

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 453

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 237/00

A 61 K 31/16

A 61 P 7/02

A 61 P 9/00

A 61 P 29/00

A 61 P 35/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10041402**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/09753**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/016312**

(71) Přihlašovatel:

MORPHOCHEM AG, München, DE;

(72) Původce:

Cappi Michael W., München, DE;

Fuchs Thilo, München, DE;

Eckl Robert, München, DE;

Schabbert Silke, München, DE;

(74) Zástupce:

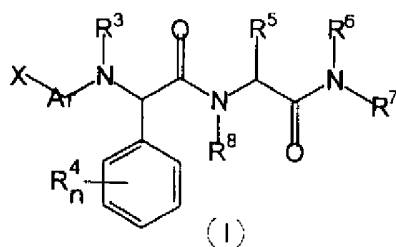
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové sloučeniny, které inhibují aktivitu faktoru
Xa**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají specifický význam, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, hydráty, jejich použití a farmaceutické kompozice s jejich obsahem. Tyto sloučeniny mohou být používány k inhibici faktoru Xa a k prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění.



Nové sloučeniny, které inhibují aktivitu faktoru Xa

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových sloučenin s účinkem zabraňujícím srážlivosti krve (tak zvaná antikoagulancia), jakož i jejich farmakologicky přijatelných solí resp. solvátů a hydrátů, farmaceutických kompozic, které je obsahují jako účinnou látku, způsobu výroby takových sloučenin, solí a kompozic a rovněž i jejich použití k prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění. Tyto sloučeniny, soli a kompozice představují velice účinné inhibitory faktoru Xa. Předložený vynález se týká také prekursorů léčiv (pro-drog), opticky aktivních forem, racemátů a diastereoisomerů těchto sloučenin a solí.

Dosavadní stav techniky

Tromboembolická onemocnění spočívají na zvýšeném sklonu ke srážlivosti krve u osob při rizikových faktorech, jako jsou například větší operace, delší znehybnění, zlomeniny kostí dolních končetin, otylost, poruchy metabolismu krevního tuku, infekce gramnegativními organizmy, rakovina a vyšší stáří.

Žilní trombózy mohou vést k tomu, že se v tkáni, obstarávané postiženou žilou, vyvine edém nebo zánět. Trombóza hlouběji ležící žíly (tak zvaná "trombóza hlubokých žil") může vést k závažným komplikacím jako např. k plicní embolii. Trombóza tepny může vést k ischemické nekróze tkáně zásobované postiženou tepnou, jako např. v případě postižení věnčité srdeční tepny k infarktu myokardu. Další tromboembolická onemocnění jsou např. arterioskleróza, apoplexie (mrtvičný záchvat), angina pectoris, claudicatio intermittens.

Za normálních fyziologických podmínek přirozené srážení krve chrání před větší ztrátou krve z cév. Při srážení krve probíhá přeměna kapalné krve na krevní koláč, rosolovitou hmotu, která vytvářením zátky působí utěšňování cév. Ve vícestupňovém pochodu, tak zvané kaskádě srážení krve, probíhá při tom přeměna v plasmě přítomného, rozpustného fibrinogenu na vláknitou rosolovitou sraženinu, fibrin.

Rozlišuje se mezi dvěma rozdílnými cestami aktivace srážení krve. Vnitřní cesta srážení krve nastává, když krev přichází do styku s nefysiologickými povrchy.

Vnější cesta srážení krve nastává při poranění cév. Obě cesty srážení krve vyúsťují do cesty společné, ve které krev srážející faktor X, serin-proteináza je převáděna do své aktivní formy (faktor Xa). Faktor Xa, spolu s faktorem Va a Ca^{2+} , způsobuje v tak zvaném protrombinázovém komplexu, že protrombin je přeměňován na trombin, který ze své strany odštěpováním peptidů z fibrinogenu uvolňuje monomery fibrinu, které jsou schopny koagulovat na vlákna fibrinu. Pomocí faktoru XIII dochází konečně k příčnému zesíťování a tím ke stabilizaci vláken fibrinu.

Antikoagulancia se aplikují jak při prevenci tak také při ošetřování tromboembolických onemocnění. V užším smyslu se u antikoagulancií okamžitě působící heparin, který přímo inhibuje určité faktory srážení krve, odlišuje od antagonistů vitamínu K (např. kumarinových derivátů). Posledně jmenované inhibují v játrech produkci určitých srážecích faktorů závisících na přítomnosti vitamínu K a nastupují se svým účinkem teprve pomalu. Dalšími prostředky potlačujícími srážení krve jsou fibrinolytika, která vyvolávají přímou nebo nepřímou aktivaci fibrinolytického systému a inhibitorů agregace trombocytů jako je např. kyselina acetylsalicylová. Řídčeji aplikovaným postupem je snižování hladiny fibrinogenu v krvi enzymem ancred. Cílem používání prostředků potlačujících srážlivost krve je zabránit vzniku krevní sraženiny uzavírající cévy nebo také, po jejím vytvoření, ji opět rozpustit.

Shora vyjmenovaná antikoagulancia v užším slova smyslu, tj. heparin a antagonisté vitamínu K, mají nevýhody. U heparinu se rozlišuje nefrakcionovaný heparin (UFH) a heparin s nízkou molekulovou hmotností (LMWH). U UFH je nevýhodou skutečnost, že zpravidla musí být podáván intravenózně, vykazuje kolísající účinek na potlačování srážlivosti krve a tak činí nezbytným častý dohled na pacienta a upravování dávky. LMWH sice může být subkutánně nasazován v konstantním dávkování bez dohlížení, avšak na základě jeho krátké délky řetězce vykazuje proti UFH snížený účinek.

Antagonisté vitamínu K, jako např. warfarin, projevují od pacienta k pacientovi rozdílnou účinnost, podmíněnou pravděpodobně geneticky. Vedle shora zmíněného pomalu nastupujícího účinku je to spojeno s nevýhodou, že pacienti musí být kontrolováni a je nezbytné individuální upravování dávky.

Další známá antikoagulancia náleží do skupiny inhibitorů trombinu. Aktuální přehledy vztahující se k výzkumným činnostem na tomto poli se nalézají např. u Jules A. Shafer, *Current Opinion in Chemical Biology* 2, 458-485 (1988), Joseph P. Vacca, *Current Opinion in Chemical Biology* 4, 394-400 (2000) a také Fahad Al-

Obeidi a James A. Ostrem, *DDT*, svazek 3, č. 5, květen 223-231 (1998). Rozhodující nevýhoda inhibitorů trombinu tkví v tom, že k docílení vyžadovaného účinku *in vivo* je potřebné silné potlačení aktivity trombinu takovým způsobem, že se může zvýšit sklon ke krvácení a to znesnadňuje dávkování.

Inhibitory faktoru Xa naproti tomu způsobují potlačení nové tvorby trombinu z protrombinu, zatímco nenarušují existující aktivitu trombinu, která je nutná pro primární hemostázu.

Vedle shora vyjmenovaných přehledných článků mohou zde být na příklad citovány: DE 197 43 435, DE 197 55 268, DE 198 19 548, DE 198 39 499, jakož i WO 0031068.

Spektra účinku a vedlejších účinků těchto inhibitorů faktoru Xa nejsou z části ještě úplně prozkoumána.

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu bylo poskytnutí nových sloučenin s užitečnými vlastnostmi, zejména s účinkem potlačujícím srážlivost krve.

Přesněji vyjádřeno, úkolem předloženého vynálezu bylo poskytnutí nových inhibitorů Faktoru Xa se zlepšenou účinností, zmenšeným vedlejším účinkem a/nebo zvýšenou selektivitou. Mimo to měly být dány k dispozici vhodné farmaceutické kompozice. Tyto sloučeniny resp. kompozice měly být aplikovatelné zejména orálně.

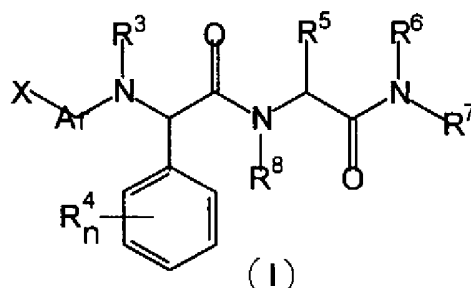
Dalším úkolem předloženého vynálezu bylo poskytnutí způsobu výroby těchto nových sloučenin.

V dalším měly tyto nové sloučeniny být vhodné k prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění.

Předložený vynález popisuje sloučeniny potlačující srážlivost krve, jejich farmakologicky přijatelné soli resp. solváty a hydráty i formulace, které jsou nové, vykazují vysokou aktivitu a selektivitu a mohou být podávány orálně. V dalším se předložený vynález týká prekurzorů léčiv (pro-drog), opticky aktivních forem, racemátů a diastereoisomerů těchto sloučenin a solí. Řečené sloučeniny a soli mohou ze své strany být také prekurzory (pro-drogami), které jsou aktivovány teprve metabolismem. Popisovány jsou rovněž farmaceutické kompozice, které řečené sloučeniny, resp. soli atd., obsahují jako účinnou látku. Mimo to se popisuje více přímých a jednoduchých syntéz sloučenin podle vynálezu, prekurzorů (pro-drog), solí

a kompozic a také meziproduktů, které jsou v takových syntézách užitečné. V dalším je popisováno použití těchto sloučenin k prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění.

Předmětem předloženého vynálezu je sloučenina obecného vzorce (I):



v němž

X je rovno Cl, Br, nebo $R^1-N=C(-NH_2)-$, kde R^1 je H, OH, $-C(=O)OR^2$, alkyl, aralkyl, aralkyloxy nebo heteroalkyl skupina jako například alkyloxy, acyl nebo acyloxy, přičemž R^2 je alkyl jako je methyl, ethyl nebo *terc*-butyl, heteroalkyl, karbocyklická skupina, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl nebo aralkyl jako benzyl;

Ar je rovno arylenu, heteroarylen, heteroarylalkylenu nebo aralkylenu, přičemž X je vázáno přímo na aromatický kruhový systém;

R^3 je rovno H, alkylu jako je C_1-C_4 alkyl, heteroalkylu nebo aralkylu;

R^4 skupiny jsou na sobě nezávislé alkylskupiny, které mohou být substituovány jedním nebo více -OH nebo $-NH_2$ zbytky, nebo heteroalkylskupiny, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylskupiny, arylskupiny, heteroarylskupiny nebo aralkylskupiny, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány jednou nebo více nesubstituovanými skupinami zvolenými z alkylu, heteroalkylu jako je například alkyloxy, acyl nebo acyloxy, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu nebo aralkylu, nebo jsou hydroxyskupiny anebo glykosyloxy-skupiny.

n je celé číslo od 0 do 5, zejména 0, 1 nebo 2 (podle preferovaného způsobu provedení je $n = 0$);

R^5 je rovno H, alkylu, heteroalkylu, karbocyklické skupině, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu, heteroarylalkylu nebo aralkylu;

R^6 a R^7 nezávisle na sobě jsou H, alkyl, heteroalkyl, karbocyklická skupina, heterocykloalkyl jako například aryl-heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl nebo

heteroarylalkyl, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány jednou nebo více zejména nesubstituovanými skupinami zvolenými z alkylu, heteroalkylu jako je například alkoxy, acyl nebo acyloxy, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu, aralkylu, -OH nebo -NH₂, nebo jsou společně částí heterocykloalkylového kruhového systému, zejména arylheterocykloalkylového kruhového systému jako je například aryl- nebo heteroaryl-piperaziny, nebo heteroarylového kruhového systému, přičemž tyto systémy mohou být substituovány jednou nebo více zejména nesubstituovanými skupinami volenými z alkylu, heteroalkylu jako je například alkoxy, acyl nebo acyloxy, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu, aralkylu, -OH nebo -NH₂; a

R⁸ je H, alkyl, heteroalkyl, karbocyklická skupina, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl nebo aralkyl, anebo společně s R⁵ je součástí heterocykloalkylového kruhového systému;

anebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, hydrát nebo farmaceuticky přijatelná formulace.

Sloučeniny vzorce (I) obsahují na základě své substituce jedno nebo více center chiralit. Předložený vynález proto zahrnuje jak všechny čisté enantiomery a všechny čisté diastereoismery, tak také jejich směsi v každém poměru mísení.

Výraz alkyl se vztahuje na nasycenou nebo alespoň částečně nenasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která například vykazuje 1 až 12 uhlíkových atomů, zejména 1 až 6 uhlíkových atomů, jako je methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, *tert*-butyl-, n-hexyl-, 2,2-dimethylbutyl-, n-oktyl-, allyl-, isoprenyl- nebo hexa-2-enyl-skupina.

Výraz heteroalkyl se vztahuje na alkylovou skupinu, v níž je jeden nebo více uhlíkových atomů nahrazeno nejméně jedním kyslíkovým, dusíkovým, fosforovým nebo sirným atomem, přičemž preferován je kyslíkový a dusíkový atom, jako je například alkoxy skupina jako methoxy skupina nebo ethoxy skupina, či methoxymethyl skupina, kyanoskupina nebo 2,3-dioxyethyl skupina. Dále se výraz heteroalkyl vztahuje na karboxylovou kyselinu nebo od karboxylové kyseliny odvozenou skupinu jako např. acyl, acyloxy, karboxyalkyl, karboxyalkylester jako je methyl-karboxyalkylester, karboxyalkylamid, alkoxykarbonyl nebo alkoxykarbonyloxy.

Výraz karbocyklická skupina se vztahuje na nasycenou nebo částečně nenasycenou cyklickou skupinu, která vykazuje jeden nebo více kruhů tvořících kostru, jež obsahuje např. 3 až 14 uhlíkových atomů, zejména 5 nebo 6 až 10

uhlíkových atomů, např. skupinu cyklopropylovou, cyklohexylovou, tetralinovou nebo cyklohex-2-enylovou. Heterocykloalkylová skupina může být dále substituována nesubstituovanou alkylskupinou, heteroalkylskupinou, heteroarylskupinou nebo arylskupinou.

Výraz heterocykloalkyl se vztahuje na karbocyklickou skupinu, ve které jeden nebo více uhlíkových atomů je nezávisle na sobě nahrazeno kyslíkovým, dusíkovým, fosforovým nebo sírným atomem. Heterocykloalkylová skupina může být dále substituována nesubstituovanou alkylskupinou, heteroalkylskupinou, heteroarylskupinou nebo arylskupinou a jako příklad může být skupinou piperidinovou, morfolinovou, N-methylpiperazinovou nebo N-fenylpiperazinovou.

Výraz aryl se vztahuje na aromatickou cyklickou skupinu, která má jeden nebo více kruhů a je tvořena kóstrou, jež obsahuje např. 5 až 14 uhlíkových atomů, obzvláště 5 nebo 6 až 10 uhlíkových atomů. Arylová skupina může mimo to být substituována nenasycenými alkylskupinami nebo heteroalkylskupinami, -OH, -CN, -NO₂ nebo -NH₂ a může být např. fenylskupinou, naftylskupinou, 2-, 3- nebo 4-methoxyfenylskupinou, 2-, 3- nebo 4-ethoxyfenylskupinou, 4-karboxyfenylalkylskupinou nebo 4-hydroxyfenylskupinou.

Výraz heteroaryl se vztahuje na arylskupinu, ve které je jeden nebo více uhlíkových atomů nezávisle na sobě nahrazeno kyslíkovým, dusíkovým, fosforovým nebo sírným atomem. Nahrazovány jsou zejména jen 1 nebo 2 uhlíkové atomy. Příklady takových skupin jsou 4-pyridylskupina, 2-imidazolylskupina, 3-pyrazolylskupina a isochinolinylskupina.

Výraz aralkyl se vztahuje na skupiny, které podle příslušných, shora uvedených definic zahrnují jak arylskupiny tak alkylskupiny a/nebo karbocyklické skupiny, např. skupinu benzylovou nebo tetrahydronaftalenovou. Výraz heteroarylalkyl se vztahuje na aralkylové skupiny, ve kterých je jeden nebo více uhlíkových atomů nezávisle na sobě nahrazeno kyslíkovým, dusíkovým, fosforovým nebo sírným atomem, např. tetrahydroisochinolinylskupina, 2- nebo 3-ethylindolylskupina, nebo 4-methylpyridinoskupina.

Výrazy alkyl, heteroalkyl, karbocyklická skupina, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl a aralkyl se vztahují na skupiny, ve kterých je jeden nebo více vodíkových atomů nahrazeno atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo zbytky -OH, -NH₂ nebo -SH. Tyto výrazy se v dalším vztahují na odpovídající

skupiny, které jsou substituovány nesubstituovanými alkylskupinami, heteroalkylskupinami, aralkylskupinami nebo aralkyloxyskupinami.

Výrazy arylen, heteroarylen, heteroarylalkylen a aralkylen se vztahují na dvakrát substituované skupiny arylu, heteroarylu, heteroarylalkylu a aralkylu, tj. na skupiny, které nesou nejméně dva jiné substituenty než H.

Výraz "glykosyloxyskupina" se v kontextu předloženého vynálezu vztahuje na α - nebo β -O-glykosylovou vazbou vázaný sacharid, zvláště monosacharid zejména glukosu nebo fruktosu.

Preferovány jsou sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (II), v němž $X = R^1-N=C(-NH_2)-$.

Dále jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), v němž $R^1 = H, OH$ nebo C_1-C_4 -alkyloxy jako methoxy nebo ethoxy.

Mimo to jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), v němž Ar je substituovaný nebo nesubstituovaný m-fenylen.

Přednost je dávana zvláště sloučeninám obecného vzorce (I) v němž Ar je m-fenylen v para poloze k X substituovaný $-OH$, $-NH_2$, skupinou C_1-C_4 -alkyloxy (např. methoxy-), C_1-C_4 -alkylamino, C_2-C_6 -dialkylamino nebo atomem halogenu (např. chlorem nebo fluorem).

V dalším pak jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), v němž $R^3 = H$.

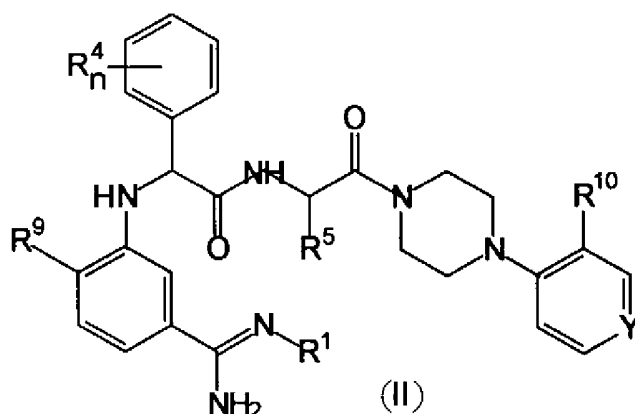
Dále pak jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), v němž skupiny R^4 jsou nezávisle na sobě $-OH$, $-OCH_2COOH$, $-COOH$, C_1-C_4 -alkyloxyskupina, glykosyloxyskupina nebo halogenový atom jako např. F nebo Cl. Zvláště preferovanou skupinou R^4 je $-OCH_2COOH$, $-COOH$ nebo skupina β -D-glukosyloxy.

Dále je dávana přednost sloučeninám obecného vzorce (I), kde R^5 je H, C_1-C_6 -alkylu, C_1-C_6 -heteroalkylu nebo řetězec přírodní aminokyseliny. Zvláště preferované R^5 je H nebo methyl.

Dále jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), v němž R^6 a R^7 jsou dohromady součástí aryl- nebo heteroaryl-piperazinylového kruhu (preferován je zejména 4-aryl- nebo 4-heteroaryl-piperazinylový kruh).

Dále pak je dávana přednost sloučeninám obecného vzorce (I), kde R^8 se rovná H nebo C_1-C_6 -alkylu, jako je methyl.

Dále jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (I), které mají následující strukturu (II):



kde

R^1 je rovno H, OH nebo C_1 - C_4 -alkyloxy, jako methoxy nebo ethoxy;

R^4 nezávisle na sobě je -OH, -OCH₂COOH, -COOH, C_1 - C_4 -alkyloxyskupina, glykosyloxyskupina (preferuje se zejména skupina β -D-glukosyloxy) nebo halogenový atom jako např. F nebo Cl; n je rovno 0, 1 nebo 2, zejména 0 nebo 1;

R^5 se rovná H nebo C_1 - C_4 -alkylskupině jako je methylskupina;

R^9 se rovná H, OH, F nebo C_1 - C_4 -alkyloxyskupině (upřednostňována je zvláště methoxyskupina);

R^{10} se rovná H, halogenovému atomu (upřednostňován je zejména F), CN, NO₂, nebo C_1 - C_4 -alkyloxyskupině (upřednostňována je zvláště methoxyskupina);

Y se rovná N nebo CR¹¹ a

R^{11} je rovno H, halogenovému atomu (upřednostňován je zejména F), CN, NO₂, nebo C_1 - C_4 -alkyloxyskupině (upřednostňována je zvláště methoxyskupina).

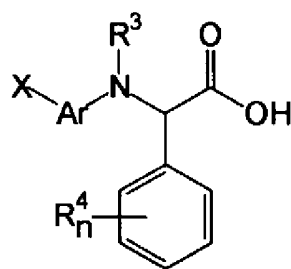
Příklady pro farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorců (I) a (II) jsou soli fyziologicky přijatelných minerálních kyselin, jako kyseliny solné, kyseliny sírové a kyseliny fosforečné; nebo soli organických kyselin jako kyseliny methansulfonové, kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny mléčné, kyseliny octové, kyseliny trifluoroctové, kyseliny citronové, kyseliny jantarové, kyseliny fumarové, kyseliny maleinové a kyseliny salicylové. Sloučeniny vzorců (I) a (II) mohou být solvatovány, zejména pak hydratovány. Hydratace může nastat např. během způsobu výroby nebo jako následek hygroskopické povahy na počátku bezvodých sloučenin vzorců (I) a (II).

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu obsahují jako účinnou látku nejméně jednu sloučeninu vzorců (I) a (II) a fakultativně nosiče a/nebo adjuvantia.

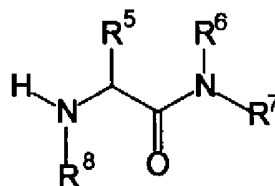
Prekursor (pro-drogy), které jsou rovněž předmětem předkládaného vynálezu, sestávají ze sloučeniny vzorců (I) nebo (II) a nejméně jedné

farmakologicky přijatelné chránící skupiny, která se za fyziologických podmínek odštěpuje, např. alkoxy-, aralkyloxy-, acyl-, nebo acyloxy-skupiny jako např. ethoxy-, benzyloxy-, acetyl- nebo acetyloxy-skupiny.

Sloučeniny vzorců (I) nebo (II), ve kterých X je kyanová skupina, slouží jako výchozí materiály pro syntézu řečených biologicky aktivních sloučenin. Tyto sloučeniny mohou být syntetizovány postupy, které jsou obecně známy pro tvorbu amidové vazby. Tak může být sloučenina kyseliny vzorce (III) a aminová sloučenina vzorce (IV)



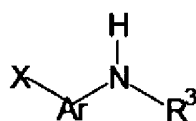
(III)



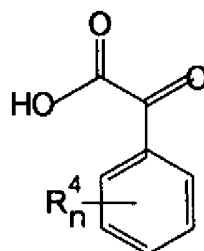
(IV)

v rozpouštědle jako je dimethylformamid, zreagována pomocí kondenzačního činidla jako je karbonyldiimidazol nebo dicyklohexylkarbodiimid a 1-hydroxybenzotriazol.

Sloučeniny vzorce (III), ve kterých X je kyanová skupina, mohou být syntetizovány, když amin vzorce (V), v němž X je kyanoskupina, zreaguje s α -ketokyselinou vzorce (VI)



(V)



(VI)

např. v rozpouštědle jako je ethanol nebo methanol, např. za použití natriumkyanoborohydridu a katalytického množství kyseliny octové.

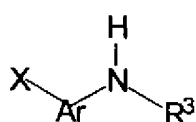
Alternativně mohou být sloučeniny vzorce (III) syntetizovány, když zreaguje α -bromkyselina se zásadou jako je hydroxid sodný, rozpouštědlo se odpaří a přidá se přebytek aminu vzorce (V) a vzniklá směs se při preferované teplotě od 80° do 120°C po dobu více hodin zahřívá.

Sloučeniny vzorce (III) mohou být alternativně syntetizovány také reakcí aldehydu jako je 3-kyanbenzaldehyd s aminokyselinou ve vodném roztoku zásady jako je hydroxid sodný a přidáním např. natriumkyanoborohydridu přednostně při teplotě pod 5°C.

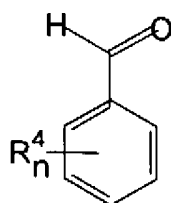
Při jedné preferované cestě stereoselektivní syntézy sloučenin vzorců (I) a (II) se syntetizují sloučeniny vzorce (III), když se zreaguje arylbromid jako např. 3-brombenzonitril s derivátem fenyglycinu jako např. (S)-fenylglycinem. Tato syntéza může být provedena např. analogicky jako v Ma D. a spol., *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 12459-12647 (1998) popsanému postupu. U tímto způsobem stereoselektivně připravených sloučenin bylo zjištěno, že jak sloučeniny vzorce (I) a (II) s (R)-konfigurací na jednotce fenyglycinu, tak také odpovídající sloučeniny s (S)-konfigurací, jsou velice účinnými inhibitory faktoru Xa, při čemž sloučeniny s (S)-konfigurací při stejné substituci mají o něco lepší inhibiční vlastnosti. U druhé jednotky aminokyseliny obecného vzorce (I) nebo (II) jsou sloučeniny s (S)-konfigurací také poněkud lepšími inhibitory faktoru Xa, při čemž odpovídající sloučeniny s (R)-konfigurací jsou velmi účinnými inhibitory faktoru Xa rovněž. Podle vynálezu jsou preferovány také sloučeniny vzorců (I) nebo (II) s S,S-konfigurací, při čemž sloučeniny s R,S-, SR- a R,R-konfigurací mají také velmi dobré inhibiční vlastnosti a k vynálezu patří.

Sloučeniny vzorce (IV) lze syntetizovat tak, že N-Boc chráněná aminokyselina se zreaguje s aminem vzorce (XI) za použití standardních kondenzačních metod pomocí kondenzačního činidla jako karbonyldiimidazolu nebo dicyklohexylkarbodiimidu a 1-hydroxybenztriazolu. Sloučeniny vzorce (IV) mohou být syntetizovány také tak, že se použijí smíšené anhydridy nebo 4-nitrofenylestery odpovídajících N-Boc chráněných aminokyselin. Odstranění chránicí skupiny na skupině aminové zpracováním s kyselinou jako kyselinou solnou, kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou mravenčí ve vodě nebo dichlormethanu vede ke konečným sloučeninám vzorce (IV).

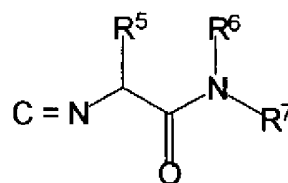
Sloučeniny vzorce (I), ve kterých X se rovná -CN nebo -C(=NH)NH₂ a R⁸ je H, mohou být podle vynálezu syntetizovány také v jednom kroku, když jsou amin vzorce (VII), aldehyd vzorce (VIII) a isonitril vzorce (IX) spolu zreagovány v rozpouštědle jako je např. methanol, isopropylalkohol, ethanol, chloroform, acetonitril, dichlormethan nebo ve směsi rozpouštědel např. methanol/voda, isopropylalkohol/voda, acetonitril/voda nebo chloroform/voda.



(VII)



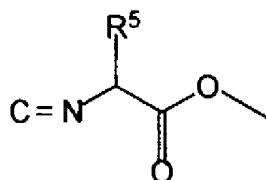
(VIII)



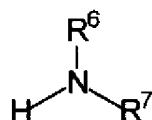
(IX)

Popsaná reakce může být katalyzována přidavkem Brønstedových kyselin, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo kyseliny 2,4-dinitrobenzensulfonové, nebo Lewisových kyselin, jako chloridu zinečnatého, chloridu železitého, bortrifluoretherátu nebo ytterbiumtriflátu.

Sloučeniny vzorce (IX) mohou být syntetizovány reakcí isonitrilu vzorce (X) s aminem vzorce (XI)



(X)



(XI)

v rozpouštědle jako je methanol, dichlormethan nebo dimethylformamid, nebo také bez rozpouštědla, např. při teplotě místnosti nebo při teplotě až 80°C (srovnej Matsumoto K. a spol., *Synthesis* **1997**, 249-250).

Nahoře jmenované výchozí sloučeniny, zejména sloučeniny (VII), (VIII), (XI), (V) a (VI) jsou komerčně dostupné a mohou být připraveny z literatury známými postupy. Sloučeniny vzorce (X) mohou být syntetizovány známým postupem podle I. Ugi-ho (Vydavatel I. Ugi, *Isonitrile Chemistry in Organic Chemistry*, svazek 20, Academic Press 1971, New York a London).

K přeměně -CN na -C(=NH)NH₂ se může výchozí nitril rozpustit v rozpouštědle jako je ethanol nebo methanol, nebo ve směsi rozpouštědel jako chloroformu a methanolu nebo chloroformu a ethanolu a tento roztok se vystaví proudu bezvodého chlorovodíku při teplotě pod 10°C. Meziprodukt se po reakční době více hodin až dnů vysráží etherem a odfiltruje. Tento meziprodukt se může rozpustit ve vodě a po neutralizaci zásadou jako je uhličitán sodný nebo hydroxid sodný extrahovat rozpouštědlem jako je dichlormethan, chloroform nebo ester kyseliny octové. Získaný materiál se potom nechá reagovat s bezvodým amoniakem

nebo amonnou solí jako chloridem amonným v rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol, zvláště při teplotě do 80°C. Alternativně se může sfiltrovaný meziprodukt zreagovat ihned s bezvodým amoniakem nebo amonnou solí jako chloridem amonným v rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol.

K přeměně $-CN$ na $-C(=NH)NH_2$ se může výchozí nitril rozpustit v rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo ethanol a roztok zvláště při teplotě pod 5°C přidat k reakční směsi base jako je sodík, hydrid sodný nebo triethylamin a hydroxylamin nebo sůl hydroxylaminu, jako hydrochlorid hydroxylaminu, v rozpouštědle jako je např. dimethylformamid nebo ethanol. K přeměně $-CN$ na $-C(=N-R^1)NH_2$, kde R^1 = alkoxy se místo hydroxylaminu použije odpovídající alkylhydroxylamin.

K přeměně $-CN$ na $-C(=NH)NH_2$ se nejprve podle hořejšího postupu může výchozí nitril přeměnit na sloučeninu (I), ve které X se rovná $-C(=N-OH)NH_2$. Ve druhém kroku se tato sloučenina rozpouštěním v rozpouštědle jako je ethanol nebo kyselina octová, hydrogenuje v atmosféře vodíku nad katalyzátorem např. palladiem nebo palladiem na uhlí anebo platině či Raney-ově niklu.

Sloučeniny vzorce (I), ve kterých R^1 je $-C(=O)OR^2$ mohou být v rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo dichlormethan syntetizovány reakcí sloučeniny vzorce (I), ve které R^1 je H, s esterem kyseliny chlormravenčí vzorce $ClC(=O)OR^2$.

Sloučeniny vzorce (I), připravené podle některého shora popsaného postupu, mohou být pomocí HPLC rozděleny na jednotlivé stereoisomery.

Po syntéze mohou být sloučeniny vzorce (I) s $X = -C(=N-R^1)NH_2$ přeměněny případně na fyziologicky akceptovatelnou sůl, solvát nebo hydrát.

Aby byly vyjmenovány jenom některé indikace, mohou být sloučenina nebo farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu použity k inhibici aktivity faktoru Xa, prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění, arteriální restenózy, otravy krve, rakoviny, akutních zánětů nebo jiných onemocnění, která jsou zprostředkovávána aktivitou faktoru Xa a zejména při žilních trombózách, edémech nebo zánětech, při "trombóze hlubokých žil", plicních emboliích, tromboembolických komplikací po větších operacích, při cévní chirurgii, delším znehybnění, kostních zlomeninách spodních končetin atd., při arteriálních trombózách, zejména srdečních věnčitých cév při infarktu myokardu, právě tak jako arterioskleróze, apoplexii, angině pectoris a Claudicatio intermittens.

Jak bylo na začátku zmíněno, obecně mají účinné látky podle vynálezu vykazovat co nejvyšší inhibiční účinek proti faktoru Xa při co nejvyšší selektivitě. V daném případě byla selektivita oceňována srovnáváním inhibičního účinku proti faktoru Xa a rovněž i tryptáze a trombinu (dvěma dalším serinovým proteinázám).

Jak bylo shora zmíněno, spadá terapeutická aplikace sloučenin vzorců (I) nebo (II), jejich farmakologicky přijatelných solí, resp. solvátů a hydrátů, jakož i formulací a farmaceutických kompozic do rámce předloženého vynálezu.

Také použití těchto účinných látek k výrobě léčiv pro prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění je předmětem předloženého vynálezu. Obecně jsou sloučeniny vzorců (I) nebo (II) aplikovány za použití známých a přijatelných způsobů buď jednotlivě nebo v kombinaci s libovolným terapeutickým prostředkem. Takové terapeuticky užitečné prostředky mohou být podávány některou z následujících cest: orálně, např. jako dražé, potahované tablety, pilulky, polotuhé látky, měkké nebo tvrdé kapsle, roztoky, emulze nebo suspenze; parenterálně, např. jako injekční roztoky; rektálně jako čípky; inhalačně, např. jako práškové formulace nebo sprej, transdermálně nebo intranazálně. Pro výrobu takových tablet, pilulek, polotuhých látek, potahovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí může být terapeuticky použitelný produkt smísen s farmakologicky inertními, anorganickými nebo organickými substancemi nosičů léčiv, např. s laktosou, sacharosou, glukosou, želatinou, sladem, silikagelem, škrobem nebo jeho deriváty, maskem, kyselinou stearovou nebo jejími solemi, sušeným odtučněným mlékem a pod. Pro výrobu měkkých kapslí se mohou aplikovat nosiče léčiv jako např. rostlinné oleje, ropa, živočišné nebo syntetické oleje, vosk, tuk, polyoly. Pro výrobu kapalných roztoků a sirupů se mohou použít nosiče léčiv jako např. voda, alkoholy, vodné roztoky solí, vodná dextrosa, polyoly, glycerol, rostlinné oleje, ropa, živočišné nebo syntetické oleje. Pro čípky se mohou použít nosiče léčiv jako např. rostlinné oleje, ropa, živočišné nebo syntetické oleje, vosk, tuk a polyoly. Pro aerosolové formulace se nasazují stlačené plyny, které jsou pro tento účel vhodné, jako např. kyslík, dusík a oxid uhličitý. Farmaceuticky použitelné prostředky mohou obsahovat také doplňkové látky ke konzervaci, stabilizaci, emulgátory, sladidla, aromatické látky, soli ke změně osmotického tlaku, pufrů, obalové dodatečné látky a antioxidanty.

Kombinace s jinými terapeutickými prostředky mohou v sobě obsahovat jiné účinné látky, které jsou obvykle nasazovány k prevenci a/nebo ošetřování tromboembolických onemocnění jako je například warfarin atd.

K prevenci a/nebo ošetřování shora popsaných onemocnění může dávka biologicky aktivní sloučeniny podle vynálezu kolísat uvnitř širokého rozmezí a může být nastavována podle individuální potřeby. Na den obecně vhodná dávka je od 0,1 µg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, při čemž preferovanou dávkou na den je 0,5 mg až 4 mg/kg. Ve vhodných případech může dávka ležet pod nebo nad svrchu uvedenými hodnotami.

Následující příklady mají vynález ozřejmit. Stereochemie 3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2- yloxy odpovídá stereochemii β-D-glukosy.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok 0,05 mol 2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-benzaldehydu (hellicinu), roztok 0,05 mol 3-aminobenzamidin-dihydrochloridu a roztok 0,05 mol 2-isokyan-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]ethanonu v methanolu byly po 24 hodin při teplotě místnosti podrobeny reakci v uzavřené nádobě. Po odpaření rozpouštědla byl produkt pro důkaz struktury konečného produktu podroben kapalinové chromatografii a hmotnostní spektroskopii. Produkt, 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid může být vyčištěn kapalinovou chromatografií na sloupci s obrácenými fázemi za použití voda-acetonitril-gradientů jako eluentu.

$C_{34}H_{42}N_6O_9$ (678,7486)

ESI-TOF-MS: 679 [M + H]⁺

Příklad 2

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{34}H_{42}N_6O_9$ (678,7486)

ESI-TOF-MS: 679 [M + H]⁺

Příklad 3

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-bifenyl-4-yl-2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-acetamid.

$C_{34}H_{36}N_6O_3$ (576,7044)

ESI-TOF-MS: 577 $[M + H]^+$

Příklad 4

Analogicky k příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-bifenyl-4-yl-2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-acetamid.

$C_{34}H_{36}N_6O_3$ (576,7044)

ESI-TOF-MS: 577 $[M + H]^+$

Příklad 5

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-acetamid.

$C_{30}H_{36}N_6O_5$ (560,6586)

ESI-TOF-MS: 561 $[M + H]^+$

Příklad 6

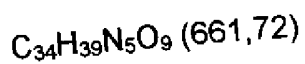
Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-{2-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-acetamid.

$C_{30}H_{36}N_6O_5$ (560,6586)

ESI-TOF-MS: 561 $[M + H]^+$

Příklad 7

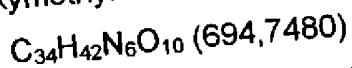
Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-[(3-kyanfenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.



ESI-TOF-MS: 662 [M + H]⁺

Příklad 8

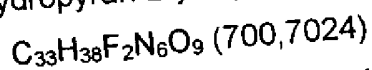
0,8 mol produktu z příkladu 7 bylo přidáno k roztoku methanolu, který obsahoval ekvimolární množství hydroxylamin-hydrochloridu a vhodnou basi jako triethylamin nebo natrium-methoxid a 24 hodin byl míchán při teplotě místnosti. Po odpření všech těkavých komponent byla sloučenina analogicky jako v příkladě 1 kapalinovou chromatografií. Získal se 2-[3-(N-hydroxykarbamimidoyl)fenylamino]-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid jako lehce nažloutlý prášek.



ESI-TOF-MS: 695 [M + H]⁺

Příklad 9

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(5-karbamidoyl-2-hydroxyfenylamino)-N-{2-[4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-fenyl]-acetamid.



ESI-TOF-MS: 701 [M + H]⁺

Příklad 10

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [3-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2,4-difluor-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}fenoxy]-octová.

$C_{29}H_{30}F_2N_6O_5$ (580,5965)

ESI-TOF-MS: 581 $[M + H]^+$

Příklad 11

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(5-karbamimidoyl-2-hydroxyfenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-fenyl]-acetamid.

$C_{34}H_{42}N_6O_{10}$ (694,7480)

ESI-TOF-MS: 695 $[M + H]^+$

Příklad 12

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-kyanfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{34}H_{39}N_7O_8$ (673,7320)

ESI-TOF-MS: 674 $[M + H]^+$

Příklad 13

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(5-karbamimidoylpyridin-2-ylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-fenyl]-acetamid.

$C_{33}H_{41}N_7O_8$ (679,7362)

ESI-TOF-MS: 680 $[M + H]^+$

Příklad 14

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána {2-[[2-[4-(4-bromfenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl]-(3-karbamimidoyl-fenylamino)methyl]fenoxy}-octová kyselina.

$C_{30}H_{32}BrN_5O_6$ (638,5234)

ESI-TOF-MS: 639 [M + H]⁺

Příklad 15

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-karbo-nyl]-2-methylpropyl}-2-fenyl-acetamid.

$C_{31}H_{38}N_6O_3$ (542,6869)

ESI-TOF-MS: 543 [M + H]⁺

Příklad 16

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána [3-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl]fenoxy]-octová kyselina.

$C_{29}H_{31}N_7O_7$ (589,6131)

ESI-TOF-MS: 590 [M + H]⁺

Příklad 17

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána [5-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl)-2-methoxyfenoxy]-octová kyselina.

$C_{30}H_{32}F_2N_6O_6$ (610,6229)

ESI-TOF-MS: 611 [M + H]⁺

Příklad 18

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána [3-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2,4-dimethoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}fenoxy]-octová kyselina.

$C_{31}H_{36}N_6O_7$ (604,6686)

ESI-TOF-MS: 605 [M + H]⁺

Příklad 19

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-fenyl-acetamid.

$C_{27}H_{31}N_7O_2$ (485,5938)

ESI-TOF-MS: 486 [M + H]⁺

Příklad 20

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-fenyl-acetamid.

$C_{27}H_{29}N_7O_4$ (515,5767)

ESI-TOF-MS: 516 [M + H]⁺

Příklad 21

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-fenyl-acetamid.

$C_{27}H_{28}F_2N_6O_2$ (506,5600)

ESI-TOF-MS: 507 [M + H]⁺

Příklad 22

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-fenyl]-acetamid.

$C_{33}H_{38}F_2N_6O_8$ (684,7030)

ESI-TOF-MS: 685 [M + H]⁺

Příklad 23

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-fenyl-acetamid.

$C_{26}H_{29}N_7O_2$ (471,5667)

ESI-TOF-MS: 472 [M + H]⁺

Příklad 24

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{35}H_{44}N_6O_{10}$ (708,7751)

ESI-TOF-MS: 709 [M + H]⁺

Příklad 25

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[2-oxo-2-[4-(pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{32}H_{39}N_7O_8$ (649,7097)

ESI-TOF-MS: 650 [M + H]⁺

Příklad 26

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{33}H_{39}N_7O_{10}$ (693,7197)

ESI-TOF-MS: 694 $[M + H]^+$

Příklad 27

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-fenyl-acetamid.

$C_{29}H_{34}N_6O_4$ (530,6321)

ESI-TOF-MS: 531 $[M + H]^+$

Příklad 28

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-fenyl]-acetamid.

$C_{28}H_{32}N_6O_3$ (500,6056)

ESI-TOF-MS: 501 $[M + H]^+$

Příklad 29

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [2-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl)fenoxy]-octová.

$C_{30}H_{34}N_6O_6$ (574,6421)

ESI-TOF-MS: 575 $[M + H]^+$

Příklad 29a

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [3-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}fenoxy]-octová.

$C_{30}H_{34}N_6O_6$ (574,6421)

ESI-TOF-MS: 575 $[M + H]^+$

Příklad 30

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [2-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-hydroxy-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}fenoxy]-octová.

$C_{29}H_{32}N_6O_6$ (560,6150)

ESI-TOF-MS: 561 $[M + H]^+$

Příklad 31

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [2-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(3-kyan-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}fenoxy]-octová.

$C_{30}H_{31}N_7O_5$ (569,6255)

ESI-TOF-MS: 570 $[M + H]^+$

Příklad 32

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina 4-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}benzoová.

$C_{29}H_{32}N_6O_5$ (544,6156)

ESI-TOF-MS: 545 $[M + H]^+$

Příklad 33

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-2-fenyl-acetamid.

$C_{28}H_{31}N_5O_3$ (485,5910)

ESI-TOF-MS: 486 $[M + H]^+$

Příklad 34

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [4-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl}methyl)fenoxy]-octová.

$C_{30}H_{34}N_6O_6$ (574,6421)

ESI-TOF-MS: 575 $[M + H]^+$

Příklad 35

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-fenyl-acetamid.

$C_{28}H_{32}N_6O_3$ (500,6056)

ESI-TOF-MS: 501 $[M + H]^+$

Příklad 36

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-2-(2-hydroxyfenyl)-N-{2-[4-(2-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-acetamid.

$C_{28}H_{32}N_6O_4$ (516,6050)

ESI-TOF-MS: 517 $[M + H]^+$

Příklad 37

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[[[(pyridin-3-ylmethyl)karbamoyl]-methyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{29}H_{34}N_6O_8$ (594,6297)

ESI-TOF-MS: 595 $[M + H]^+$

Příklad 38

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[3-(3-trifluormethylfenoxy)fenyl]-acetamid.

$C_{35}H_{35}F_3N_6O_4$ (660,7022)

ESI-TOF-MS: 661 $[M + H]^+$

Příklad 39

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-{2-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-acetamid.

$C_{30}H_{36}N_6O_5$ (560,6586)

ESI-TOF-MS: 561 $[M + H]^+$

Příklad 40

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [2-benzyloxy-5-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-methoxy-fenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl)fenoxy]-octová.

$C_{37}H_{40}N_6O_7$ (680,7674)

ESI-TOF-MS: 681 $[M + H]^+$

Příklad 41

40 mmol 3-brombenzonitrilu, 40 mmol (S)-fenylglycinu, 60 mmol uhličitanu draselného a 4 mmol jodidu měďného bylo pod inertním plynem (N_2) 24 h při 100°C mícháno v 50 ml suchého dimethylacetamidu. Po odstranění rozpouštědla byl pomocí kapalinové chromatografie vyčištěn fragment I. Přes noc, při teplotě místnosti (RT), bylo ve 110 ml dimethylformamidu (DMF) mícháno po 20 mmol Boc-sarkosinu, HOBt, diisopropylkarbodiimidu (DIC), piperazinu a triethylaminu. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu byl vzniklý surový produkt vyčištěn pomocí sloupcové chromatografie. Vzniklý produkt byl 5 h při teplotě místnosti míchán ve směsi 20 ml kyseliny trifluoroctové a 20 ml dichlormethanu. Po odstranění rozpouštědla byl fragment II vyčištěn pomocí kapalinové chromatografie.

Po 2 mmol fragmentu I, fragmentu II, DIC, HOBt a triethylaminu v 14 ml DMF bylo přes noc mícháno při RT. Po odstranění rozpouštědla byl surový produkt vyčištěn pomocí kapalinové chromatografie. K transformaci kyanidu na amidin byl 1 mmol kyanidu rozpuštěn v 10 ml chloroformu, k tomu bylo přidáno 5 ml nasyceného roztoku chlorovodíku v suchém methanolu a bylo ponecháno stát při 4°C dva dny. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu bylo k tomu přidáno 20 ml bezvodého roztoku amoniaku v methanolu a mícháno 4 h při RT. Požadovaný produkt, 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-N-methyl-2-fenyl-acetamid byl vyčištěn pomocí HPLC.

$C_{29}H_{34}N_6O_3$ (514,6327)

ESI-TOF-MS: 515 $[M + H]^+$

Příklad 42

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}-2-fenyl-acetamid.

Analogicky jako v příkladu 41 byly mimoto za použití vhodných odpovídajících výchozích sloučenin selektivně syntetizovány čtyři diastereoizomery.

$C_{29}H_{34}N_6O_3$ (514,6327)

ESI-TOF-MS: 515 $[M + H]^+$

Příklad 43

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina [2-benzyloxy-5-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl}fenoxy]-octová.

$C_{36}H_{38}N_6O_7$ (666,7403)

ESI-TOF-MS: 667 $[M + H]^+$

Příklad 44

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina 4-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-nitrofenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl)methyl)-benzoová.

$C_{28}H_{29}N_7O_6$ (559,5866)

ESI-TOF-MS: 560 $[M + H]^+$

Příklad 45

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[[pyridin-3-ylmethyl]karbamoyl]-methyl]-2-chinolin-4-yl-acetamid.

$C_{26}H_{25}N_7O_2$ (467,5349)

ESI-TOF-MS: 468 $[M + H]^+$

Příklad 46

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-N-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-oxoethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{34}H_{41}N_5O_{10}$ (679,7334)

ESI-TOF-MS: 680 $[M + H]^+$

Příklad 47

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán N-[2-(4-acetyl-4-fenylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-2-(3-karbamimidoyl-fenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-acetamid.

$C_{36}H_{43}N_5O_9$ (689,7722)

ESI-TOF-MS: 690 $[M + H]^+$

Příklad 48

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina (3-[(3-karbamimidoyl-fenylamino)-[2-(6,7-dimethoxy--3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]methyl]fenoxy)-octová.

$C_{30}H_{33}N_5O_7$ (575,6268)

ESI-TOF-MS: 576 $[M + H]^+$

Příklad 49

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina {3-[[2-(4-acetyl-4-fenylpiperidin-1-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]-(3-karbamimidoyl-fenylamino)methyl]fenoxy}-octová.

$C_{32}H_{35}N_5O_6$ (585,6657)

ESI-TOF-MS: 586 $[M + H]^+$

Příklad 50

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán *tert*-butylester kyseliny [3-[(3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl]methyl]fenoxy]-octové.

$C_{33}H_{38}F_2N_6O_5$ (636,7048)

ESI-TOF-MS: 637 $[M + H]^+$

Příklad 51

Analogicky jako v příkladu 1 byl za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získán 2-(5-karbamimidoyl-2-methoxyfenylamino)-N-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yl-oxy)fenyl]-acetamid.

$C_{35}H_{44}N_6O_{10}$ (708,7751)

ESI-TOF-MS: 709 [M + H]⁺

Příklad 52

Analogicky jako v příkladu 1 byla za použití vhodných odpovídajících výchozích látek získána kyselina 4-[4-((3-karbamimidoyl-fenylamino)-{2-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethylkarbamoyl}methyl)-3-methoxyfenoxy]-máselná.

$C_{33}H_{40}N_6O_7$ (632,7228)

ESI-TOF-MS: 633 [M + H]⁺

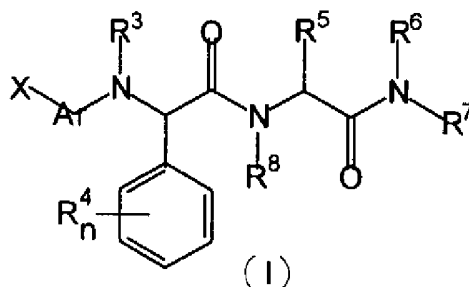
Aby se prokázalo inhibiční působení na aktivitu faktoru Xa, byly použity chromogenní peptidové substráty. Potlačení amidolytické aktivity faktoru Xa shora popsányými sloučeninami bylo prokazováno následujícím způsobem. Měření byla prováděna na mikrotitračních deskách při teplotě místnosti. Sloučeniny byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu a 5 μ l tohoto roztoku bylo přidáno k 1 nM roztoku rekombinantního faktoru Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) v pufru (pH: 8,0 a za použití 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 % PEG 6000 a 0,05 % Tween 80). Nakonec bylo přidáno 200 μ M N-methoxykarbonyl-D-norleucyl-glycyl-L-arginin-4-nitranilid-acetátu (Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) v pufru a hydrolyza byla po dobu 20 min sledována spektrofotometrem Spectra Fluor Plus (Tecan, Crailsheim, Německo). Výpočet IC_{50} hodnot se uskutečnil pomocí programu "Grafit 4" firmy Erithacus Software Ltd. (Staines, Middlesex, UK). Za předpokladu, že kinetika vykazuje kompetitivní inhibici, mohla být hodnota K_i stanovena podle rovnice Chenga- Prusoffa: $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ [Cheng a Prusoff, *Biochemical Pharmacology* **22**, 3099-3108 (1973)]. Tentýž způsob, avšak za použití tosyl-glycyl-prolyl-lysine-4-nitranilid-acetátu jako substrátu v Hepes pufru (pH 7,8), byl použit ke

stanovení inhibice proteolytické aktivity rekombinantní lidské tryptázy (Promega, Madison, WI, USA) jmenovanými sloučeninami.

Hodnoty IC_{50} svrchu zmíněných příkladů leží v rozsahu od 1 nM do 1 μ M.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce (I):



v němž

X představuje Cl, Br, nebo $R^1-N=C(-NH_2)-$, kde

R^1 je H, OH, $-C(=O)OR^2$, alkyl, aralkyl, aralkyloxy nebo heteroalkyl skupina jako například alkyloxy, acyl nebo acyloxy, přičemž

R^2 se rovná alkylu, heteroalkylu, karbocyklické skupině, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu, heteroarylalkylu nebo aralkylu;

Ar se rovná arylenu, heteroarylenu, heteroarylalkylenu nebo aralkylenu, přičemž X je vázáno přímo na aromatický kruhový systém;

R^3 se rovná H, alkylu, heteroalkylu nebo aralkylu;

R^4 skupiny jsou na sobě nezávislé alkylskupiny, které mohou být substituovány jedním nebo více -OH nebo -NH₂ zbytky, heteroalkylskupiny, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylskupiny, arylskupiny, heteroarylskupiny nebo aralkylskupiny, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány jednou nebo více nesubstituovanými skupinami volenými z alkylu, heteroalkylu jako je např. alkyloxy, acylu nebo acyloxy, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu nebo aralkylu, nebo jsou hydroxyskupiny anebo glykosyloxy-skupiny;

n je celé číslo od 0 do 5;

R^5 se rovná H, alkylu, heteroalkylu, karbocyklické skupině, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu, heteroarylalkylu nebo aralkylu;

R^6 a R^7 nezávisle na sobě jsou H, alkyl, heteroalkyl, karbocyklická skupina, heterocykloalkyl jako například arylheterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl nebo heteroarylalkyl, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány jednou nebo více skupinami volenými z alkylu, heteroalkylu jako je například alkyloxy, acyl nebo acyloxy, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu,

heteroarylalkylu, aralkylu, -OH nebo -NH₂ nebo společně jsou částí heterocykloalkylového kruhového systému, zejména arylheterocykloalkylového kruhového systému jako je například aryl-piperaziny, nebo heteroarylového kruhového systému, přičemž tyto systémy mohou být substituovány jednou nebo více skupinami volenými z alkylu, heteroalkylu jako je například alkyloxy, acyl nebo acyloxy, karbocyklické skupiny, heterocykloalkylu, arylu, heteroarylu, heteroarylalkylu, aralkylu, -OH nebo -NH₂; a

R⁸ je H, alkyl, heteroalkyl, karbocyklická skupina, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl nebo aralkyl nebo společně s R⁵ je součástí heterocykloalkylového kruhového systému;

anebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, hydrát nebo farmakologicky přijatelná formulace.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde X je R¹-N=C(-NH₂)-.
3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kde R¹ je H, OH nebo C₁-C₄-alkyloxy.
4. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 3, kde Ar je případně substituovaný meta-fenylen.
5. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 4, kde Ar v para-poloze k X je substituován -OH, -NH₂, C₁-C₄-alkyloxy-skupinou, C₁-C₄-alkylamino-skupinou, C₁-C₄-alkyloxy-skupinou, C₂-C₆-dialkylamino-skupinou nebo halogenovým atomem.
6. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 5, kde R³ je H.
7. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 6, kde zbytky R⁴ jsou na sobě nezávisle -OH, -OCH₂COOH, -COOH, C₁-C₄-alkyloxy-skupina, glykosyloxy-skupina nebo halogenový atom.
8. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7, kde n = 0, 1 nebo 2.
9. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 8, kde R⁵ je H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-heteroalkyl nebo postranní řetězec přírodní aminokyseliny.

10. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 9, kde R^6 a R^7 jsou dohromady součástí arylpiperazinylového kruhu.

11. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 10, kde R^8 je H nebo C_1 - C_6 -alkyl.

12. Farmaceutické kompozice, **vyznačující se tím, že** jako účinnou látku obsahují sloučeninu podle nároků 1 až 11 a případně nosiče a/nebo adjuvancia.

13. Použití sloučeniny nebo farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 12 k inhibici faktoru Xa.

14. Použití sloučeniny nebo farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 12 k ošetřování a/nebo prevenci tromboembolických onemocnění, arteriální restenózy, otravy krve, rakoviny, akutních zánětů nebo jiných onemocnění, která jsou zprostředkovávána aktivitou faktoru Xa.

15. Použití sloučeniny nebo farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 12 k aplikaci při cévní chirurgii.