle aktive karbonatomer tilstede i forbindelsene med formel I kan uavhengig av
5 hverandre ha R-konfigurasjon eller S-konfigurasjon. Forbindelsene med formel I kan
være tilstede i form av rene enantiomerer eller rene diastereomerer eller i form av
blandinger av enantiomerer og/eller diastereomerer, for eksempel i form av racemater.
Foreliggende oppfinnelse angår rene enantiomerer og blandinger av enantiomerer så vel
som rene diastereomerer og blandinger av diastereomerer. Oppfinnelsen omfatter
10 blandinger av to eller flere enn to stereoisomerer med formel I, og den omfatter alle
forhold av stereoisomerer i blandingen. I det tilfellet forbindelsene med formel I kan
være tilstede som E-isomerer eller Z-isomerer (eller Gis-isomerer eller trans-isomerer)
angår oppfinnelsen både rene E-isomerer og rene Z-isomerer og E/Z-blandinger i alle
forhold. Oppfinnelsen omfatter også alle tautomere former av forbindelsene med formel
15 I, for eksempel den form som i stedet for gruppen $R^1\text{-NH-C(=NH)-}$ beskrevet i formel I
er den tautomere gruppen $R^1\text{-N=C(-NH}_2\text{)-}$ tilstede.

Diastereomerer, inkludert E/Z-isomerer, kan separeres i de individuelle isomerer, for
eksempel ved kromatografi. Racemater kan separeres i de to enantiomerer ved vanlige
20 fremgangsmåter, for eksempel ved kromatografi på kirale faser eller ved oppløsning, for
eksempel ved krystallisering av diastereomere salter oppnådd ved optisk aktive syrer
eller baser. Stereokjemiske enhetlige forbindelser med formel I kan også oppnås ved
anvendelse av stereokjemisk enhetlig utgangsmaterialer eller ved anvendelse av
stereoselektive reaksjoner. Valget av å inkorporere en forbindelse med formel I i en
25 byggesten med R-konfigurasjon eller S-konfigurasjon, eller i tilfellet av en
aminosyreenhet tilstede i en forbindelse med formel I for å inkorporere en byggesten
betegnet som D-aminosyre eller L-aminosyre, kan for eksempel være avhengig av de
ønskede egenskaper til forbindelsen med formel I. For eksempel kan inkorporering av
en D-aminosyrebyggesten medføre øket stabilitet *in vitro* eller *in vivo*. Inkorporering av
30 en D-aminosyrebyggesten kan også oppnå en ønsket økning eller reduksjon i den
farmakologiske aktivitet av forbindelsen. I noen tilfeller kan det være ønskelig å tillate
forbindelsen å forbli aktiv i bare en kort tidsperiode. I slike tilfeller kan inkorporering
av en L-aminosyrebyggesten i forbindelsen muliggjøre at endogene peptidaser hos et
individ stanser forbindelsen *in vivo*, dermed begrenses individets eksponering for den
35 aktive forbindelse. En tilsvarende effekt kan også observeres i forbindelsene ifølge
oppfinnelsen ved å endre konfigurasjonen i en annen byggesten fra S-konfigurasjon til
R-konfigurasjon eller vice versa. Ved å ta de medisinske behov i betraktning kan en

fagperson innen teknikken bestemme de ønskede egenskaper, for eksempel en fordelaktig stereokjemi av den nødvendige forbindelsen i følge oppfinnelsen.

Fysiologisk akseptable salter av forbindelsene med formel I er ikke-toksiske salter som er fysiologisk akseptable, i særdeleshet farmasøytisk anvendelige salter, slike salter av forbindelser med formel I inneholdende syregrupper, for eksempel en karboksylgruppe COOH , er for eksempel alkalimetallsalter eller jordalkalimetallsalter, slik som natriumsalter, kaliumsalter, magnesiumsalter og kalsiumsalter, og også salter med fysiologisk akseptable, kvarternære ammoniumioner, slik som tetrametylammonium eller tetraetylammonium, og syreaddisjonssalter med ammoniakk og fysiologisk akseptable organiske aminer, slik metylamin, dimetylammin, trimetylammin, etylamin, etanolamin eller tris-(2-hydroksyetyl)amin. Basiske grupper inneholdt i forbindelsene med formel I, for eksempel aminogruupper eller amidingruupper, danner syreaddisjonssalter, for eksempel uorganiske syrer, slik som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre eller fosforsyre, eller med organiske karboksylsyre og sulfonsyrer, slik som maursyre, eddiksyre, oksalsyre, sitronsyre, melkesyre, eplesyre, ravsyre, malonsyre, benzosyre, maleinsyre, fumarsyre, tartarsyre, metansulfonsyre eller t-toluensulfonsyre. Foreliggende oppfinnelse inkluderer også syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I, som for eksempel inneholder basiske grupper med en syreekvivalent eller med to syreekvivalenter.

Salter av forbindelsene med formel I kan oppnås ved vanlige fremgangsmåter kjent for fagpersoner innen teknikken, for eksempel ved å kombinere en forbindelse med formel I med en uorganisk eller organisk syre eller base i et løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, eller fra andre salter ved kationebytte eller anionebytte. Foreliggende oppfinnelse inkluderer også alle salter av forbindelsene med formel I som, pga. lav fysiologisk toleranse, ikke er direkte egnet for anvendelse i farmasøytiske midler, men er egnet for eksempel som intermediater for å utføre ytterligere kjemiske modifiseringer av forbindelsene med formel I eller som utgangsmateriale for fremstilling av fysiologiske akseptable salter.

Anionene til de nevnte syrer kan være tilstede i syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I, er også eksempler på anioner som kan være tilstede i forbindelsene med formel I dersom de inneholder en eller flere positivt ladete grupper som trialkylammonio-substituent, dvs. grupper med formelen $(\text{alkyl})_3\text{N}^+$ bundet via det positivt ladete nitrogenatom, der slike grupper kan representere R^{10} , eller kvarternære ringnitrogenatomer i heterosykliske grupper. Vanligvis inneholder en forbindelse med

formel I en eller flere fysiologisk akseptable anioner eller anioneekvivalenter som mosjon dersom det inneholder en eller flere permanent positivt ladete grupper som trialkylammonio. Forbindelser med formel I som samtidig inneholder en basisk gruppe eller en positivt ladet gruppe og en syregruppe, for eksempel en amidgruppe og en

5 karboksygruppe, kan også være tilstede som zwitterioner (eller betainer eller indre salter) som på samme måte er inkludert i foreliggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse inkluderer videre alle oppløsninger av forbindelser med formel I, for eksempel hydrater eller adukter med alkoholer. Oppfinnelsen inkluderer

10 også derivater og modifiseringer av forbindelsene med formel I, for eksempel beskyttede former, dvs. forbindelser som *in vitro* ikke nødvendigvis utøver farmakologisk aktivitet, men som *in vivo* konverteres til aktive forbindelser og andre akseptable derivater, inkludert etere og amider av syregrupper, så vel som aktive metabolitter av forbindelser med formel I.

15 De strukturelle elementer i forbindelsene ifølge formel I har den følgende foretrukne betegnelse som de kan ha, uavhengig av betegnelsen på andre elementer.

Tallet m , dvs. antallet av halogenatomer tilstede som substituenten på fenylgruppen utpekt i formel I, er fortrinnsvis 0, 1 eller 2, helst 0 eller 1, aller helst 0. De posisjoner

20 av fenylgruppen utpekt i formel I som ikke bærer en substituent A, bærer hydrogenatomer. Dersom m er 0, og følgelig ingen substituent A er tilstede, bærer fenylgruppen fire hydrogenatomer. Dersom 1, 2, 3 eller 4 A-substituenten er tilstede, bærer fenylgruppen henholdsvis 3, 2, 1 eller 0 hydrogenatomer.

25 Tallet n , dvs. antallet av CH_2 -grupper i polymetylenkjeden som binder nitrogenet i amidgruppen $\text{C}(=\text{O})\text{-NH}$, utpekt i formel I og $\text{-CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ -gruppen, er fortrinnsvis 0 eller 1, helst 0. Følgelig er gruppen $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ fortrinnsvis en direkte binding eller -CH_2 -gruppen. Helst er $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ -gruppen en direkte binding, dvs. nitrogenatomet i

30 amidgruppen $\text{-C}(=\text{O})\text{-NH}$ er direkte bundet til $\text{-CR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ -gruppen.

Substituentene A, som generelt kan være identiske eller forskjellige, velges fortrinnsvis fra fluor, klor og brom, helst fra fluor og klor. Som skissert ovenfor, kan med hensyn til arylgrupper og fenylgrupper generelt, substituentene A være tilstede i en hvilken som

35 helst ønsket posisjon på fenylringen, til hvilken de er bundet. Dersom bare en A-substituent er tilstede, kan den være lokalisert i 2-posisjonen eller i 3-posisjonen med hensyn til (tio)ureagruppen, dersom to A-substituenten er tilstede, kan de være lokalisert

i 2,3-posisjonen, 2,5-posisjonen, 2,6-posisjonen og 3,5-posisjonen med hensyn til (tio)ureagruppen.

X er oksygen.

5

R^1 er valgt blant hydrogen, og fenyloksykarbonyl-, der fenylgruppen er usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller ulike substituenten valgt blant (C_1-C_{12}) -alkoksy.

- 10 Dersom en arylgruppe som er tilstede i en R^1 -gruppe er substituert med en eller flere identiske eller ulike substituenten utvalgt fra (C_1-C_{12}) -alkyl, halogen og (C_1-C_{12}) -alkoksy, er den fortrinnsvis substituert ved 1, 2 eller 3, mer foretrukket med 1 eller 2, identiske eller ulike substituenten, fortrinnsvis med en substituent. En alkylgruppe eller alkoksygruppe tilstede i en substituent i en R^1 -gruppe er fortrinnsvis en (C_1-C_4) -alkyl
- 15 gruppe eller (C_1-C_4) -alkoksygruppe.

R^2 er valgt blant hydrogen, (C_1-C_{12}) -alkyl, fenyl, fenyl- (C_1-C_4) -alkyl-, R^{20} - (C_1-C_{12}) -alkyl-, der R^{20} er valgt blant hydroksykarbonyl-, aminokarbonyl- eller (C_1-C_{12}) -alkoksykarbonyl.

20

R^3 er fortrinnsvis hydrogen.

- Dersom en gruppe R^4 eller R^5 eller en syklisk gruppe dannet ved R^4 og R^5 sammen med karbonatomet, til hvilket de er bundet, er substituert med en eller flere R^{10} -substituenten,
- 25 kan de for eksempel være 1, 2, 3, 4 eller 5 identiske eller ulike R^{10} -substituenten, fortrinnsvis 1, 2, 3 eller 4, mer foretrukket 1, 2 eller 3, aller helst 1 eller 2 identiske eller ulike R^{10} -substituenten.

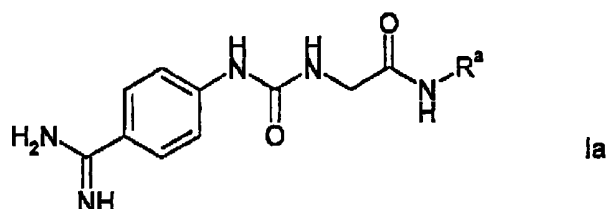
- R^4 er valgt blant fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, fluorenyl, indanyl, piperidinyll,
- 30 benzodioksanyll, pyridyll, dihydrobenzodioksinyll eller dihydrobenzoksazinyll, hvor samtlige av disse grupper er usubstituerte eller substituerte med en eller flere identiske eller ulike R^{10} substituenten. Mer foretrukket er R^4 fenyl, usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller ulike R^{10} -substituenten.

- 35 R^5 er valgt blant hydrogen, (C_1-C_{12}) -alkyl eller fenyl.

R^6 er valgt blant hydrogen, hydroksy eller fenyl- (C_1-C_4) -alkoksy-.

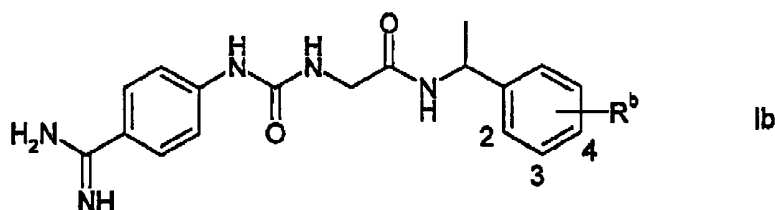
Foretrukne forbindelser med formel I er de forbindelser der n er 0, R³ er hydrogen og R⁵ er metyl, etyl eller fenyl, der fenylgruppen er usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller ulike substituerter R¹⁰; i alle sine stereoisomere former og
 5 blandinger av disse i et hvilket som helst forhold, og dens fysiologisk akseptable salter.

En gruppe av mer foretrukne forbindelser dannes av forbindelser med formel Ia



10 der R^a er en gruppe utvalgt fra (S)-1-(1-naftyl)etyl, 1-[4-(2,4-diklorfenoksy)fenyl]etyl, (S)-1-fenyletyl, (R)-1-fenyletyl, (S)-1-(4-metylfenyl)etyl, (S)-1-(4-bromfenyl)etyl, (S)-1-(4-nitrofenyl)etyl, (S)-1-(2-naftyl)etyl, 1-(1,4-benzodioksan-5-yl)etyl, (S)-1-(3-bromfenyl)etyl, (S)-1-(4-klorfenyl)etyl, (S)-1-(3-metoksyfenyl)etyl, 1-(4-metylsulfonylfenyl)etyl, 1-[4-(4-metoksyfenoksy)fenyl]etyl, 1-[4-(4-nitrofenoksy)fenyl]etyl, 1-(4-fenoksyfenyl)etyl, 1-(3,4-diklorfenyl)propyl, 1-(2,4-bis-trifluormetylfenyl)etyl, 1-(3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4-oksazin-6-yl)etyl, 1-[4-(3-klorbenzyloksy)fenyl]etyl, 1-[4-(3-metoksybenzyloksy)fenyl]etyl, 1-(4-benzyloksy-3-metoksykarbonyl-fenyl)etyl, 1-(4-acetyl-amino-3-bromfenyl)etyl, 1-(4-ureidofenyl)etyl og 1-[4-morfolin-4-yl)fenyl]etyl,

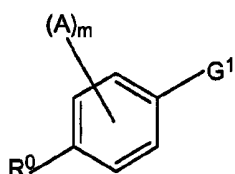
20 eller en forbindelse med formel Ib



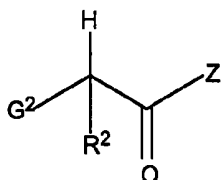
25 der R^b er en gruppe utvalgt fra 4-(piperidin-4-karbonyl), 4-(3-metylbenzoylamino), 4-(pyridin-3-karbonylamino), 4-(3-fenoksybenzoylamino), 4-(3-metoksykarbonylbenzoylamino), 4-(4-aminobutyrylamino), 3-(fenylmetansulfonylamino), 3-(2-

acetylamino-4-metyl-[1,3]tiazol-5-sulfonylamino), 3-(propan-2-sulfonylamino), 4-(3-metoksykarbonylfenylkarbamoyl) og 4-(3-fenoksyfenylkarbamoyl).

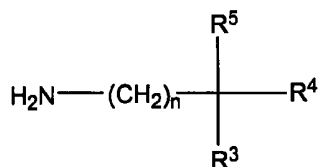
Foreliggende oppfinnelse angår også fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, kjennetegnet ved at den omfatter binding av forbindelsene med formel II, III og IV med dannelse av en ureabro mellom gruppene G^1 og G^2 i formel II og III og en amidbinding mellom COZ-gruppen i formel II og NH_2 -gruppen i formel IV,



II



III



IV

10

der enten G^2 er utvalgt blant isocyanat (C_1 - C_6)-alkoksykarbonylamino, triklormetylkarbonylamino og azolyl-N-karbonylamino, der disse grupper inneholder gruppen R^6 og G^1 er NH_2 , eller G^1 er utvalgt blant isocyanat, (C_1 - C_6)-alkoksykarbonylamino, triklormetylkarbonylamino og azolyl-N-karbonylamino og G^2 er NHR^6 , og Z i forbindelsen med formel III er hydroksy eller en nukleofil, substituerbar spaltbar gruppe, R^0 i forbindelsen med formel II er gruppen $R^1NH-C(=NH)-$ eller en beskyttet form av dette eller en forløpergruppe av dette, og m , n , A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er definert som i kravene 1 til 6, men der funksjonelle grupper også kan være tilstede i beskyttet form eller i form av en forløpergruppe.

20

Utgangsforbindelsene til formel II, III og IV og andre forbindelser som anvendes ved syntesen av forbindelsene med formel I for å introdusere visse strukturelle enheter, er kommersielt tilgjengelige eller kan enkelt fremstilles fra kommersielt tilgjengelige forbindelser ved, eller analogt med, fremgangsmåter beskrevet nedenfor eller i litteraturen, som er enkelt tilgjengelig for fagpersoner innen teknikken.

25

For fremstilling av forbindelsene med formel I, kan først forbindelsene med formel II og III kobles, og det resulterende intermediatprodukt kondenseres deretter med en forbindelse med formel IV for å gi en forbindelse med formel I. Først kan forbindelsene med formel III og IV kondenseres og det resulterende intermediatprodukt kan deretter kobles til en forbindelse med formel II for å gi en forbindelse med formel I. Etter et

30

hvilket som helst slikt reaksjonstrinn under forløpet av en slik syntese, kan beskyttende eller avbeskyttende trinn og konvertering av forløpergrupper til ønskede sluttgrupper utføres og ytterligere modifiseringer kan gjøres.

- 5 (tio)ureabroen mellom byggesteinene i formel II og III kan for eksempel etableres ved først å konvertere en aminogruppe (NH_2 -gruppe) som representerer G^1 i en forbindelse med formel II, til en funksjonalisert aminogruppe som en iso(tio)cyanatgruppe ved hjelp av (tio)fosgen eller en fosgenekvivalent som trifosfen, eller en $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoksykarbonylaminogruppe ved hjelp av et $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylklorformat slik som
- 10 etylklorformat eller isobutylklorformat, eller en imidazol-1-yl(tio)karbonylaminogruppe ved hjelp av $\text{N,N}'$ -(tio)karbonyldiimidazol, eller en triklormetylkarbonylaminogruppe ved hjelp av trikloracetylklorid. Det resulterende intermediat reageres deretter med en forbindelse med formel III der G^2 er en fri NHR^6 -gruppe som tilføyes iso(tio)cyanatgruppen eller erstatter henholdsvis imidazolylgruppen, alkoksygruppen
- 15 eller triklormetylgruppen. Alternativt kan en aminogruppe (NHR^6 -gruppe) som representerer G^2 i en forbindelse med formel III, først funksjonaliseres for å gi en iso(tio)cyanatgruppe, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoksykarbonylaminogruppe, imidazol-1-yl(tio)karbonylgruppe eller triklormetylkarbonylaminogruppe, og det resulterende intermediat reageres deretter med en forbindelse med formel II der G^1 er en fri NH_2 -
- 20 gruppe. Konverteringen av en aminogruppe til en iso(tio)cyanatgruppe, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoksykarbonylaminogruppe, imidazol-1-yl(tio)karbonylgruppe eller triklormetylkarbonylaminogruppe så vel som den etterfølgende reaksjon av intermediatet med et amin, kan utføres ifølge standard fremgangsmåter som er velkjent for fagpersoner innen teknikken.

25

- Ulike generelle fremgangsmåter for dannelsen av en amidbinding som kan anvendes ved syntesen av forbindelsene med formel I, er kjent for fagpersoner innen teknikken, for eksempel fra peptidkjemien. Et amidkoblingstrinn kan fortrinnsvis utføres ved anvendelse av en fri karboksylsyre, dvs. en forbindelse med formel III eller et
- 30 mellomkoblingsprodukt der en gruppe som COZ som reagerer i det trinnet, er en COOH-gruppe som aktiverer den karboksylsyregruppen, fortrinnsvis *in situ*, ved hjelp av et vanlig koblingsreagens slik som et karbodiimid som disykloheksylkarbodiimid (DCC) eller diisopropylkarbodiimid (DIC), eller et $\text{N,N}'$ -karbonyldiazol som $\text{N,N}'$ -karbonyldiimidazol, eller et uroniumsalt som O-((cyano(etoksykarbonyl)metylen)-
- 35 amino)-1,1,3,3-tetrametyluroniumtetrafluorborat (TOTU) eller O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumheksafluorfosfat (HATU), eller en klormaursyreter som etylklorformat eller isobutylformat, eller tosylklorid, eller propylfosfonsyreanhydrid,

eller estere, og deretter reagere det aktiverte karboksylsyrederivatet med en aminoforbindelse med formel IV. En amidbinding kan også dannes ved å reagere en aminoforbindelse med et karboksylsyrehalid, i særdeleshet et karboksylsyreklorid, som kan fremstilles i et separat trinn eller *in situ* fra en karboksylsyre og for eksempel
 5 tionylklorid, eller en karboksylsyreester eller tioester, for eksempel en metylester, etylester, fenylester, nitrofenylester, pentafluorfenylester, pentafluorfenylester, metyltioester, fenyltioester eller pyridin-2-yl-tioester, dvs. med en forbindelse med formel III eller med et mellomkoblingsprodukt der en gruppe som Z er klor, metoksy, etoksy, evt. substituert fenoksy, metyltio, fenyltio eller pyridin-2-yltio.

10

Aktiveringsreaksjonene og koblingsreaksjonene utføres vanligvis i nærvær av et inert løsningsmiddel (eller fortynningsmiddel) for eksempel i nærvær av et aprotisk løsningsmiddel som dimetylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF), dimetylsulfoksid (DMSO), heksametylfosfortriamid (HMPT), 1,2-dimetoksyetan (DME), dioksan eller
 15 andre, eller i en blanding av slike løsningsmidler. Avhengig av den spesielle fremgangsmåten kan reaksjonstemperaturen variere over et bredt spekter og kan for eksempel være fra ca. -20 °C til ca. kokepunktstemperaturen for løsningsmiddelet eller fortynningsmiddelet. Også avhengig av den enkelte prosess kan det være nødvendig eller fordelaktig å tilsette en egnet mengde av en eller flere hjelpestoffer, for eksempel
 20 en base som et tertiært amin, som trietylamin eller diisopropyletylamin, eller et alkalimetallalkoholat, som natriummetoksid eller kalium-tert-butoksid for justering av pH eller nøytralisering av en dannet syre eller for frigivelse av den frie basen til en aminoforbindelse som anvendes i form av et syreaddisjonssalt, eller et N-hydroksyazol som 1-hydroksybenzotriazol, eller en katalysator som 4-dimetylaminpyridin. Detaljer
 25 angående fremgangsmåter for fremstilling av aktiverte karboksylsyrederivater og dannelse av amidbindinger og esterbindinger, så vel som litteraturkilder, er gitt i ulike standardreferanser, som for eksempel J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. utg., John Wiley & Sons, 1992; eller Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag.

30

Beskyttende grupper som fortsatt kan være tilstede i produktet oppnådd ved koblingsreaksjonen, fjernes deretter ved standard prosedyrer. Tert-butyl beskyttende grupper kan for eksempel spaltes av med trifluoreddiksyre. I særdeleshet kan en tert-butoksykarbonyl-substituert amidgruppe eller -aminogruppe som er en beskyttet form
 35 av en amidgruppe eller aminogruppe, avbeskyttes, dvs. konverteres til en amidin- eller aminogruppe ved behandling med trifluoreddiksyre. Slik det allerede er forklart kan funksjonelle grupper også dannes etter koblingsreaksjonen fra egnede forløpergrupper. I

tillegg kan konvertering til et fysiologisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel I deretter utføres ifølge kjente fremgangsmåter.

Som eksempler på introduksjon av spesifikke, funksjonelle grupper, kan

5 fremgangsmåter for introduksjon av amidingrupper, dvs. gruppen $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$ også betegnet amino-imino-metyl-grupper eller karbamimidoylgruppe, kan det for eksempel forklares hvilke grupper som også kan representere gruppen R^{10} . Amidiner kan fremstilles fra cyanoforbindelser ved tilsetning av en alkohol under sure, vannfrie betingelser, for eksempel i metanol eller etanol mettet med hydrogenklorid, og

10 etterfølgende ammonolyse. En ytterligere fremgangsmåte for fremstilling av amider er ved tilsetning av hydrogensulfid til cyanogruppen, etterfulgt av metylering av den resulterende tioamid og etterfølgende reaksjon med ammonium. En annen fremgangsmåte er tilsetning av hydroksylamin til cyanogruppen som fører til en hydroksyamidingruppe, om ønskelig kan N-O-bindingen i hydroksyamidin spaltes, for

15 eksempel ved katalytisk hydrogenering for dannelsen av amidinet.

Vanligvis opparbeides en reaksjonsblanding inneholdende en sluttforbindelse med formel I eller et mellomprodukt, og om ønskelig renses deretter produktet ved vanlige fremgangsmåter kjent for fagpersoner innen teknikken. For eksempel kan en syntetisert

20 forbindelse renses ved hjelp av velkjente fremgangsmåter, slik som krystallisering, kromatografi eller reversfase høytrykksvæskeskromatografi (RP-HPLC), eller andre fremgangsmåter for separering basert for eksempel på størrelse, ladning eller hydrofobisitet av forbindelsen. Tilsvarende kan velkjente fremgangsmåter slik som aminosyresekvensanalyse, NMR, IR og massespektrometri (MS) anvendes for

25 karakterisering av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Reaksjonene beskrevet ovenfor og nedenfor som utføres ved syntese av forbindelser med formel I, kan vanligvis utføres ifølge fremgangsmåtene for konvensjonell løsningsfasekjemi.

30

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inhiberer aktiviteten av blodkoagulasjonsenzymet faktor VIIa, og er i særdeleshet spesifikke inhibitorer av faktor VIIa. Slik det anvendes her i dokumentet betyr betegnelsen "spesifikk", når den anvendes i sammenheng med inhibisjon av faktor VIIa-aktivitet, at en forbindelse med

35 formel I kan inhibere faktor VIIa-aktiviteten uten hovedsakelig å inhibere aktiviteten av andre spesifiserte proteaser involvert i blodkoagulasjonen og/eller fibrinolysereaksjonsveien inkludert for eksempel faktor Xa, plasmin og trombin (ved

anvendelse av den samme konsentrasjon av inhibitor). Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhiberer den katalytiske aktivitet av faktor VIIa enten direkte i protrombinasekomplekset eller som en løselig subenhet, eller indirekte ved å inhibere sammensetningen av faktor VIIa til protrombinasekomplekset.

5

På grunn av deres faktor VIIa's inhibitoriske aktivitet er forbindelsene med formel I nyttige farmakologisk aktive forbindelser som for eksempel er egnet for påvirkning av blodkoagulasjon (eller blodlevring) og fibrinolyse, og for behandling, inkludert terapi og profylakse, av sykdommer som eksempelvis kardiovaskulære forstyrrelser, tromboemboliske sykdommer eller restenoser. Forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable salter kan administreres til dyr, for eksempel pattedyr, og i særdeleshet til mennesker som farmasøytiske midler for behandling eller profylakse. De kan administreres som de er eller i blandinger med hverandre eller i form av farmasøytiske preparater som tillater enteral eller parenteral administrering og som inneholder, som aktiv bestanddel, en effektiv mengde av minst en forbindelse med formel I og/eller dens fysiologisk akseptable salter og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse angår derfor forbindelser med formel I og/eller deres fysiologisk akseptable salter for anvendelse som farmasøytiske midler (eller medikamenter), anvendelse av forbindelsene med formel I og/eller deres fysiologisk akseptable salter for fremstilling av farmasøytiske midler for inhibisjon av faktor VIIa eller for påvirkning av blodkoagulasjon eller fibrinolyse eller for behandling, inkludert terapi og profylakse, av sykdommer nevnt ovenfor eller nedenfor, for eksempel for fremstilling av farmasøytiske midler for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser, tromboemboliske sykdommer eller restenoser. Oppfinnelsen angår også anvendelse av forbindelser med formel I og/eller deres fysiologisk akseptable salter for inhibisjon av faktor VIIa eller for påvirkning av blodkoagulasjon eller fibrinolyse, eller for behandling av sykdommene nevnt ovenfor eller nedenfor, for eksempel for anvendelse ved behandling, inkludert terapi og profylakse av kardiovaskulære forstyrrelser, tromboemboliske sykdommer eller restenoser, og fremgangsmåter for behandling tilsiktet slike hensikter som å inkludere fremgangsmåter for nevnte terapier og profylakser. Foreliggende oppfinnelse angår videre farmasøytiske preparater (eller farmasøytiske sammensetninger) som inneholder en effektiv mengde av minst en forbindelse med formel I og/eller dens fysiologisk akseptable salter og en farmasøytisk akseptabel bærer, dvs. en eller flere farmasøytisk akseptable bærersubstanser (eller vehikler) og/eller additiver (eller eksipienser).

35

De farmasøytiske midler kan administreres oralt, for eksempel i form av piller, tabletter, lakkerte tabletter, belagte tabletter, granuler, harde eller myke gelatinkapsler, løsninger, siruper, emulsjoner, suspensjoner eller aerosolblandinger. Administrering kan imidlertid også utføres rektalt, for eksempel i form av stikkpiller eller parenteralt, for eksempel

5 intravenøst, intramuskulært eller subkutant, i form av injeksjonsløsninger eller infusjonsløsninger, mikrokapsler, implantater eller staver eller perkutant eller topisk, for eksempel i form av salver, løsninger eller tinkturer eller på annen måte, for eksempel i form av aerosoler eller nesepress.

10 De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen fremstilles på en måte kjent i seg selv, og familiær til fagpersoner innen teknikken, farmasøytisk akseptable, inerte, uorganiske og/eller organiske bærersubstanser og/eller additiver, anvendes i tillegg til forbindelsene med formel I og/eller dens (deres) fysiologisk akseptable salter. For fremstilling av piller, tabletter, belagte tabletter og harde gelatinkapsler er det for eksempel mulig å

15 anvende laktose, maisstivelse eller derivater av denne, talkum, stearinsyre eller dens salter, etc. Bærersubstanser for myke gelatinkapsler og stikkpiller er for eksempel fett, voks, semisolide og flytende polyoler, naturlige eller herdete oljer, etc. Egnede bærersubstanser for fremstilling av løsninger, for eksempel injeksjonsløsninger, eller av emulsjoner eller siruper, er for eksempel vann, saltvann, alkoholer, glyserol, polyoler,

20 sukrose, invertsukker, glukose, vegetabilsk olje, etc. Egnede bærersubstanser for mikrokapsler, implantater eller staver er for eksempel kopolymerer av glykolsyre og melkesyre. De farmasøytiske preparater inneholder vanligvis ca. 0,5 til ca. 90 vektprosent av forbindelsene med formel I og/eller deres fysiologisk akseptable salter. Mengden av den aktive ingrediens i formelen I og/eller dens fysiologisk akseptable

25 salter i de farmasøytiske preparatene er vanligvis fra ca. 0,5 mg til ca. 100 mg, fortrinnsvis fra ca. 1 mg til ca. 500 mg/enhet, men avhengig av typen farmasøytisk preparat kan den også være høyere.

I tillegg til de aktive ingredienser i formel I og/eller deres fysiologisk akseptable salter

30 og bærersubstanser, kan de farmasøytiske preparater inneholde en eller flere additiver, slik som for eksempel fyllstoffer, desintegreringsmidler, bindemidler, smøremidler, fuktemidler, stabilisatorer, emulgatorer, konserveringsmidler, søtningsstoffer, fargestoffer, smaksstoffer, aromastoffer, fortykningsmidler, fortynningsmidler, buffersubstanser, løsningsmidler, løseliggjøringsmidler, midler for å oppnå en

35 depoteffekt, salter for å endre det osmotiske trykk, beleggingsstoffer eller antioksidanter, de kan også inneholde to eller flere forbindelser av formel I og/eller deres fysiologisk akseptable salter. I det tilfellet at et farmasøytisk preparat inneholder

- to eller flere forbindelser med formel I, kan utvelgelsen av de enkelte forbindelser hjelpe til med å oppnå en spesifikk total farmakologisk profil av det farmasøytiske preparat. For eksempel kan en svært potent forbindelse med en kortere virkningsvarighet kombineres med en langtidsvirkende forbindelse med lavere effekt.
- 5 Fleksibiliteten som tillates med hensyn til valg av substituenten i forbindelsene med formel I muliggjør en større grad av kontroll over forbindelsenes biologiske og fysiokjemiske egenskaper og følgelig muliggjør utvelgelsen av slike ønskede forbindelser. I tillegg til minst en forbindelse med formel I og/eller dens fysiologisk akseptable salter, kan videre de farmasøytiske preparater inneholde en eller flere andre
- 10 terapeutisk eller profylaktisk aktive ingredienser.

- Som inhibitorer av faktor VIIa er forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable salter vanligvis egnet for behandling og profylakse av tilstander der aktiviteten av faktor VIIa spiller en rolle eller har et uønsket omfang, eller som kan
- 15 påvirkes på en hensiktsmessig måte ved å inhibere faktor VIIa eller redusere dens aktivitet, eller for forebygging, lindring eller kurering der en inhibisjon av faktor VIIa eller en reduksjon i dens aktivitet er ønsket av legen. Siden inhibisjon av faktor VIIa påvirker blodkoagulasjon og fibrinolyse, er forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable salter vanligvis egnet for å redusere blodlevring, eller for
- 20 behandling og profylakse av tilstander der aktiviteten av blodkoagulasjonssystemet spiller en rolle eller har et uønsket omfang, eller som kan påvirkes på en hensiktsmessig måte ved å redusere blodkoagulasjon, eller for forebygging, lindring eller kurering der en nedgang i aktiviteten av blodkoagulasjonssystemet er ønsket av legen. Et spesielt område ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig reduksjon eller inhibisjon av uønsket
- 25 blodlevring, i særdeleshet hos et individ ved å administrere en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et fysiologisk akseptabelt salt av dette, så vel som farmasøytiske preparater av disse.

- Betingelser der en forbindelse med formel I og/eller et fysiologisk akseptabelt salt av
- 30 denne av dette, kan være gunstig å anvende er for eksempel kardiovaskulære forstyrrelser, tromboemboliske sykdommer eller komplikasjoner forbundet for eksempel med infeksjon eller kirurgi. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan også anvendes for å redusere en inflammatorisk respons. Eksempler på spesifikke forstyrrelser for behandling, inkludert terapi og profylakse, der forbindelsene med
- 35 formel I kan anvendes, er koronar hjertesykdom, hjerteinfarkt, angina pectoris, vaskulære restenoser, for eksempel restenose etter angioplastikk som PTCA, "adult respiratory distress syndrome", multiorgansvikt, slag og disseminert intravaskulær

koagulasjon. Eksempler på beslektede komplikasjoner forbundet medd kirurgi er tromboser som dyp vene og proksimal venetrombose som kan oppstå etter kirurgi. I lys av deres farmakologiske aktivitet, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen erstatte andre antikoagulasjonsmidler, slik som heparin. Anvendelse av en forbindelse ifølge
 5 oppfinnelsen kan for eksempel resultere i en kostnadsbesparelse, sammenliknet med andre antikoagulasjonsmidler.

Når forbindelsene med formel I anvendes kan dosen variere innenfor brede grenser, og slik det er vanlig og kjent for legen, skal den tilpasses de individuelle betingelser i hvert
 10 enkelt tilfelle. Dosen avhenger for eksempel av den spesifikke forbindelsen som anvendes, egenskapene og alvorligheten av sykdommen som skal behandles, administrasjonsmåten og regimet, og om tilstanden er akutt eller kronisk eller om en profylakse skal utføres. En hensiktsmessig dose kan etableres ved anvendelse av kliniske tilnærmingsmåter velkjent innen det medisinske området. Vanligvis er den
 15 daglige dose for å oppnå de ønskede resultater hos et voksent individ som veier ca. 75 kg fra ca. 0,01 til ca. 100 mg/kg, fortrinnsvis fra ca. 0,1 til ca. 50 mg/kg, i særdeleshet fra ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg (i hvert tilfelle i mg/kg/kroppsvekt). Der det administreres relativt store mengder, kan den daglige dosen oppdeles i deladministreringer, for eksempel i 2, 3 eller 4 deladministreringer. Som vanlig kan det, avhengig av individets
 20 adferd, være nødvendig å avvike oppover eller nedover fra den antydete daglige dosen.

En forbindelse med formel I kan fordelaktig også anvendes som en antikoagulant utenfor et individ. For eksempel kan en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen bringes i kontakt med en frisk tappet blodprøve for å forhindre koagulasjon
 25 av blodprøven. Videre kan en forbindelse ifølge formel I eller dens salter, anvendes for diagnostiske formål, for eksempel ved *in vitro* diagnose, og som en hjelp eller et verktøy ved biokjemiske undersøkelser. For eksempel kan en forbindelse med formel I anvendes i en analyse for å identifisere nærvær av faktor VIIa eller for å isolere faktor VIIa i en hovedsakelig ren form. En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan merkes, for
 30 eksempel med en radioaktiv isotop og den merkede forbindelsen bundet til faktor VIIa påvises deretter ved anvendelse av rutinemetoder nyttige for påvisning av spesielle markører. Følgelig kan en forbindelse med formel I eller et salt av denne, anvendes fordelaktig som en probe for påvisning, lokalisering eller mengde av faktor VIIa-aktivitet *in vivo*, *in vitro* eller *ex vivo*.

35

Videre kan forbindelsene med formel I anvendes som syntetiske intermediater for fremstilling av andre forbindelser, i særdeleshet av andre farmasøytisk aktive

ingredienser, som kan oppnås fra forbindelsene med formel I, for eksempel ved introduksjon av substituenten eller ved modifisering av funksjonelle grupper.

Eksempler

5

Forkortelser

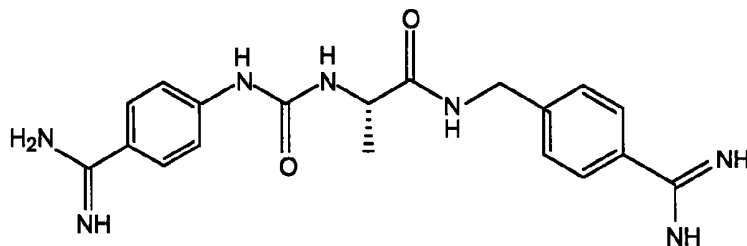
DCC	N,N'-disykloheksylkarbodiimid
DIEA	N,N-diisopropyl-N-etylamin
10 DMF	N,N-dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoksid
NEM	N-etylmorfolin
HOBt	N-hydroksybenzotriazol
THF	tetrahydrofuran
15 TFA	trifluoreddiksyre
TOTU	O-(cyano(etoksykarbonyl)metylenamino)-1,1,3,3-tetrametyluroniumtetrafluorborat

Når det i sluttrinnet av syntesen av en forbindelse anvendes en syre som
 20 trifluoreddiksyre eller eddiksyre, for eksempel når trifluoreddiksyre ble anvendt for å fjerne en tert-butyl eller når en forbindelse ble renset ved kromatografi ved anvendelse av et elueringsmiddel som inneholdt en slik syre, ble i noen tilfeller, avhengig av opparbeidingsprosedyren, for eksempel detaljene i en frysetørkingsprosess, forbindelsen oppnådd delvis eller fullstendig i form av et salt av syren som ble anvendt, for eksempel
 25 i form av eddiksyresaltet eller trifluoreddiksyresaltet.

Eksempel 1

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

30



35

a) (S)-2-[3-(4-cyanofenyl)ureido]propionsyreetyylester

En løsning av 4-aminobenzonitril (2,3 g, 0,0195 mol) og N,N'-karbonyldiimidazol (3,5 g, 0,0332 mol) i DMF (20 ml) ble oppvarmet til 80 °C i 7 timer (t). En løsning av L-alaninetyl ester (3 g, 0,0195 mol) i DMF (15 ml) ble tilsatt og omrørt i 3 dager (d) ved
 5 80 °C. Vann (300 ml) ble tilsatt og presipitatet frafiltrert (hvilket ga 750 mg av en dimer som biprodukt). Løsningen ble ekstrahert med etylacetat for å gi 3 g av tittelforbindelsen som inneholdt den korresponderende syre som biprodukt.
 MS 262,1 (M+1)⁺

10 b) (S)-2-[3-(4-Cyanofenyl)ureido]propionsyre

En løsning av forbindelsen ifølge eksempel 1 a) (3 g, 0,0115 mol) i metanol (60 ml) og NaOH (2 N, 5,75 ml) ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet og vann tilsatt. En vandig løsning av HCl (1N) ble tilsatt og presipitatet separert
 15 for å gi 0,95 g (37 %) av tittelforbindelsen.
 MS 234,2 (M+1)⁺

c) (S)-N-(4-cyanobenzyl)-2-[3-(4-cyanofenyl)ureido]propionamid

20 Til en løsning av forbindelsen ifølge eksempel 1b) (0,222 g, 0,953 mmol), p-toluensulfonsyresalt av 4-aminometylbenzonitril (0,290 g, 0,953 mmol), NEM (0,12 ml) og HOBt (0,129 g, 0,953 mmol) i DMF (20 ml) DCC (0,179 g, 0,953 mmol) ble tilsatt ved 0 °C. Løsningen ble omrørt i 1 time ved fra 3 til 10 °C og i 12 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten ble
 25 oppløst i etylacetat (60 ml), vasket med mettet, vandig NaHCO₃-løsning (2 x 20 ml) og tørket (MgSO₄). Løsningsmiddelet ble fjernet for å gi 0,46 g av tittelforbindelsen som ble anvendt uten videre rensing.
 MS348,1 (M+1)⁺

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

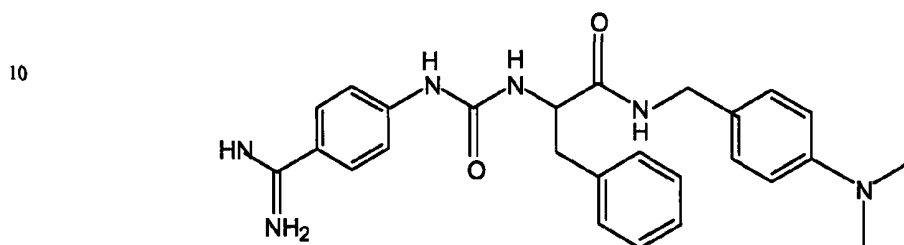
En løsning av forbindelsen ifølge eksempel 1c) (0,380 g, 1,10 mmol) i pyridin/trietylamin (5 ml, 1:1) ble mettet med gassholdig hydrogensulfid (N₂). Etter 48 timer ved romtemperatur ble løsningsmiddelet fjernet og en løsning av metyliodid (0,60
 35 ml, 11 mmol) i aceton (2 ml) ble tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i 48 timer ble løsningsmiddelet fjernet og en løsning av ammoniumacetat (0,85 mg, 11 mmol) i metanol (10 ml) og eddiksyre (0,5 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 48 timer

ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten ble rensset ved HPLC for å gi 24 mg (36 %) av tittelforbindelsen.

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

5 Eksempel 2

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



a) 3-fenyl-2-[3-(4-cyanofenyl)ureido]propionsyreestylester

Til en løsning av 2-isocyanat-3-fenylpropionsyreestylester (6 g, 27,37 mmol) i DMF (50 ml) ble en løsning av 4-aminobenzonitril (3,23 g, 27,37 mmol) i DMF (30 ml) ved 3 °C

20 tilsatt i løpet av 20 minutter. Omrøring pågikk i 7 d ved romtemperatur, og ytterligere 2-isocyanat-3-fenylpropionsyreestylester (2,86 g) ble gradvis tilsatt. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i etylacetat (100 ml), vasket med vann (20 ml), mettet, vandig KHSO₄/K₂SO₄-løsning (1:1, 2 x 20 ml) og med mettet, vandig NaCl-løsning (4 x 90 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet til å gi 12,20

25 g av tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing.

MS 338,3 (M+1)⁺

b) 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-3-fenylpropionsyreestylester

30 En løsning av forbindelsen ifølge eksempel 2a) (12,04 g) i etanol (100 ml) ble mettet med tørket gassholdig HCl ved 5 til 15 °C. Etter 48 timer ved romtemperatur ble løsningsmiddelet fjernet. En mettet løsning av ammoniakk i etanol (19 ml, 57,1 mmol) ble tilsatt til resten og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Blanding ble frafiltrert og etylacetat (180 ml) ble tilsatt løsningen. Presipitatet ble filtrert for å gi

35 7,5 g (67 %) av tittelforbindelsen.

MS 355,2 (M+1)⁺

c) 2-{3-[4-(tert-butoksykarbonylamino-tert-butoksykarbonylimino-metyl)fenyl]ureido}-3-fenylpropionsyreetyler

En blanding av forbindelsen ifølge eksempel 2b) (7,5 g, 19,19 mmol), NaHCO₃ (4,84 g, 57,56 mmol) og di-tert-butyldikarbonat (8,37 g, 38,37 mmol) i etanol (100 ml), ble omrørt ved 40 °C. Etter 16 timer ble det uorganiske salt frafiltrert og løsningsmiddelet fjernet. Resten ble oppløst i etylacetat (150 ml), vasket med vann (50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi 8,91 g av tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing.

10

d) 2-{3-[4-(tert-butoksykarbonylamino-tert-butoksykarbonylimino-metyl)fenyl]ureido}-3-fenylpropionsyrenatriumsalt

Til en løsning av forbindelsen ifølge eksempel 2 c) (8,91 g) i etanol (70 ml), ble en løsning av NaOH (0,84 g, 21,11 mmol) i vann (15 ml) tilsatt. Etter 7 timer ved romtemperatur ble løsningen konsentrert (40 ml), nedkjølt og presipitatet ble frafiltrert og vasket med etylacetat (2 x 15 ml) og eter (20 ml) for å gi 4,16 g av tittelforbindelsen. MS 527,3 (M+1)⁺

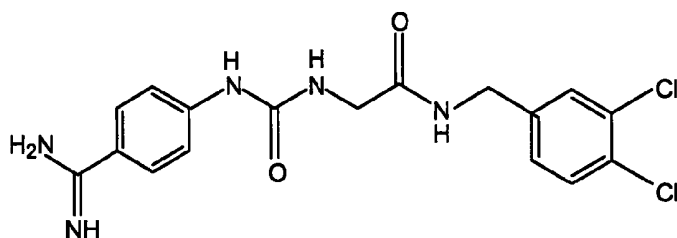
20 e) 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(4-dimetylaminobenzyl)-3-fenylpropionamid

Til en løsning av forbindelsen ifølge eksempel 2d) (0,40 g, 0,73 mmol), dihydroklorsyresalt av 4-dimetylaminobenzylamin (0,16 g, 0,73 mmol) og HOBt (0,10 g, 0,73 mmol) i DMF (15 ml) ble DCC (0,17 g, 0,8 mmol) tilsatt ved 0 °C. Løsningen ble omrørt 1 time ved 3 til 10 °C og i 12 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i etylacetat (40 ml), vasket med mettet, vandig NaHCO₃-løsning (2 x 5 ml) og med mettet, vandig NaCl-løsning (2 x 5 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og filtrert. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten (0,48 g) ble omrørt med TFA (1,12 ml, 14,6 mmol) og vann (0,17 g) i 24 timer ved romtemperatur. Etylacetat (20 ml) og n-pentan (20 ml) ble tilsatt, blandingen nedkjølt og presipitatet frafiltrert for å gi 138 mg av tittelforbindelsen. Sm. p. 147 °C. MS 459,3 (M+1)⁺; MS 230,1 (1/2 (M+2)²⁺)

30

Eksempel 3

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



a) 2-[3-(4-cyanofenyl)ureido]eddiksyreetyler

Til en løsning av etoksykarbonylmetylisocyanat (24,5 ml, 0,212 mol) i DMF (100 ml) ble en løsning av 4-aminobenzonitril (25 g, 0,212 mol) i DMF (100 ml) tilsatt i løpet av 30 minutter ved 0 °C. Omrøring pågikk i 7 dager og ytterligere etoksykarbonylmetylisocyanat ble tilsatt periodisk (18,5 ml, 0,156 mol). Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum og resten ble omrørt i etylacetat/dietyleter. Blandingen ble filtrert for å gi tittelforbindelsen (39,12 g, 74%; hvitt, fast stoff med sm. p. 140-144 °C), som ble anvendt uten videre rensing.

b) 2-[3-(4-etoksykarbonimidoylfenyl)ureido]eddiksyreetyler

Gjennom en omrørt blanding av forbindelsen ifølge eksempel 3a) (22,73 g, 0,0919 mol) i etanol (500 ml) ble tørr HCl-gass gjennomstrømmet ved 0 °C. Etter omrøring i 2 dager var det faste stoffet oppløst. Etter ytterligere omrøring i 2 dager bunnfalte et fast stoff. Det faste stoffet ble frafiltrert for å gi 36,99 g (96%) av tittelforbindelsen (sm. p. 140 °C), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

c) 2-[3-(4-carbamimidoylfenyl)ureido]eddiksyreetyler

Til en suspensjon av forbindelsen ifølge eksempel 3b) (18,80 g, 0,057 mol) i etanol (300 ml) ble en løsning av ammoniakk i etanol (150 ml, 0,145 mol) tilsatt. Etter 30 timer ble presipitatet filtrert og vasket med en liten mengde etanol. Resten ble omrørt med eter og filtrert for å gi 12,33 g (82%) av tittelforbindelsen. MS 265,1 (M+1)⁺

d) 2-{3-[4-(tert-butoksykarbonylamino-imino-metyl)fenyl]ureido}-eddiksyreetyler

Til en suspensjon av forbindelsen i følge eksempel 3c) (42 g, 0,14 mol) og NaHCO_3 (35,19 g, 0,42 mol) i etanol, ble (1,4 l) di-tert-butyldikarbonat (70,2 g, 0,32 mol) tilsatt gradvis, mens løsningen ble omrørt og oppvarmet ved 15 °C. Etter 2 dager ble blandingen filtrert og løsningsmiddelet fjernet til et sluttvolum på 100 ml. Presipitatet ble filtrert ved 0 °C, og resten vasket med dietyleter. Resten ble krystallisert (etanol) for å gi 18,28 g (36%) av tittelforbindelsen. Sm. p. 107-110 °C.

MS 365,3 ($\text{M}+1$)⁺

e) 2-{3-[4-(tert-butoksykarbonylamino-imino-metyl)fenyl]ureido}-eddiksyrenatriumsalt

Til en suspensjon av forbindelsen ifølge eksempel 3d) (2,0 g, 5,49 mmol) i etanol (50 ml) ble en løsning av NaOH (0,22 g, 5,49 mmol) i vann (1 ml) tilsatt. Etter omrøring i 20 timer ved 20 °C ble løsningsmiddelet fjernet og resten frysetørket for å gi 1,98 g (99%) av tittelforbindelsen.

MS 337,2 ($\text{M}+1$)⁺

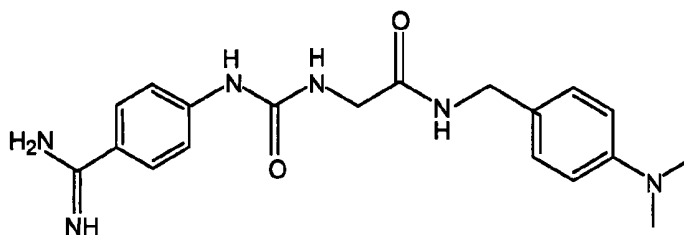
f) 2-[3-(4-carbamimidoylfenyl)ureido]-N-(3,4-diklorbenzyl)acetamid

Til en løsning av 3,4-diklorbenzylamin (0,22 ml), forbindelsen ifølge eksempel 3e) (0,6 g, 1,67 mmol) og HOBt (0,23 g, 1,67 mmol) i DMF (30 ml) ble DCT (0,38 g, 1,84 mmol) tilsatt ved 0 °C. Løsningen ble omrørt i 1 time ved 3 til 10 °C og i 12 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i etylacetat (50 ml), vasket med mettet, vandig NaHCO_3 -løsning (2 x 15 ml) og med mettet, vandig NaCl-løsning (2 x 40 ml). Den organiske fase ble tørket (MgSO_4), filtrert og fordampet. Resten ble oppløst i TFA (2,57 ml) og vann (0,38 ml) og omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Diklormetan (20 ml) og dietyleter (40 ml) ble tilsatt og presipitatet filtrert for å gi 0,59 g (69%) av tittelforbindelsen. Sm. p. 221-214 °C.

MS 394.1 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 4

2-[3-(4-carbamimidoylfenyl)ureido]-N-(4-dimetylaminobenzyl)acetamid



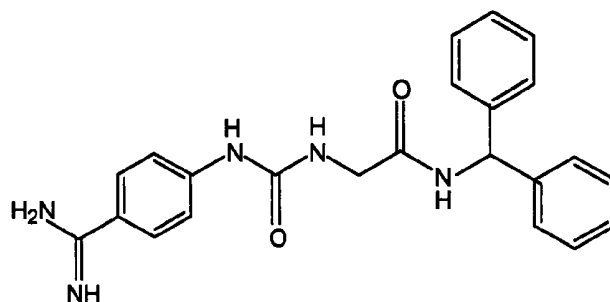
Til en løsning av 4-dimetylaminoenzylamin (0,42 g, 2,79 mmol), forbindelsen ifølge eksempel 3e) (1g, 2,79 mmol) og HOBt (0,38 g, 2,79 mmol) i DMF (50 ml) ble DCC (0,63 g, 3,07 mmol) tilsatt ved 0 °C. pH ble justert til 6 ved tilsetning av NEM (0,46 ml).

- 5 Løsningen ble omrørt i 1 time ved 3 til 10 °C og 12 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i etylacetat (110 ml), vasket med mettet, vandig løsning NaHCO₃-løsning (2 x 20 ml) og med mettet, vandig NaCl-løsning (3 x 80 ml). Den organiske fase ble tørket ((MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble oppløst i TFA (0,76 ml) og vann (0,12 ml) og omrørt i
- 10 24 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten krystallisert fra vann/acetone for å gi 0,28 g (48%) av tittelforbindelsen. Sm. p. 209-214 °C. MS 369,2 (M+1)⁺; MS 185,0 (1/2 (M+2)²⁺)

Eksempel 5

- 15 N-benzylhydryl-2-[3-(4-carbamimidoylfenyl)ureido]acetamid

20

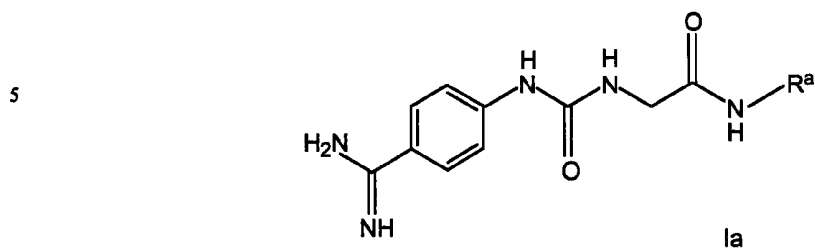


- 25 Til en løsning av forbindelsen ifølge eksempel 3e) (0,1 g, 0,3 mmol) i DMF (5 ml) ble benzhydrylamin (0,051 g, 0,3 mmol), NEM (0,064 g, 0,6 mmol) og TOTU (0,092 g, 0,3 mmol) tilsatt. Løsningen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten ble oppløst i vandig TFA (5 ml, 90%). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble løsningsmiddelet fjernet og resten ble
- 30 rensset ved HPLC og frysetørket for å gi 0,057 g (37%) av tittelforbindelsen. MS 402,3 (M+1)⁺

Analogt med de ovennevnte eksempler ble de følgende eksempelforbindelser tilberedt som kan betegnes som 2-[3-(4-karbamidoylfenyl)ureido]-N-(R^a-

- 35 substituert)acetamider (for eksempel forbindelsen med formel Ia der R^a er 3-klorbenzyl kan betegnes som 2-[3-(4-karbamidoylfenyl)ureido]-N-(3-klorbenzyl)acetamid).

Eksempelforbindelser med formel Ia:



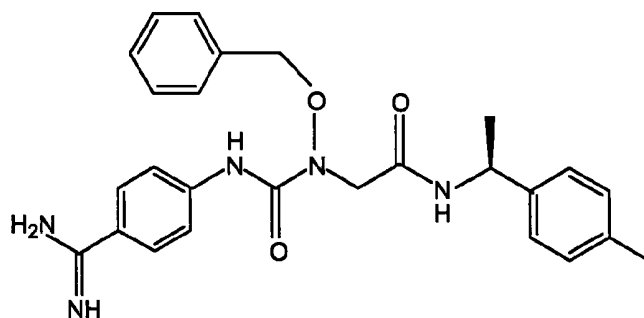
10	Eksempel	R ^a i formel Ia	MS
6		3-klorbenzyl	360,2 (M+1) ⁺
7		(S)-1-(1-naftyl)etyl	390,2 (M+1) ⁺
8		4-klorbenzyl	360,2 (M+1) ⁺
15	9	1-[4-(2,4-diklorfenoksy)fenyl]etyl	500,2 (M)+
10		2-hydroksy-2-fenyletyl	356,2 (M-1) ⁺
11		2-aminoetyl	279,1 (M+1) ⁺
12		4-aminobenzyl	441,4 (M+1) ⁺
13		4-karbamimidoylbenzyl	368,6 (M+1) ⁺
20			185,3 (M+2) ²⁺
14		3,3-difenylpropyl	430,3 (M+1) ⁺
15		1,2-difenyletyl	416,2 (M+1) ⁺
16		3,5-difluorbenzyl	362,1 (M+1) ⁺
17		2-klor-4-fluorbenzyl	378,1 (M+1) ⁺
25	18	(S)-1-fenyletyl	340,2 (M+1) ⁺
19		(R)-1-fenyletyl	340,2 (M+1) ⁺
20		2-(4-fenoksyfenyl)etyl	432,2 (M+1) ⁺
21		(S)-1-(4-metylfenyl)etyl	354,2 (M+1) ⁺
22		4-hydroksy-3-metoksybenzyl	372,2 (M+1) ⁺
30	23	3-(3-bromofenylsulfonylamino)propyl	513,1 (M+1) ⁺
24		1-(3-bromofenylsulfonyl)piperidin-4-yl	539,2 (M+1) ⁺
25		1-(3-hydroksykarbonylmetoksyfenyl)-1-fenylmetyl	476,1 (M+1) ⁺
26		4-amino-9H-fluoren-9-yl	414,1 (M+1) ⁺
35	27	1-(4-klorfenyl)-1-fenylmetyl	436,16 (M+1) ⁺
28		(S)-1-(4-bromofenyl)etyl	418,09 (M+1) ⁺
29		(S)-1-(4-nitrofenyl)etyl	385,16 (M+1) ⁺

30	(S)-1-(2-naftyl)etyl	390,20 (M+1) ⁺
31	1-(1,4-benzodioksan-5-yl)etyl	398,18 (M+1) ⁺
32	(S)-1-(3-bromofenyl)etyl	418,09 (M+1) ⁺
33	(S)-1-(4-klorfenyl)etyl	374,14 (M+1) ⁺
5 34	(S)-1-(3-metoksyfenyl)etyl	370,19 (M+1) ⁺
35	1-(4-metylsulfonylfenyl)etyl	418,16 (M+1) ⁺
36	1-[4-(4-metoksyfenoksy)fenyl]etyl	462,3 (M+1) ⁺
37	1-[4-(4-nitrofenoksy)fenyl]etyl	477,3 (M+1) ⁺
38	1-(4-fenoksyfenyl)etyl	432,3 (M+1) ⁺
10 39	1-(3,4-diklorfenyl)propyl	422,2 (M) ⁺
40	1-(4-pyridyl)metyl	327,1 (M+1) ⁺
		164,0 (M+2) ²⁺
41	1-fenyl-1-(4-pyridyl)metyl	403,19 (M+1) ⁺
42	1-metyl-1-fenyletyl	354,19 (M+1) ⁺
15 43	1-cyano-1-(4-fluorfenyl)metyl	369,15 (M+1) ⁺
44	(S)-indan-1-yl	352,18 (M+1) ⁺
45	(S)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-y	366,19 (M+1) ⁺

Eksempel 46

- 20 2-[1-benzyloksy-3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-[(S)-1-(4-metylfenyl)etyl]acetamid

25



a) 2-benzyloksyaminoeddiksyre-tert-butylester

Til en løsning av O-benzylhydroksylaminhydroklorid (5 g, 31,3 mmol) i tørr DMF (20 ml) ble tert-butyl-2-bromacetat (4,7 ml, 1 ekv.) og kaliumkarbonat (4,5 g, 1 ekv.) tilsatt.

- 5 Løsningen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert. Løsningsmiddelet ble fjernet, resten oppløst i etylacetat og ekstrahert med små porsjoner av 1N HCl, natriumkarbonatløsning og saltoppløsning. Etter tørking over natriumsulfat ble løsningsmiddelet fjernet til tørrhet for å gi 5,86 g (79 %) av tittelforbindelsen som en olje av tilfredsstillende renhet.

10 MS 182,1 (M+1-tert-butyl)⁺

b) 2-[1-benzyloksy-3-(4-cyanofenyl)ureido]eddiksyre-tert-butylester

- 15 Til en løsning av forbindelsen ifølge eksempel 46a) (2,5 g, 10,5 mmol) i tørr THF (20 ml) ble 4-cyanofenylisocyanat (1,5 g, 1 ekv.) tilsatt og blandingen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Opparbeidingen ble utført som beskrevet i trinn 40a) for å gi 4,0 g (99%) av tittelforbindelsen.

MS 326,1 (M+1-tert-butyl)⁺

20 c) 2-[1-benzyloksy-3-(4-cyanofenyl)ureido]eddiksyre

Forbindelsen ifølge eksempel 46b) (2 g, 5,2 mmol) ble behandlet med TFA (15 ml). Etter 1 time (LC-MS-kontroll) ble TFA fradestillert og resten ble samtidig fordampet med toluen for å gi 1,57 g (92%) av tittelforbindelsen.

25 MS 326,1 (M+1)⁺

d) (S)-2-[1-benzyloksy-3-(4-cyanofenyl)ureido]-N-(1-(4-metylfenyl)etyl)acetamid

- 30 Til forbindelsen ifølge 46c) (1,56 g, 4,83 mmol) i DMF (10 ml)/THF (20 ml), ble (S)-1-(4-metylfenyl)etylamin (0,68 g, 5 mmol), DIEA (0,83 ml, 1 ekv.) og TOTU (1,6 g, 1 ekv.) tilsatt. Løsningen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet, resten oppløst i etylacetat og ekstrahert som beskrevet i trinn 46a). Resten ble renset ved kromatografi for å gi 1,3 g (61%) av tittelforbindelsen.

MS 443,2 (M+1)⁺

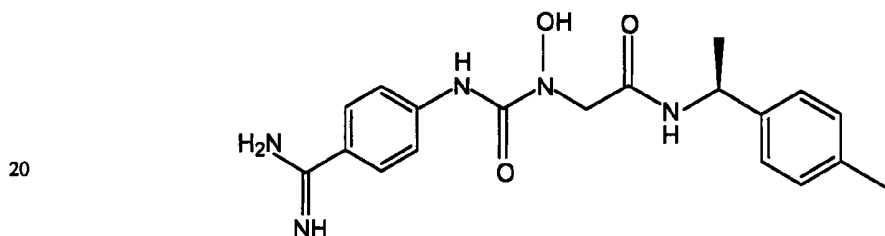
e) 2-[1-benzylloksy-3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-[(S)-1-(4-metylfenyl)etyl]acetamid

Forbindelsen ifølge eksempel 46d) (1,5 g, 3,39 mmol) ble oppløst i metanol (25 ml).

- 5 Tørr HCl-gass ble boblet gjennom løsningen ved 0 °C under omrøring i 4 timer, og omrøringen pågikk ved romtemperatur i ytterligere 16 timer. Fullstendighet av iminoesterdannelsen ble kontrollert via LC-MS. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i tørr metanol (20 ml). Ammoniumacetat (2,6 g, 34 mmol) ble tilsatt og den resulterende blanding ble omrørt i 40 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble
10 fjernet og en liten mengde vann tilsatt. Produktet ble filtrert, vasket med vann og tørket for å gi 1,02 g (50%) av tittelforbindelsen.
MS 460,20 (M+1)⁺

Eksempel 47

- 15 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)-1-hydroksyureido]-N-[(S)-1-(4-metylfenyl)etyl]acetamid

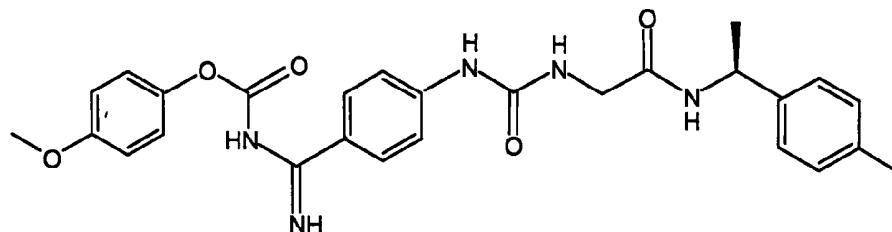


Forbindelsen ifølge eksempel 46 (104 mg, 0,2 mmol) ble hydrogenert ved hjelp av ammoniumformat (143 mg) og Pd/C (30 mg; 10%) i metanol (10 ml) ved

- 25 romtemperatur. Etter 16 timer (LC-MS-kontroll) ble blandingen frafiltrert og løsningsmiddelet fjernet. Gjenværende spormengder av format ble fjernet i høyvakuum ved forhøyet temperatur. 47 mg (57%) av tittelforbindelsen ble oppnådd.
MS 370,10 (M+1)⁺

30 Eksempel 48

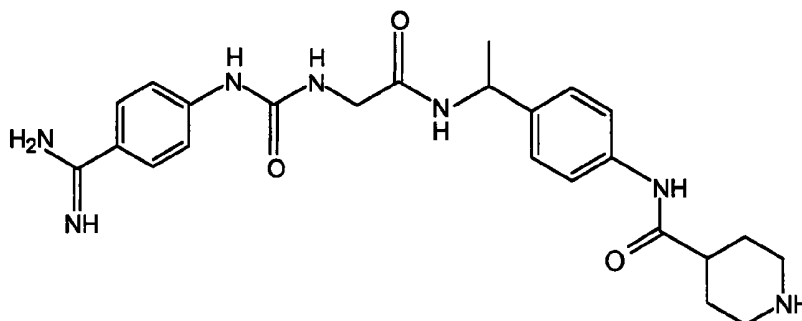
[imino-(4-{3-[[[(S)-1-(4-metylfenyl)etylkarbamoyl]metyl]ureido}fenyl)-metyl]-karbamidsyre-4-metoksyfenylester



Til forbindelsen ifølge eksempel 21 (310 mg, 0,9 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (20 ml), ble det tilsatt DIEA (0,34 g, 1,8 mmol) og 4-metoksyfenylklorformat (0,344 g, 1,8 mmol). Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur ble løsningsmiddelet fjernet i vakuum og resten ble rensed ved HPLC for å gi 63 mg (14%) av tittelforbindelsen. MS 504,2 (M+1)⁺

Eksempel 49

piperidin-4-karboksylsyre 4-(1-{2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]acetylamin}-etyl)fenylamid



a) 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]eddiksyre

En løsning av 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]eddiksyreetyler (24,48 g, 0,0926 mmol) forbindelse ifølge eksempel 3c) i etanol (100 ml) og NaOH (3,705 g, 0,0926 mol, i 5 ml vann) ble omrørt i 22 timer ved romtemperatur. Presipitatet ble frafiltrert og vasket med etanol for å gi 24,78 g av tittelforbindelsen. MS 258,2 (M)⁺

b) 4-(4-acetylphenylkarbamoyl)piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester

Til en løsning av piperidin-1,4-dikarboksylsyre 1-tert-butylester (1,69 g, 7,4 mmol) i DMF (20 ml) ble 1-(4-aminofenyl)etanon (1 g, 7,4 mmol), NEM (0,852 g, 7,4 mmol) og TOTU (2,427 g, 7,4 mmol) tilsatt. Løsningen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur.

Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i etylacetat (50 ml) og vasket med mettet, vandig NaHCO₃-løsning (5 ml) og HCl (1 N, 10 ml). Den organiske fase ble tørket (MgSO₄) og filtrert. Løsningsmiddelet ble fjernet for å gi 1,344 g (52%) av tittelforbindelsen.

5

c) 4-[4-(1-aminoetyl)fenylkarbamoyl]piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

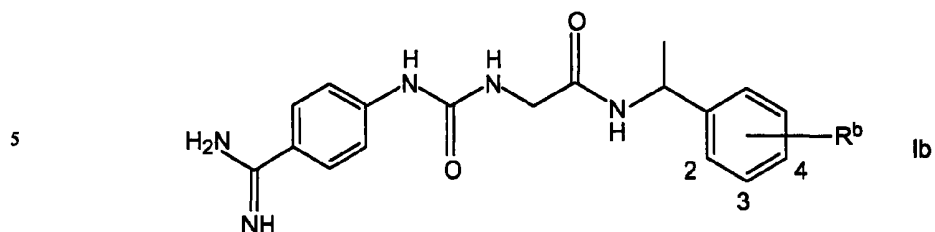
En løsning av forbindelsen ifølge eksempel 49b) (1,344 g, 3,88 mmol) og ammoniumacetat (5,619 g, 72,9 mmol) i metanol (70 ml) ble omrørt med
 10 natriumcyanoborhydrid (7,3 ml, 7,29 mmol, 1 M løsning i THF) i 7 dager.
 Løsningsmiddelet ble fjernet og resten ble omrørt med dietyleter (25 ml) og vann (50 ml). pH ble justert til 3-4 ved tilsetning av konsentrert HCl og fasene ble separert. Den vandige fase ble justert til pH > 11 ved tilsetning av KOH, og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄). Løsningsmiddelet ble fjernet for å gi 1,083 g (80%) av
 15 tittelforbindelsen.

d) piperidin-4-karboksylysyre 4-(1-{2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-acetylamino}etyl)fenylamid

20 Til en løsning av forbindelsen ifølge eksempel 49a) (0,05 g, 0,212 mmol) i DMF (5 ml) ble forbindelsen ifølge eksempel 49c) (0,059 g, 0,17 mmol), NEM (0,024 g, 0,212 mmol) og TOTU (0,065 g, 0,212 mmol) tilsatt. Løsningen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet og resten oppløst i TFA (0,5 ml). Etter 12 timer ble løsningsmiddelet fjernet og resten renses ved HPLC og frysetørket for å gi 59
 25 mg (60%) av tittelforbindelsen.
 MS 274,7 (M)²⁺

Analogt med eksempel 49 ble de følgende eksempelforbindelser med formel Ib tilberedt som kan betegnes 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-{1-[(R^b-
 30 substituert)fenyl]etyl}acetamid (for eksempel kan forbindelsen med formel Ib der R^b er 4-(3-metylbenzoylamino) betegnes som 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-{1-[4-(3-metylbenzoylamino)fenyl]etyl}acetamid).

Eksempelforbindelser med formel Ib:

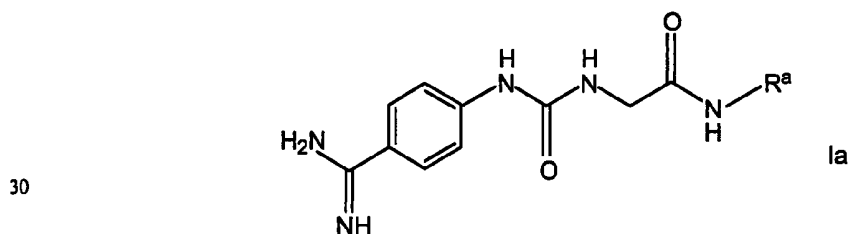


Eksempel	R ^b i formel Ib	MS
10 50	4-(3-metylbenzoylamino)	473,4 (M+1) ⁺
51	4-(pyridin-3-karbonylamino)	460,2 (M+1) ⁺
52	4-(3-fenoksybenzoylamino)	551,2 (M+1) ⁺
53	4-(3-methoksykarbonylbenzoylamino)	517,4 (M+1) ⁺
15 54	4-(4-aminobutyrylamino)	440,2 (M+1) ⁺
55	3-(fenylmetansulfonylamino)	509,39 (M+1) ⁺
56	3-(2-acetyl-amino-4-metyl-[1,3]tiazol-5-sulfonylamino)	573,37 (M+1) ⁺
57	3-(propan-2-sulfonylamino)	461,27 (M+1) ⁺
20 58	4-(3-metoksykarbonylfenylkarbamoyl)	517,41 (M+1) ⁺
59	4-(3-fenoksyfenylkarbamoyl)	551,45 (M+1) ⁺

Analogt med eksemplene 1 til 5 ble de følgende eksemplforbindelser tilberedt.

Eksempelforbindelsene med formel Ia som kan betegnes som

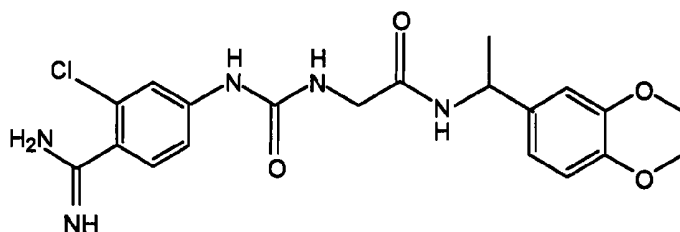
25 2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-N-(R^a-substituert)acetamider:



Eksempel	R ^a i formel Ia	MS
60	1-(2,4-bis-trifluormetylfenyl)etyl	476,3 (M+1) ⁺
61	1-(3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-6-yl)etyl	411,3 (M+1) ⁺
62	1-[4-(3-klorbenzyloksy)fenyl]etyl	480,1 (M+1) ⁺
63	1-[4-(3-metoksybenzyloksy)fenyl]etyl	476,2 (M+1) ⁺
64	1-(4-benzyloksy-3-metoksykarbonyl-fenyl)etyl	504,2 (M+1) ⁺
65	1-(4-acetylamino-3-bromfenyl)etyl	475,2 (M+1) ⁺
66	1-(4-ureidofenyl)etyl	398,3 (M+1) ⁺
67	1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]etyl	425,4 (M+1) ⁺

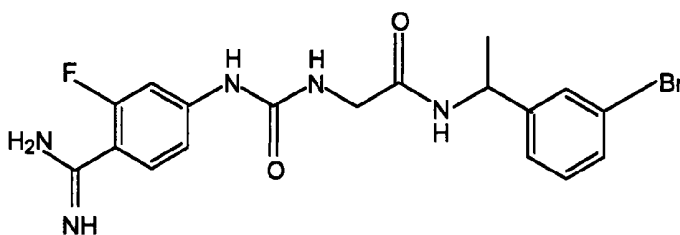
Eksempel 68

- 2-[3-(4-karbamimidoyl-3-klorfenyl)ureido]-N-[1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl)etyl]acetamid

MS 432,2 (M+1)⁺

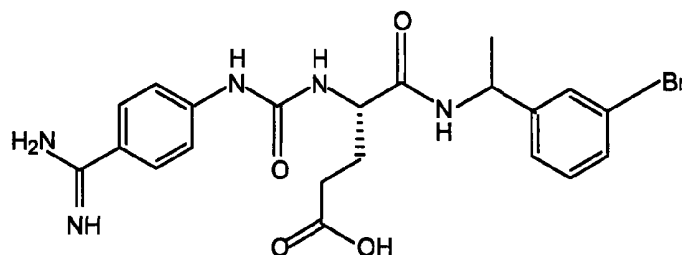
Eksempel 69

N-[(S)-1-(3-bromofenyl)etyl]-2-[3-(4-karbamimidoyl-3-fluorfenyl)ureido]-acetamid

MS 436,0 (M+1)⁺

Eksempel 70

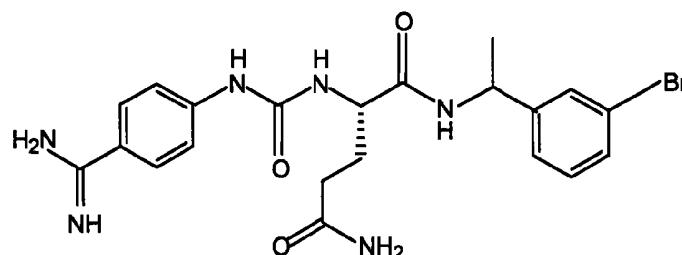
(S)-4-[[[(S)-1-(3-bromofenyl)etyl]karbamoyl]-4-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]-smørsyre



MS 492,05 (M+1)⁺

Eksempel 71

(S)-2-[3-(4-karbamimidoylfenyl)ureido]pentandionsyre 5-amid 1-[(S)-1-(3-bromofenyl)etylamid]



MS 496,06 (M+1)⁺

Farmakologisk testing

Evnen til forbindelsene med formel I til å inhibere faktor VIIa eller andre enzymer som faktor Xa, trombin, plasmin eller trypsin, kan vurderes ved bestemmelse av konsentrasjonen av forbindelsen med formel I som inhiberer enzymaktiviteten med 50%, dvs. IC₅₀-verdien, som er forbundet med inhibisjonskonstanten K_i. Rensete enzymer anvendes i kromogene analyser. Konsentrasjonen av inhibitor som medfører en 50% reduksjon i hydrolysegraden av substrat, bestemmes ved lineær regresjon etter plotting av de relative hydrolysegrader (sammenliknet med uinhibert kontroll) versus log av konsentrasjonen til forbindelsen med formel I. For beregning av inhibisjonskonstanten K_i korrigeres IC₅₀-verdien for konkurranse med substrat ved anvendelse av formelen $K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{substratkonsentrasjon}/K_m)\}$, der K_m er

Michaelis-Menten-konstanten (Chen og Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; som er inkorporert her i dokumentet ved referanse).

5 a) Factor VIIa (FVIIa) analyse

Den inhibitoriske aktivitet (uttrykt som inhibisjonskonstant $K_i(\text{FVIIa})$) av forbindelsene med formel I mot faktor VIIa/vevsfaktoraktivitet, ble bestemt ved anvendelse av en kromogen analyse, i hovedsak som beskrevet tidligere (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 10 37 (1998) 1053-1059 som er inkorporert her i dokumentet ved referanse). Kinetisk analyse ble utført ved 25 °C i halvareal mikrotiterplater (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) ved anvendelse av en kinetisk plateavleser (Molecular Devices Spectramax 250). En typisk analyse besto av 25 µl human faktor VIIa og TF (henholdsvis sluttkonsentrasjon 5 nM og 10 nM), kombinert med 40 µl av 15 inhibitorfortynninger i 10% DMSO/TBS-PEG-buffer (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl_2 , 0,05% PEG 8000, pH 8,15). Etter en preinkuberingsperiode på 15 minutter ble analysen initiert ved tilsetning av 35 µl av det kromogene substrat S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilid, Pharamcia Hepar Inc., 500 µM sluttkonsentrasjon).

20 De følgende testresultater (inhibisjonskonstanter $K_i(\text{FVIIa})$) ble oppnådd.

Eksempel	$K_i(\text{FVIIa})$	Eksempel	$K_i(\text{FVIIa})$
Forbindelse	(µM)	Forbindelse	(µM)
25 Eksempel 1	14,9	Eksempel 2	20,9
Eksempel 3	0,97	Eksempel 4	1,94
Eksempel 5	0,73	Eksempel 6	2,17
Eksempel 9	0,48	Eksempel 15	6,30
Eksempel 18	0,43	Eksempel 19	20,2
30 Eksempel 21	0,13	Eksempel 30	0,026
Eksempel 36	0,083	Eksempel 37	0,086
Eksempel 40	7,89	Eksempel 41	0,84
Eksempel 42	7,62	Eksempel 43	8,47
Eksempel 44	1,50	Eksempel 45	1,41
35 Eksempel 49	0,013	Eksempel 51	0,050
Eksempel 52	0,012	Eksempel 54	0,047
Eksempel 60	0,027	Eksempel 61	0,023

Eksempel 64 0,033

Eksempel 68 3,94

Eksempel 69 0,116

Eksempel 70 0,539

- De følgende tester kan fungere for å undersøke inhibisjonen av andre utvalgte
 5 koagulasjonsenzymer og andre serinproteaser ved forbindelser ifølge formel I, og
 følgelig bestemme deres spesifisitet.

b) Faktor Xa-analyse

- TBS-PEG buffer (50 mM Tris-Cl, pH 7,8, 200 mM NaCl, 0,05% (w/v) PEG-8000,
 10 0,02% (w/v) NaN_3 anvendes i denne analysen. IC_{50} bestemmes ved å kombinere de
 passende brønner av en Costar halvareal mikrotiterplate 25 μl human faktor Xa
 (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) i TBS-PEG; 40 μl 10%
 (v/v) DMSO i TBS-PEG (uinhibert kontroll) eller ulike konsentrasjoner av forbindelsen
 som skal testes, fortynnet i 10% (v/v) DMSO i TBS-PEG; og substratet S-2765 (N(α)-
 15 benzyloksykarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi Pharmacia, Inc., Franklin,
 Ohio) i TBS-PEG.

- Analysen utføres ved preinkubering av forbindelsen med formel I pluss enzym i 10
 minutter. Deretter initieres analysen ved tilsetning av substrat for å oppnå et sluttvolum
 20 på 100 μl . Den initielle hastighet på kromogen substrathydrolyse måles ved endring i
 absorpsans ved 405 nm ved anvendelse av en Bio-tek Instruments kinetisk plateavleser
 (Ceres UV900HDI) ved 25 °C under den lineære delen av tidsforløpet (vanligvis 1,5
 minutter etter tilsetning av substrat). Enzymkonsentrasjonen er 0,5 nM og
 substratkonsentrasjonen er 140 μM .

25

c) Trombin analyse

- TBS-PEG-buffer anvendes ved denne analysen. IC_{50} bestemmes som ovenfor for faktor
 Xa-analysen, med unntak av at substratet er S-2366 (L-PyroGlu-L-Pro-L-Arg-p-
 nitroanilid; Kabi) og enzymet er humant trombin (Enzyme Research Laboratories, Inc.,
 30 South Bend, Indiana). Enzymkonsentrasjonen er 175 μM .

d) Plasmin analyse

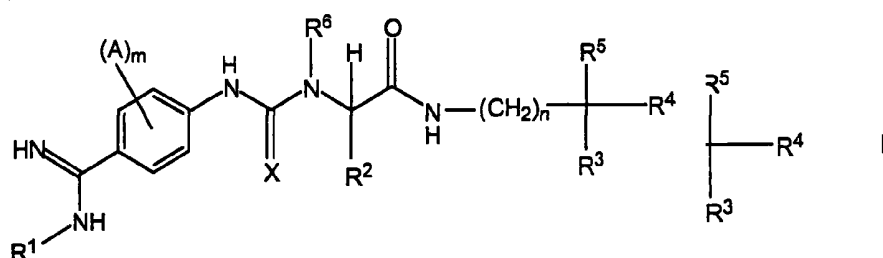
- TBS-PEG-buffer anvendes ved denne analysen. IC_{50} bestemmes som ovenfor for faktor
 Xa-analysen, med unntak av at substratet er S-2251 (D-Val-L-Leu-L-Lys-p-nitroanilid;
 35 Kabi) og enzymet er humant plasmin (Kabi). Enzymkonsentrasjonen er 5 nM og
 substratkonsentrasjonen er 300 μM .

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den har formelen

5 I,



der m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

10 n er 0, 1, 2 eller 3;

A er halogen;

X er oksygen;

15 R¹ er valgt blant hydrogen, og fenylloksykarbonyl-, der fenylgruppen er usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller ulike substituenten valgt blant (C₁-C₁₂)-alkoksy;

20 R² er valgt blant hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl, fenyl, fenyl-(C₁-C₄)-alkyl-, R²⁰-(C₁-C₁₂)-alkyl-, der R²⁰ er valgt blant hydroksykarbonyl-, aminokarbonyl- eller (C₁-C₁₂)-alkoksykarbonyl;

R³ er valgt blant hydrogen eller cyano;

25 R⁴ er valgt blant fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, fluorenyl, indanyl, piperidiny, benzodioksany, pyridyl, dihydrobenzodioksiny eller dihydrobenzoksaziny, hvor samtlige av disse grupper er usubstituerte eller substituerte med en eller flere identiske eller ulike R¹⁰ substituenten;

30 R⁵ er valgt blant hydrogen, (C₁-C₁₂)-alkyl eller fenyl, eller

R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er bundet til en indan-, tetrahydronaftalen- eller fluorenring, der den resulterende $R^4(R^5)C$ -gruppen er usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller forskjellige R^{10} -substituenten;

5

R^6 er valgt blant hydrogen, hydroksy eller fenyl-(C_1 - C_4)-alkoksy-;

R^{10} er valgt blant (C_1 - C_{12})-alkyl, (C_1 - C_8)-alkoksy, fenyl-(C_1 - C_4)-alkoksy-, fenoksy-, hydroksykarbonyl-(C_1 - C_4)-alkoksy, (C_1 - C_8)-alkoksykarbonyl-(C_1 - C_4)-alkoksy, Het, trifluormetyl, halogen, okso, hydroksy, amino, (C_1 - C_{12})-alkylkarbonylamino-, aminokarbonylamino-, fenylkarbonylamino-, Het-karbonylamino-, amino- C_1 - C_4)-alkylkarbonylamino-, fenylaminokarbonyl, (C_1 - C_8)-alkoksykarbonyl-, cyano, nitro, amidin, (C_1 - C_8)-alkylamino-, di-((C_1 - C_8)-alkyl)amino-, (C_1 - C_8)-alkylsulfonyl-, fenylsulfonyl-, (C_1 - C_8)-alkylsulfonylamino-, fenyl-(C_1 - C_4)-alkylsulfonylamino- eller Het-sulfonylamino-, der Het er valgt blant piperidyl, pyridyl, tiazolyl eller morfolinyl, der hver av fenylgruppene og Het- gruppene i en R^{10} -gruppe er usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller ulike substituenten valgt blant halogen, nitro, (C_1 - C_8)-alkyl, (C_1 - C_8)-alkoksy, fenoksy-, fenyl-(C_1 - C_4)-alkoksy-, (C_1 - C_8)-alkoksykarbonyl-, (C_1 - C_8)-alkylkarbonylamino-,

20

i alle sine stereoisomere former og blandinger derav i et hvilken som helst forhold, og deres fysiologisk akseptable salter.

2.

25 Forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 er hydrogen i alle sine stereoisomere former og blandinger av disse i et hvilket som helst forhold, og dens fysiologisk akseptable salter.

3.

30 Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, k a r - a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er hydrogen, i alle sine stereoisomere former og blandinger av disse i et hvilket som helst forhold, og dens fysiologisk akseptable salter.

35

4.

Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der R^6 er hydrogen eller hydroksy, i alle sine stereoisomere former og blandinger av disse i et hvilket som helst forhold, og dens fysiologisk akseptable salter.

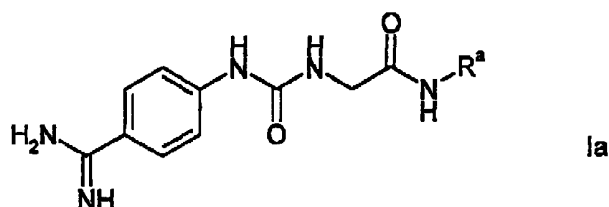
5

5.

Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r - a k t e r i s e r t v e d a t n e r 0, R^3 er hydrogen og R^5 er metyl, etyl eller fenyl, der fenylgruppen er usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller ulike substituenten R^{10} ; i alle sine stereoisomere former og blandinger av disse i et hvilket som helst forhold, og dens fysiologisk akseptable salter.

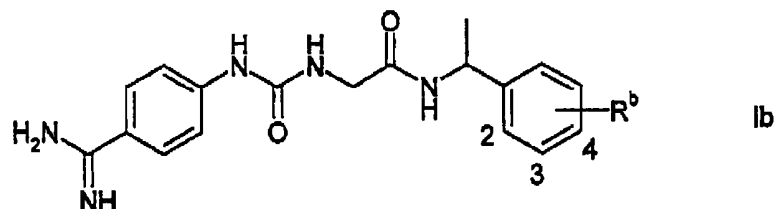
6.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i - s e r t v e d a t forbindelsen med formel I er en forbindelse med formel Ia



der R^a er en gruppe utvalgt fra (S)-1-(1-naftyl)etyl, 1-[4-(2,4-diklorfenoksy)fenyl]etyl, (S)-1-fenyletyl, (R)-1-fenyletyl, (S)-1-(4-metylfenyl)etyl, (S)-1-(4-bromfenyl)etyl, (S)-1-(4-nitrofenyl)etyl, (S)-1-(2-naftyl)etyl, 1-(1,4-benzodioksan-5-yl)etyl, (S)-1-(3-bromfenyl)etyl, (S)-1-(4-klorfenyl)etyl, (S)-1-(3-metoksyfenyl)etyl, 1-(4-metylsulfonylfenyl)etyl, 1-[4-(4-metoksyfenoksy)fenyl]etyl, 1-[4-(4-nitrofenoksy)fenyl]etyl, 1-(4-fenoksyfenyl)etyl, 1-(3,4-diklorfenyl)propyl, 1-(2,4-bis-trifluormetylfenyl)etyl, 1-(3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4-oksazin-6-yl)etyl, 1-[4-(3-klorbenzyloksy)fenyl]etyl, 1-[4-(3-metoksybenzyloksy)fenyl]etyl, 1-(4-benzyloksy-3-metoksykarbonyl-fenyl)etyl, 1-(4-acetylamino-3-bromfenyl)etyl, 1-(4-ureidofenyl)etyl og 1-[4-morfolin-4-yl]fenyl]etyl,

eller en forbindelse med formel Ib

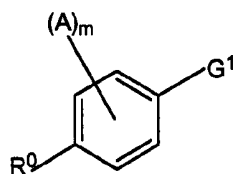


der R^b er en gruppe utvalgt fra 4-(piperidin-4-karbonyl), 4-(3-metylbenzoylamino), 4-(pyridin-3-karbonylamino), 4-(3-fenoksybenzoylamino), 4-(3-metoksykarbonyl-
 5 benzoylamino), 4-(4-aminobutyrylamino), 3-(fenylmetansulfonylamino), 3-(2-acetyl-
 4-metyl-[1,3]tiazol-5-sulfonylamino), 3-(propan-2-sulfonylamino), 4-(3-metoksykarbonylfenylkarbamoyl) og 4-(3-fenoksyfenylkarbamoyl).

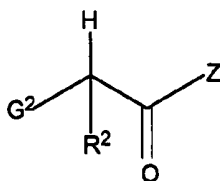
7.

10 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 1, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter binding av forbindelsene med formel II, III og IV med dannelsen av en ureabro mellom gruppene G^1 og G^2 i formel II og III og en amidbinding mellom COZ-gruppen i formel II og NH_2 -gruppen i formel IV,

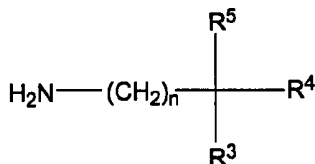
15



II



III



IV

der enten G^2 er utvalgt blant isocyanat (C_1-C_6)-alkoksykarbonylamino, triklormetylkarbonylamino og azolyl-N-karbonylamino, der disse grupper inneholder gruppen R^6 og
 20 G^1 er NH_2 , eller G^1 er utvalgt blant isocyanat, (C_1-C_6)-alkoksykarbonylamino, triklormetylkarbonylamino og azolyl-N-karbonylamino og G^2 er NHR^6 , og Z i forbindelsen med formel III er hydroksy eller en nukleofil, substituerbar spaltbar gruppe, R^0 i forbindelsen med formel II er gruppen $R^1NH-C(=NH)-$ eller en beskyttet form av dette eller en forløpergruppe av dette, og m, n, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er definert som i
 25 kravene 1 til 6, men der funksjonelle grupper også kan være tilstede i beskyttet form eller i form av en forløpergruppe.

8.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter minst en forbindelse med formel I ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 og/eller et fysiologisk akseptabelt salt av denne, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

9.

Forbindelse med formel I ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 og/eller et fysiologisk akseptabelt salt av denne for anvendelse som en inhibitor av faktor VIIa.

10

10.

Forbindelse med formel I ifølge ett eller flere av kravene 1 til 6 og/eller et fysiologisk akseptabelt salt av denne for inhibisjon eller reduksjon av blodkoagulasjon eller inflammatorisk respons eller for anvendelse ved behandling av kardiovaskulære forstyrrelser, tromboemboliske sykdommer eller restenoser.

15