PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9715894**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/02210**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/06371**

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 293

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 213/82
A 61 K 31/455
A 61 P 7/02

(71) Přihlašovatel:
ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce:
James Roger, Macclesfield, GB;
Nowak Thorsten, Macclesfield, GB;
Warner Peter, Macclesfield, GB;

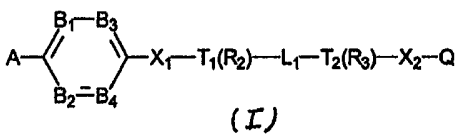
(74) Zástupce:
Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24,
Praha 7, 170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Heterocyklické deriváty, které inhibují faktor Xa

(57) Anotace:

Řešení se týká heterocyklických derivátů vzorce I, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, které mají antitrombotické a antikoagulační vlastnosti a jsou tedy užitečné při léčbě lidí i zvířat. Rovněž se týká způsobů přípravy heterocyklických derivátů, farmaceutických léčebných prostředků, které je obsahují a jejich použití při výrobě léčiv, vyvolávajících antitrombotický nebo antikoagulační účinek.



(I)

CZ 2000 - 293 A3

25.01.00

2000-293

Heterocyklické deriváty, které inhibují faktor Xa

Oblast techniky

Vynález se týká heterocyklických derivátů, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, které mají antitrombotické a antikoagulační vlastnosti a jsou tudíž užitečné při metodách léčby lidí nebo zvířat. Vynález se rovněž týká způsobu přípravy heterocyklických derivátů, farmaceutických přípravků je obsahujících, a jejich použití při výrobě léčiv, vyvolávajících antitrombotický nebo antikoagulační efekt.

Antitrombotický a antikoagulační efekt vyvolaný sloučeninami podle vynálezu, je pravděpodobně způsoben jejich silným inhibičním působením na aktivovanou koagulační proteázu, známou jako faktor Xa. Faktor Xa je jednou z kaskády proteáz, účastnících se ve složitém pochodu srážení krve. Proteáza známá jako trombin je poslední v této kaskádě a faktor Xa je v ní předposlední proteázou, která štěpí protrombin a uvolňuje trombin.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že některé sloučeniny mají inhibiční vlastnosti vůči faktoru Xa. Pojednává o nich R.B.Wallis v *Current Opinion in Therapeutic Patents*, 1993, 1173-1179. Je známo, že dva proteiny, jeden známý jako antistatin a druhý jako klíšťový antikoagulační protein („tick anticoagulant protein", TAP), jsou specifickými inhibitory faktoru Xa, které mají antitrombotické vlastnosti u různých zvířecích modelů trombotické choroby.

Je rovněž známo, že určité nepeptidické sloučeniny inhibují faktor Xa. Z nízkomolekulárních inhibitorů, uvedených v přehledu R.B.Wallise, všechny obsahují silně bázickou skupinu jako je skupina amidinofenylová nebo skupina amidinonaftylová.

25.01.00

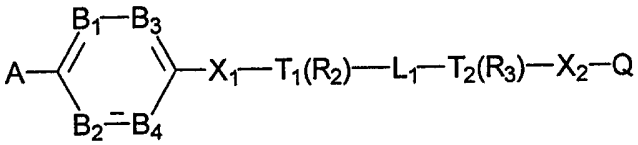
Podstata vynálezu

Nyní jsme nalezli, že určité heterocyklické deriváty rovněž vykazují inhibiční aktivitu vůči faktoru Xa. Mnohé ze sloučenin podle předloženého vynálezu mají tu výhodu, že jsou selektivní inhibitory faktoru Xa, to znamená, že enzym faktor Xa je silně inhibován při koncentracích testované sloučeniny, při kterých nedochází nebo dochází jen málo, k inhibici enzymu trombinu, jenž je rovněž členem enzymatické kaskády při srážení krve.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují aktivitu při léčbě nebo prevenci mnoha zdravotních poruch, při kterých je indikována antikoagulační terapie, například při léčbě nebo prevenci trombotických stavů jako choroby koronárních artérií a cerebrovaskulární choroby. Dalšími příklady takových poruch mohou být různé kardiovaskulární a cerebrovaskulární stavy jako infarkt myokardu, tvorba aterosklerotických plátů, trombóza žil nebo tepen, koagulační syndromy, vaskulární poškození včetně reokluze a restenózy po angioplastii a chirurgickém zavedení arteriálního bypassu, tvorba trombů po operativním zákroku na cévách, nebo po běžném chirurgickém zákroku jako zavedení endoprotézy v kyčelním kloubu, zavedení umělých chlopní nebo recirkulace krve, cerebrální infarkt, cerebrální trombóza, mrtvice, cerebrální embólie, pulmonární embólie, ischémie a angina pectoris (včetně nestabilní angíny).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou rovněž vhodné jako inhibitory srážlivosti krve v *ex-vivo* situacích, jako například při uchovávání vzorků plné krve nebo jiných biologických vzorků, u kterých předpokládáme, že obsahují faktor Xa, a u kterých je koagulace nežádoucí.

Jeden aspekt předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I



(I)

kde

A je pětičlenný nebo šestičlenný monocyklický aromatický kruh, popřípadě substituovaný, který obsahuje jeden, dva nebo tři heteroatomy, zvolené z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

B_1, B_2, B_3 a B_4 nezávisle na sobě jsou skupiny CH nebo atom dusíku, přičemž kruh tvořený z B_1, B_2, B_3 a B_4 může popřípadě být substituován; s výhradou, že alespoň jeden z B_1, B_2, B_3 a B_4 je atom dusíku;

T_1 je CH nebo atom dusíku;

T_2 je CH nebo atom dusíku;
s výhradou, že alespoň jeden z T_1 a T_2 je atom dusíku;

X_1 je skupina SO, SO_2, $C(R_4)_2$ nebo CO když T_1 je skupina CH nebo atom dusíku; nebo také X_1 je atom kyslíku nebo atom síry když T_1 je skupina CH;

a kde každý ze substituentů R_4 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku;

L_1 je alkylenová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku nebo alkylenkarbonylová skupina o jednom až třech atomech uhlíku;

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

nebo skupiny R_2 a R_3 jsou spojeny a tvoří alkylenovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku nebo skupinu $-CH_2CO-$; přičemž kruh tvořený T_1, R_2, R_3, T_2 a L_1 je popřípadě substituovaný;

X_2 je skupina $S(O)_y$, kde y se rovná jedné nebo dvěma, skupina $C(R^5)_2$ nebo skupina CO; a každá ze skupin R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku;

Q je fenylová skupina, naftylová skupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná fenylovou skupinou, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku substituovaná fenylovou skupinou, alkinylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku substituovaná fenylovou skupinou, nebo heterocyklický zbytek, obsahující v kruhu až čtyři heteroatomy, zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, a Q je popřípadě substituováno;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

V tomto textu výraz „alkyl" znamená nerozvětvenou i rozvětvenou alkylovou skupinu, ale názvy konkrétních alkylových skupin, jako například „propyl", znamenají výhradně alkyly s nerozvětveným řetězcem. Analogická zásada platí i pro jiné generické názvy.

Určité heterocyklické deriváty podle předloženého vynálezu mohou existovat v nesolvatované i v solvatované formě, jako například ve formě hydrátů. Rozumí se, že vynález zahrnuje všechny takové solvatované formy s inhibiční aktivitou vůči faktoru Xa.

Některé ze sloučenin výšeuvedeného vzorce mohou existovat v opticky aktivních nebo racemických formách, protože obsahují jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, a rozumí se, že vynález zahrnuje všechny takové opticky aktivní nebo racemické formy s inhibiční aktivitou vůči faktoru Xa. Opticky aktivní formy mohou být syntetizovány pomocí standardních technik organické chemie, které jsou odborníkům dobře známy, například syntézou z opticky aktivních výchozích látek nebo rozštěpením racemických forem.

Substituent A je s výhodou pyridylový kruh, pyrimidinylový kruh nebo pyridazinylový kruh, například 4-pyridylový kruh, 2-pyridylový kruh, 4-pyridazinylový kruh, 3-pyrimidinylový kruh, 4-pyrimidinylový kruh nebo 3-pyridylový kruh. Z nich nejvíce preferovány jsou 4-pyrimidinylový kruh, 4-pyridazinylový kruh a 4-pyridylový kruh.

V jedné variantě vynálezu je substituent A nesubstituovaný, v jiné variantě je substituován jedním, dvěma nebo třemi atomy nebo skupinami zvolenými ze skupiny: atom halogenu (například atom fluoru, chloru nebo bromu), trifluormethylová skupina, kyanoskupina, aminová skupina, oxoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku (například methylová skupina nebo ethylová skupina), alkoxylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku (například methoxylová skupina nebo ethoxylová skupina), alkylaminová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku (například methylaminová skupina nebo ethylaminová skupina), nebo dialkylaminová skupina s alkyly o jednom až čtyřech atomech uhlíku (například dimethylaminová skupina nebo diethylaminová skupina). Substituenty mohou být rovněž na kterémkoliv heteroatomu.

Kruh, tvořený B_1, B_2, B_3 nebo B_4 je s výhodou pyridindiylový kruh, ve kterém B_1 nebo B_3 je atom dusíku, nebo pyrimidindiylový kruh, ve kterém B_1 a B_2 nebo B_3 a B_4 jsou atomy dusíku, nebo pyridazindiylový kruh, ve kterém B_1, B_3 a B_4 nebo B_1, B_2 a B_3 jsou atomy dusíku. Z těchto jsou preferovány pyridindiylový kruh a pyrimidindiylový kruh.

V jedné variantě vynálezu je kruh, obsahující B_1, B_2, B_3 a B_4, nesubstituovaný. V jiné variantě kruh, obsahující B_1, B_2, B_3 a B_4, je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny: hydroxylová skupina, karboxylová skupina, alkoxylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná karbonyloou skupinou, nebo některý z následujích substituentů:

$-(CH_2)_n-R$, $-(CH_2)_n-NRR_1$, $-CO-R$, $-CO-NRR_1$, $-(CH_2)_n-CO-R$ a $-(CH_2)_n-CO-NRR_1$,

kde n je 1 nebo 2;

R a R_1 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny: atom vodíku, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinylová skupina o dvou až

čtyřech atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná karboxylovou skupinou, a alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná (1-4C)alkoxykarbonylovou skupinou, nebo, kde je to možné, R a R_1 spolu mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný, popřípadě substituovaný, heterocyklický kruh, který vedle atomu dusíku, ke kterému jsou připojeny R a R_1, může navíc obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry.

V jedné z variant vynálezu heterocyklické kruhy, tvořené R a R_1 jsou s výhodou pyrrolidin-1-ylový kruh, imidazolin-1-ylový kruh, piperidin-1-ylový kruh, piperazin-1-ylový kruh, 4-morfolinový kruh a 4-thiomorfolinový kruh. Ve zvláštní variantě heterocyklický kruh, tvořený R a R_1, může být nesubstituovaný. V alternativní variantě, kruh, tvořený R a R_1 je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny oxoskupina, hydroxylová skupina a karboxylová skupina.

Ve zvláštní variantě, když T_1 je skupina CH nebo atom dusíku, pak X_1 je skupina CO, skupina SO_2 nebo skupina CH_2 nebo, když T_1 je skupina CH, pak X_1 je navíc atom kyslíku nebo atom síry. S výhodou X_1 je skupina CO.

T_1 je skupina CH nebo atom dusíku a T_2 je skupina CH nebo atom dusíku za podmínky, že přinejmenším jeden z T_1 a T_2 je atom dusíku. Aby nebylo pochyb, skupina T_1 je připojena přímo ke skupinám X_1 a L_1 a skupina T_2 je připojena přímo ke skupinám L_1 a X_2.

L_1 je alkylenová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, jako například methylenová skupina, ethylenová skupina nebo propylenová skupina, nebo je alkylenkarbonylová skupina, ve které alkylen má jeden až tři atomy uhlíku, například methylenkarbonylová skupina ($-CH_2CO-$).

V jedné variantě R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, jako například methylová

skupina nebo ethylová skupina. V jedné variantě R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, jako například methylová skupina nebo ethylová skupina.

V preferované variantě jsou skupiny R_2 a R_3 spojeny a tvoří spolu alkylenovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, například methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo propylenovou skupinu, nebo methylenkarbonylovou ($-CH_2CO-$) skupinu.

Ve zvláštní variantě jsou skupiny R_2 a R_3 spojeny a spolu s T_1, T_2 a L_1 tvoří heterocyklický kruh, kde alespoň jedna ze skupin T_1 a T_2 je atom dusíku. Příkladem takových heterocyklických kruhů je piperazinový kruh (kde obě skupiny T_1 a T_2 jsou atomy dusíku), piperidinový kruh (kde buďto skupina T_1 nebo skupina T_2 je atom dusíku a druhá je skupina CH) a pyrrolidinový kruh (kde buď skupina T_1 nebo T_2 je atom dusíku a druhá je skupina CH).

V jedné variantě heterocyklický kruh, tvořený T_1, T_2, L_1, R_2 a R_3, je nesubstituovaný. V jiné variantě je tento kruh substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny: hydroxylová skupina, oxoskupina, karboxylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina nebo jedna z následujících skupin:

$-(CH_2)_n-R$, $-(CH_2)_n-NRR_1$, $-CO-R$, $-CO-NRR_1$, $-(CH_2)_n-CO-R$ a $-(CH_2)_n-CO-NRR_1$,
kde n je 1 nebo 2;

R a R_1 jsou nezávisle vybrány se skupiny: atom vodíku, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, karboxy(1-4C)alkylová skupina a alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná (1-4C)alkoxykarbonylovou skupinou, nebo, kde je to možné, R a R_1 spolu mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný, popřípadě substituovaný, heterocyklický kruh,

který vedle atomu dusíku, ke kterému jsou připojeny R a R_1, může navíc obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry.

V jedné z variant heterocyklické kruhy, tvořené R a R_1 jsou s výhodou pyrrolidin-1-ylový kruh, imidazolin-1-ylový kruh, piperidin-1-ylový kruh, piperazin-1-ylový kruh, 4-morfolinový kruh a 4-thiomorfolinový kruh. Ve zvláštní variantě heterocyklický kruh, tvořený R a R_1, může být nesubstituovaný. V alternativní variantě, kruh, tvořený R a R_1, je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny oxoskupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina a alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, s výhodou oxoskupina, hydroxylová skupina a karboxylová skupina.

Ve zvláštní variantě X_2 je skupina SO_2, skupina CH_2 nebo skupina CO. S výhodou X_2 je skupina SO_2.

V jedné z variant je Q nesubstituované, v jiné variantě je Q substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty zvolenými z následující skupiny: atom halogenu, trifluormethylová skupina, trifluormethoxylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminová skupina, nitroskupina, trifluormethansulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkoxylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenyloxylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinyloxylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkylthioskupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylsulfinylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylsulfonylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylaminová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, di-(1-4C)alkylaminová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, *N*-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, *N,N*-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, alkanoylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkanoylaminová skupina o dvou

až čtyřech atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkylová skupina, karboxy-(1-4C)alkylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonyl--(1-4C)alkylová skupina, karbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, *N*-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, *N,N*-di-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxylová skupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroarylthioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, a heteroarylsulfonylová skupina, přičemž heteroarylový substituent nebo heteroarylová skupina v substituentu, obsahujícím heteroaryl, zahrnuje pěti- nebo šestičlenný monocyklický heteroarylový kruh, obsahující až tři heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroarylthioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, heteroarysulfonylová skupina, benzylová skupina nebo benzoylová skupina je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi substituenty, zvolenými z následujících: atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminová skupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkoxylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylaminová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, di-(1-4C)alkylaminová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, *N*-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, *N,N*-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, a alkanoylaminová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku.

V případě, že skupina Q je naftylová skupina, je tato skupina s výhodou například skupina 1-naftylová nebo skupina 2-naftylová; v případě, že Q je fenyl-(1-4C)alkylová skupina, je tato skupina s výhodou například benzylová skupina, fenylethylová skupina a 3-fenylpropylová skupina; v případě, že

Q je fenyl-(2-4C)alkenylová skupina, je tato skupina s výhodou například styrylová skupina, cinnamylová skupina nebo 3-fenylprop-2-enylová skupina; a v případě, že Q je fenyl-(2-4)alkinylová skupina, je tato skupina například 2-fenylethinylová skupina, 3-fenylprop-2-inylová skupina a 3-fenylprop-1-inylová skupina.

Jako vhodná skupina Q v případě heterocyklického zbytku, obsahujícího až čtyři heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, je například pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek, který je monocyklický nebo je anelován k jednomu nebo dvěma benzo-kruhům, jako je například furylová skupina, benzofuranylová skupina, tetrahydrofurylová skupina, chromanylová skupina, thienylová skupina, benzothienylová skupina, pyridylová skupina, piperidinylová skupina, chinolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylová skupina, isochinolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, pyrazinylová skupina, piperazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, cinnolinylová skupina, pyrrolylová skupina, pyrrolidinylová skupina, indolylová skupina, indolinylová skupina, imidazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, indazolylová skupina, oxazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, thiazolylová skupina, benzothiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, morfolinylová skupina, 4*H*-1,4-benzoxazinylová skupina, 4*H*-1,4-benzothiazinylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, furazanylová skupina, thiadiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, dibenzofuranylová skupina, a dibenzothienylová skupina, která může být připojena v kterékoliv dostupné poloze včetně, pro vhodnou skupinu X_2 jako například skupinu SO_2, skupinu $C(R^5)_2$ nebo skupinu CO, přes jakýkoliv atom dusíku, který je k dispozici. Substituent Q může popřípadě nést až tři substituenty včetně substituentu na jakémkoliv atomu dusíku, který je k dispozici.

Vhodný heteroarylový substituent na Q nebo vhodná heteroarylová skupina v heteroaryl-obsahujícím substituentu na Q, obsahující pětičlenný nebo šestičlenný monocyklický heteroarylový kruh, který má až tři heteroatomy zvolené z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry, je například furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina,, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, furazanylová skupina, a thiadiazolylová skupina, které mohou být připojeny v jakékoliv možné poloze včetně přes jakýkoliv atom dusíku, který je k dispozici.

Vhodné případné substituenty pro kruh utvořený na Q jsou následující skupiny:

Pro (1-4C)alkyl:

methylová skupina,
ethylová skupina a
propylová skupina;

pro (1-4C)alkoxykarbonyl:

methoxykarbonylová skupina,
ethoxykarbonylová skupina,
propoxykarbonylová skupina,
terc-butoxykarbonylová skupina;

pro *N*-(1-4C)alkylkarbamoyl:

N-methylkarbamoylová skupina,
N-ethylkarbamoylová skupina a
N-propylkarbamoylová skupina;

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

N,N-dimethylkarbamoylová skupina,
N-ethyl-*N*-methylkarbamoylová skupina a
N,N-diethylkarbamoylová skupina;

25.01.00

pro 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylkarbonyl:
4-methylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina a
4-ethylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina;

pro hydroxy-(1-4C)alkyl:
hydroxymethylová skupina,
1-hydroxyethylová skupina,
2-hydroxyethylová skupina a
3-hydroxypropylová skupina;

pro (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl:
methoxymethylová skupina,
ethoxymethylová skupina,
1-methoxymethylová skupina,
2-methoxyethylová skupina,
2-ethoxyethylová skupina a
3-methoxypropylová skupina;

pro karboxy-(1-4C)alkyl:
karboxymethylová skupina,
1-karboxyethylová skupina,
2-karboxyethylová skupina a
3-karboxypropylová skupina;

pro (1-4C)alkoxykarbonyl-(1-4C)alkyl:
methoxykarbonylmethylová skupina,
ethoxykarbonylmethylová skupina,
terc-butoxykarbonylmethylová skupina,
1-methoxykarbonylethylová skupina,
1-ethoxykarbonylethylová skupina,
2-methoxykarbonylethylová skupina,
2-ethoxykarbonylethylová skupina,
3-methoxykarbonylpropylová skupina a
3-ethoxykarbonylpropylová skupina;

pro karbamoyl-(1-4C)alkyl:
karbamoylmethylová skupina,
1-karbamoylethylová skupina,

25.01.00

2-karbamoylethylová skupina a
3-karbamoylpropylová skupina;

pro *N*-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkyl:
N-methylkarbamoylmethylová skupina,
N-ethylkarbamoylmethylová skupina,
N-propylkarbamoylmethylová skupina,
1-(*N*-methylkarbamoyl)ethylová skupina,
1-(*N*-ethylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N*-methylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N*-ethylkarbamoyl)ethylová skupina a
3-(*N*-methylkarbamoyl)propylová skupina;

pro *N,N*-di-[(1-4C)alkyl]karbamoyl-(1-4C)alkyl:
N,N-dimethylkarbamoylmethylová skupina,
N-ethyl-*N*-methylkarbamoylmethylová skupina,
N,N-diethylkarbamoylmethylová skupina,
1-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina,
1-(*N,N*-diethylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N,N*-diethylkarbamoyl)ethylová skupina a
3-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)propylová skupina;

pro pyrrolidin-1-ylkarbonyl-(1-4C)alkyl:
pyrrolidin-1-ylkarbonylmethylová skupina,
1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)ethylová skupina a
2-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)ethylová skupina;

pro piperidinokarbonyl-(1-4C)alkyl:
piperidinokarbonylmethylová skupina,
1-(piperidinokarbonyl)ethylová skupina a
2-(piperidinokarbonyl)ethylová skupina;

pro morfolinokarbonyl-(1-4C)alkyl:
morfolinokarbonylmethylová skupina,
1-(morfolinokarbonyl)ethylová skupina a
2-(morfolinokarbonyl)ethylová skupina;

25.01.00

pro piperazin-1-ylkarbonyl-(1-4C)alkyl:
piperazin-1-ylkarbonylmethylová skupina,
1-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethylová skupina a
2-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethylová skupina;

pro 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylkarbonyl-(1-4C)alkyl:
4-methylpiperazin-1-ylkarbonylmethylová skupina,
4-ethylpiperazin-1-ylkarbonylmethylová skupina,
2-(4-methylpiperazin-1-ylkarbonyl)ethylová skupina a
2-(4-ethylpiperazin-1-ylkarbonyl)ethylová skupina.

Vhodné skupiny pro alkylovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, která může být na heterocyklickém kruhu v substituentu na L_1, nebo na kruhu utvořeném když R_2 a R_3 jsou spojeny, je například methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina.

Vhodné skupiny pro substituenty (pokud je to možné), které mohou být přítomny na heterocyklické skupině nebo fenylové skupině v substituentu na Ar, na Q, nebo na substituentu na Q, který obsahuje fenylový nebo heteroarylový substituent, zahrnují například následující:

pro halogeny:
atom fluoru
atom chloru,
atom bromu;

pro (1-4C)alkyl:
methylová skupina,
ethylová skupina,
propylová skupina,
butylová skupina;

25.01.00

pro (1-4C)alkoxy:
methoxylová skupina,
ethoxylová skupina;

pro (1-4C)alkylamino:
methylaminová skupina,
ethylaminová skupina;

pro di-(1-4C)alkylamino:
dimethylaminová skupina,
diethylaminová skupina;

pro (2-4C)alkenyl:
vinylová skupina,
allylová skupina;

pro (2-4C)alkinyl:
ethinylová skupina a
prop-2-inylová skupina;

pro (2-4C)alkenyloxy:
vinyloxylová skupina a
allyloxylová skupina;

pro (2-4C)alkinyloxy:
ethinyloxylová skupina a
prop-2-inyloxylová skupina;

pro 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl:
4-methylpiperazin-1-ylová skupina a
4-ethylpiperazin-1-ylová skupina;

pro (1-4C)alkylthio:
methylthioskupina,
ethylthioskupina a
propylthioskupina;

pro (1-4C)alkylsulfinyl:
methylsulfinylová skupina,
ethylsulfinylová skupina a
propylsulfinylová skupina;

25.01.00

pro (1-4C)alkylsulfonyl:
methylsulfonylová skupina,
ethylsulfonylová skupina a
propylsulfonylová skupina;

pro (2-4C)alkanoylamino:
acetamidová skupina,
propionamidová skupina a
butyramidová skupina;

pro (1-4C)alkansulfonamido:
methansulfonamidová skupina a
ethansulfonamidová skupina;

pro (1-4C)alkoxykarbonyl:
methoxykarbonylová skupina,
ethoxykarbonylová skupina,
propoxykarbonylová skupina a
terc-butoxykarbonylová skupina;

pro *N*-(1-4C)alkylkarbamoyl:
N-methylkarbamoylová skupina,
N-ethylkarbamoylová skupina a
N-propylkarbamoylová skupina;

pro *N,N*-di-[(1-4C)alkyl]karbamoyl:
N,N-dimethylkarbamoylová skupina,
N-ethyl-*N*-methylkarbamoylová skupina a
N,N-diethylkarbamoylová skupina;

pro 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylkarbonyl:
4-methylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina,
4-ethylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina;

pro (1-4C)alkansulfonamidokarbonyl:
methansulfonamidokarbonylová skupina a
ethansulfonamidokarbonylová skupina;

25.01.00

pro (2-4C)alkanoyl:

acetylová skupina,
propionylová skupina a
butyrylová skupina;

pro hydroxy-(1-4C)alkyl:

hydroxymethylová skupina,
1-hydroxyethylová skupina,
2-hydroxyethylová skupina a
3-hydroxypropylová skupina;

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

methoxymethylová skupina,
ethoxymethylová skupina,
1-methoxymethylová skupina,
2-methoxyethylová skupina,
2-ethyoxyethylová skupina a
3-methoxypropylová skupina;

pro karboxy-(1-4C)alkyl:

karboxymethylová skupina,
1-karboxyethylová skupina,
2-karboxyethylová skupina a
3-karboxypropylová skupina;

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

methoxykarbonylmethylová skupina,
ethoxykarbonylmethylová skupina,
terc-butoxykarbonylmethylová skupina,
1-methoxykarbonylethylová skupina,
1-ethoxykarbonylethylová skupina,
2-methoxykarbonylethylová skupina,
2-ethoxykarbonylethylová skupina,
3-methoxykarbonylpropylová skupina a
3-ethoxykarbonylpropylová skupina;

25.01.00

pro karbamoyl-(1-4C)alkyl:

karbamoylmethylová skupina,
1-karbamoylethylová skupina,
2-karbamoylethylová skupina a
3-karbamoylpropylová skupina;

pro *N*-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkyl:

N-methylkarbamoylmethylová skupina,
N-ethylkarbamoylmethylová skupina,
N-propylkarbamoylmethylová skupina,
1-(*N*-methylkarbamoyl)ethylová skupina,
1-(*N*-ethylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N*-methylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N*-ethylkarbamoyl)ethylová skupina a
3-(*N*-methylkarbamoyl)propylová skupina;

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

N,N-dimethylkarbamoylmethylová skupina,
N-ethyl-*N*-methylkarbamoylmethylová skupina,
N,N-diethylkarbamoylmethylová skupina,
1-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina,
1-(*N,N*-diethylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina,
2-(*N,N*-diethylkarbamoyl)ethylová skupina a
3-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)propylová skupina.

Preferovaná skupina sloučenin podle předloženého vynálezu je ta, kde:

A je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo pyridazinylová skupina;

B je pyridindiylová skupina, pyrimidindiylová skupina nebo pyridazindiylová skupina;

X_1 je skupina CO, skupina SO_2 nebo skupina CH_2, nejlépe skupina CO;

T_1 a T_2 jsou oba atom dusíku;

L_1 je ethylenový nebo propylenový zbytek;

R_2 a R_3 jsou spojeny a tvoří ethylenovou skupinu nebo propylenovou skupinu nebo methylenkarbonylovou skupinu;

kde heterocyklický kruh tvořený T_1, T_2, L_1, R_2 a R_3 je nesubstituovaný nebo substituovaný;

X_2 je skupina SO_2;

Q je styrylová skupina, popřípadě substituovaná (s výhodou 4-substituovaná), naftylová skupina, popřípadě substituovaná (s výhodou 6-substituovaná), nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná (s výhodou 4-substituovaná), atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Zvláště se vynález týká následujících sloučenin:

1-(6-bromnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]-piperazin;

1-(6-bromnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)pyridazin--3-ylkarbonyl]piperazin;

1-(6-bromnaft-2-ylsulfonyl)-4-[5-(4-pyridyl)-2-pyridyl-karbonyl]piperazin;

1-(6-chlornaft-2-ylsulfonyl)-4-[5-(4-pyridyl)-2-pyridyl-karbonyl]piperazin.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli se mohou připravit jakýmkoliv způsobem, který je znám pro přípravu příbuzných látek. Takové postupy jsou uvedeny jako další část vynálezu a jsou ilustrovány reprezentativními postupy, uvedenými níže. V uvedených příkladech A, B_1, B_2, B_3, B_4, X_1, T_1, T_2, L_1, R_2, R_3, X_2 a Q mají jakýkoliv z významů, popsaných výše, přičemž jakákoliv funkční skupina, jako například aminová skupina, alkylaminová skupina, karboxylová skupina nebo hydroxylová skupina, je popřípadě

25.01.00

chráněna chránící skupinou, která může být v případě potřeby odstraněna.

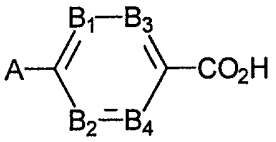
Nezbytné výchozí sloučeniny se mohou získat standardními postupy organické chemie.

V jiné variantě se předložený vynález týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, který zahrnuje:

(a) Pro přípravu takových sloučenin vzorce I, kde T_1 je atom dusíku a X_1 je skupina CO, reakci aminu vzorce II

$$HN(R_2)-L_1-T_2(R_3)-X_2-Q \qquad (II)$$

nejlépe v přítomnosti vhodné báze, s kyselinou vzorce III



(III)

nebo s jejím reaktivním derivátem.

Vhodný reaktivní derivát kyseliny vzorce III je například acylhalogenid, jako je acylchlorid, který vznikne reakcí kyseliny s chloridem anorganické kyseliny, například s thionylchloridem; směsný anhydrid, například anhydrid vzniklý reakcí kyseliny s chloromravenčanem jako například s chloromravenčanem isobutylnatým nebo s aktivovaným amidem jako s 1,1'-karbonylimidazolem; aktivní ester, například ester vznikající reakcí kyseliny s fenolem jako pentafluorfenol, esterem jako pentafluorfenyltrifluoracetát, nebo alkoholem jako *N*-hydroxybenzotriazol nebo *N*-hydroxysukcinimid; acylazid, například azid vzniklý reakcí kyseliny a azidu jako difenylfosforylazidu; acylkyanid, například kyanid vznikající reakcí kyseliny a kyanidu jako diethylfosforylkyanidu; nebo produkt reakce kyseliny a karbodiimidu jako *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu nebo *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu.

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti vhodné báze jako například alkalického uhličitanu nebo uhličitanu alkalických zemin, alkoxidu, hydroxidu nebo hydridu, například uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, ethoxidu sodného, butoxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydridu sodného nebo hydridu draselného, nebo dialkylaminolithia, například lithium diisopropylamidu, nebo například organického aminu jako například pyridinu, 2,6-lutidinu, kolidinu, 4-dimethylaminopyridinu, triethylaminu, morfolinu nebo diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu. Reakce se též s výhodou provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v methylenchloridu, chloroformu, chloridu uhličitém, tetrahydrofuranu, 1,2-dimethoxyethanu, *N,N*-dimethylformamidu, *N,N*-dimethylacetamidu, *N*-methylpyrrolidin-2-onu, dimethylsulfoxidu nebo acetonu, při teplotě v rozmezí například -78 °C až 150 °C, s výhodou při laboratorní teplotě nebo blízko ní.

Vhodnou chránící skupinou pro aminovou skupinu nebo alkylaminovou skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina jako je skupina acetylová, alkoxykarbonylová skupina, například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo *terc*-butoxykarbonylová skupina, arylmethoxykarbonylová skupina, například benzyloxykarbonylová skupina, nebo aroylová skupina, například benzoylová skupina; nebo arylmethylová skupina, například benzylová skupina. Podmínky pro odstranění uvedených chránících skupin se nutně liší podle charakteru použité chránící skupiny. Tak například acylová skupina jako je alkanoylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina se může odstranit například hydrolýzou vhodnou bází jako alkalickým hydroxidem, například hydroxidem lithným nebo hydroxidem sodným. Acylová skupina jako je *terc*-butoxykarbonylová skupina, může být alternativně odstraněna například působením vhodné kyseliny jako kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné nebo kyseliny trifluoroctové, a arylmethoxykarbonylová skupina jako benzyloxykarbonylová

skupina se může odstranit například hydrogenací na katalyzátoru jako je palladiový katalyzátor na uhlí, nebo působením Lewisovy kyseliny jako například bor-tris(trifluoracetát). Arylmethylová skupina, jako je benzylová skupina, se může odstranit hydrogenací na katalyzátoru jako je palladium na uhlí. Vhodnou alternativní chránící skupinou pro primární aminovou skupinu je například ftaloylová skupina, kterou je možno odstranit působením alkylaminu, například dimethylaminopropylaminu, nebo působením hydrazinu.

Vhodnou chránící skupinou pro hydroxylovou skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina jako acetylová skupina, aroylová skupina jako je benzoylová skupina; nebo arylmethylová skupina, například benzylová skupina. Podmínky pro odstranění uvedených chránících skupin se budou nezbytně lišit podle charakteru chránící skupiny. Tak například, acylová skupina jako alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina, se může odstranit například hydrolýzou vhodnou bází jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo hydroxid sodný. Alternativně je možno odstranit arylmethylovou skupinu, jako je benzylová skupina, například hydrogenací na katalyzátoru jako je palladium na uhlí.

Vhodnou chránící skupinou pro karboxylovou skupinu je například esterifikující skupina, například methylová skupina nebo ethylová skupina, která může být odstraněna například hydrolýzou působením báze jako hydroxid sodný, nebo například *terc*-butylová skupina, která se může odstranit například působením kyseliny, například organické kyseliny jako je trifluoroctová kyselina, nebo například benzylová skupina, kterou je možno odstranit například hydrogenací na katalyzátoru jako je palladium na uhlí.

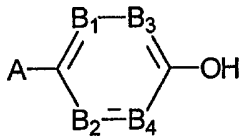
(b) Pro přípravu takových sloučenin vzorce I, kde T_1 je skupina CH a X_1 je atom kyslíku, reakci sloučeniny vzorce IV

$$Z\text{-}CH(R_2)\text{-}L_1\text{-}T_2(R_3)\text{-}X_2\text{-}Q \qquad (IV)$$

25.01.00

kde Z je vyměnitelná skupina,

se sloučeninou vzorce V



(V)

nejlépe v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla.

Vhodná vyměnitelná skupina Z je například atom halogenu nebo sulfonyloxylová skupina, tedy například atom fluoru, atom chloru, atom bromu, mesyloxylová skupina nebo 4-tolylsulfonyloxylová skupina.

Když Z je atom halogenu nebo sulfonyloxylová skupina, vhodné kondenzační činidlo je například vhodná báze, například uhličitan alkalického kovu nebo uhličitan kovu alkalických zemin, hydroxid nebo hydrid, například uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný. Alkylační reakce se s výhodou provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v *N,N*-dimethylformamidu, *N,N*-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotách například v rozmezí od -10 °C do 150 °C, s výhodou při laboratorní teplotě nebo blízko ní.

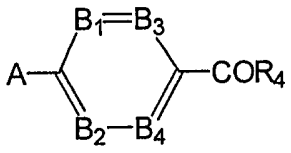
Analogický postup se může použít pro přípravu takových sloučenin vzorce I, ve kterých T_1 je skupina CH a X_1 je atom síry.

Vhodné činidlo pro kondenzační reakci alkoholu vzorce IV, kde Z je hydroxylová skupina, která se in situ převede na výšeuvedenou vyměnitelnou skupinu, je například činidlo získané reakcí uvedeného alkoholu s di-(1-4C)alkyl azodikarboxylátem za přítomnosti triarylfosfinu nebo tri-(1-4C)alkylfosfinu, například s diethylazodikarboxylátem za přítomnosti trifenylfosfinu nebo tributylfosfinu. Reakce se s výhodou provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například

25.01.00

v acetonu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotách v rozmezí například 10 °C až 80 °C, s výhodou při laboratorní teplotě nebo blízko ní.

(c) Pro přípravu takových sloučenin vzorce I, kde T_1 je atom dusíku a X_1 je skupina $CH(R_4)$, reduktivní aminaci ketosloučeniny vzorce VI

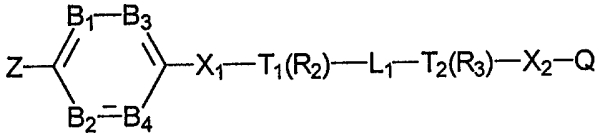


(VI)

s aminem vzorce II, definovaným výše.

Může se použít jakékoliv redukční činidlo, používané pro provedení reduktivní aminace. Vhodné redukční činidlo je například hydridové redukční činidlo, například aluminiumhydrid alkalického kovu, jako je lithiumaluminiumhydrid, nebo lépe borohydrid alkalického kovu jako je borohydrid sodný, kyanoborohydrid sodný, triethylborohydrid sodný, trimethoxyborohydrid sodný a triacetoxyborohydrid sodný. Reakce se s výhodou provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v tetrahydrofuranu a diethyletheru pro silnější redukční činidla jako lithiumaluminiumhydrid, a například v methylenchloridu nebo v protických rozpouštědlech jako methanolu nebo ethanolu pro méně reaktivní redukční činidla jako je triacetoxyborohydrid sodný. Reakce se provádí při teplotách v oblasti například od 10 °C do 80 °C, nejlépe při teplotě místnosti nebo blízko ní.

(d) Reakci sloučeniny vzorce VII



(VII)

kde Z je vyměnitelná skupina, jako atom halogenu,

25.01.00

s aktivovaným derivátem heterocyklického kruhu A.

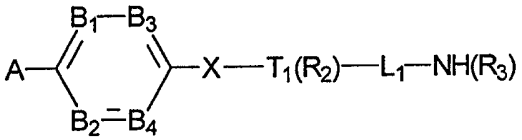
Mezi vhodné aktivované deriváty patří organometalické sloučeniny, jako jsou organometalické sloučeniny zinku nebo cínu, a boranové deriváty. Aktivovaný derivát heterocyklického kruhu A se nechá reagovat se sloučeninou vzorce VII v „cross coupling" reakci, kde Z je atom halogenu jako například atom jodu, atom bromu nebo atom chloru nebo triflátová skupina. Reakce je s výhodou katalyzována kovovým katalyzátorem ze skupiny tranzitních kovů jako je palladium, například tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0).

Alternativně kruh A obsahuje vyměnitelnou skupinu Z a kruh, obsahující B_1 až B_4, je aktivován jak je popsáno výše.

Sloučeniny vzorce VII, které nejsou vhodné pro tuto metodu, jsou takové, které mají halogenové substituenty na A, B nebo L_1.

(e) Tvorbu kruhu A na sloučeninách vzorce VII, kde Z je funkční skupina schopná cyklizace. Vhodná činidla a podmínky jsou popsány níže u přípravy sloučenin vzorce X cyklizací.

(f) Pro přípravu sloučenin, kde T_2 je atom dusíku, reakci sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

se sloučeninou vzorce IX

$$Z\text{-}X_2\text{-}Q \qquad (IX)$$

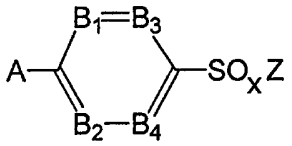
kde Z je vyměnitelná skupina, jako například atom chloru,

za podobných podmínek, jaké jsou popsány výše pro variantu (a).

(g) Pro přípravu sloučenin, kde T_1 je atom dusíku a X_1 je skupina SO nebo skupina SO_2, reakci sloučeniny vzorce II, definované výše,

25.01.00

se sloučeninou vzorce X



(X)

kde x je jedna nebo dvě a Z je vyměnitelná skupina,

za vhodných obvyklých kondenzačních podmínek, podobných těm, které jsou popsány výše pro variantu (a).

(h) Pro přípravu sloučenin vzorce I kondenzací T_2 s Q, a tedy přípravu zbytku T_2-X_2-Q, metody analogické těm, které jsou popsány u variant (a), (c) a (f) pro přípravu zbytku B-X_1-T_1.

(i) Pro přípravu sloučenin vzorce I, kde X_1 je skupina SO nebo skupina SO_2, kde kruh, obsahující B_1 až B_4, nese 1-oxothiomorfolinovou skupinu nebo 1,1-dioxothiomorfolinovou skupinu nebo substituent obsahující alkylsulfinylovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, 1-oxothiomorfolinovou skupinu nebo 1,1-dioxothiomorfolinovou skupinu, kde X_2 je skupina SO nebo skupina SO_2 a kde Q nese alkylsulfinylovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, fenylsulfinylovou skupinu, fenylsulfonylovou skupinu, heteroarylsulfinylovou skupinu nebo heteroarylsulfonylovou skupinu,

oxidaci odpovídající sloučeniny vzorce I, kde X_1, nebo X_2, nebo obě, X_1, i X_2, jsou atom síry.

Vhodné oxidační činidlo je například jakékoliv v oboru známé činidlo, oxidující thioskupinu na sulfinylovou skupinu anebo na sulfonylovou skupinu, například peroxid vodíku, perkyseliny (jako 3-chlorperbenzoová kyselina nebo peroctová kyselina), peroxysulfát alkalického kovu (jako peroxymonosulfát draselný), kysličník chromový nebo plynný kyslík v přítomnosti platiny. Oxidace se obvykle provádí za co nejšetrnějších podmínek a s požadovaným stechiometrickým množstvím oxidačního činidla,

aby se zmenšilo nebezpečí přeoxidace a poškození jiných funkčních skupin. Reakce se všeobecně provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako je methylenchlorid, chloroform, aceton, tetrahydrofuran nebo *terc*-butylmethylether, například při teplotě místnosti nebo blízko ní, tedy v rozmezí od 15 °C do 35 °C. Vhodná činidla a podmínky jsou popsány například v publikaci Page G.O.: Synth. Commun. 23, (1993) 6, 765 - 769. Jestliže se má připravit sloučenina obsahující sulfinylovou skupinu, může se rovněž použít slabší oxidační činidlo, jako například metaperjodát sodný nebo metaperjodát draselný, s výhodou v polárním rozpouštědle, jako je kyselina octová nebo ethanol. Pokud je žádána sloučenina vzorce I, která obsahuje sulfonylovou skupinu, je možné ji připravit oxidací odpovídající sulfinylové sloučeniny nebo též oxidací odpovídající thiosloučeniny. Sloučeniny vzorce I, které obsahují skupiny labilní vůči kyslíku (například mající jako kruh A pyridylový kruh), nejsou pravděpodobně vhodné meziprodukty pro tento způsob, pokud ovšem není žádoucí i oxidace těchto skupin.

Sloučeniny vzorce II, kde T_2 je atom dusíku, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce XI

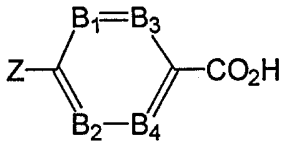
$$PN(R_2)-L_1-NH(R_3) \qquad (XI)$$

kde P je chránící skupina, se sloučeninou vzorce IX, jak je definována výše, analogicky jak je popsáno výše v metodě (e), s následným odstraněním chránící skupiny. Sloučeniny vzorce II se mohou též připravit analogicky jak je popsáno v metodách (g) a (h).

Sloučeniny vzorce IV se mohou připravit analogicky jak je popsáno pro přípravu sloučenin vzorce II.

Sloučeniny vzorce III se mohou připravit kondenzací sloučeniny vzorce XII, kde Z je vyměnitelná skupina, s výhodou atom halogenu,

25.01.00



(XII)

s aktivovaným derivátem heterocyklického kruhu A kondenzační reakcí, jak je popsáno výše v metodě (d). V ideálním případě je reakce katalyzována, například platinovým katalyzátorem. Vhodná činidla a podmínky jsou popsány v přehledném článku (Harvey R.G.: Organic Preparations and Procedures International, Vol. 29 (1997), 139).

Aktivované deriváty heterocyklického kruhu A zahrnují metalorganické deriváty jako deriváty zinku nebo cínu, boranové deriváty a stannanové deriváty. Tvorba žádaných aktivovaných forem typicky probíhá substitučními reakcemi. Aktivující skupina se připojí ke kruhu v místě vhodné odstupující skupiny nebo atomu, jako atomu halogenu nebo triflátové skupiny. Vhodná činidla a podmínky jsou popsány (Shikara M. et al.: Chem. Pharm. Bul. 33(11), 4755 - 4763 (1985), Sandosham J. et al.: Heterocycles Vol. 37, No. 1, str. 501 (1994) a Salamoto T. et al.: Tetrahedron, Vol. 49, No. 43, 9713 - 9720 (1993)).

Alternativně se sloučeniny vzorce III mohou připravit utvořením kruhů A cyklizační reakcí na sloučeninách vzorce XII, kde Z je funkční skupina schopná cyklizace. Vhodná činidla a podmínky jsou popsány (Bredereck H.: Chem. Ber. 96, 1505 (1963), Fuchigami T.: Bull. Chem. Soc. Japan 49, str. 3607 (1976), Huffman K.R.: J. Org. Chem. 28, str. 1812 (1963), Palusso G.: Gazz. Chim. Ital. 90, str. 1290 (1960) a Ainsworth C.: J. Heterocycl. Chem. 3, str. 470 (1966)). Postupy vhodné pro syntézu výchozích látek v těchto cyklizačních reakcích jsou rovněž popsány (Zhang M.Q. et al.: J. Heterocycl. Chem. 28, str 673 (1991) a Kosugi M. et al.: Bull. Chem. Soc. Japan 60, 767 - 768 (1987)).

Sloučeniny vzorce XII se mohou připravit utvořením kruhu, jak je popsáno (Church R. et al.: J. Org. Chem. 60, 3750 - 3758

25.01.00

(1995) a Falck-Penderson M.L. et al.: Acta Chem Scand. 47, 63 - 67 (1993)). Sloučeniny, které vznikají takovými reakcemi, jsou rovněž vhodné výchozí látky pro přípravu aktivovaných derivátů heterocyklického kruhu A, jak je popsáno výše.

Sloučeniny vzorce V, VI a X se mohou připravit analogickým způsobem, jak je popsáno pro přípravu sloučenin vzorce III, a pokud je třeba, s použitím vhodných chránících skupin.

Sloučeniny vzorce VII, kde T_2 je atom dusíku, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce XIII

$$ZB\text{-}X_1\text{-}T_1(R_2)\text{-}L_1\text{-}NH(R_3) \qquad (XIII)$$

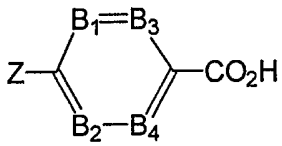
se sloučeninou vzorce IX, definovanou výše, analogickým způsobem, jako je popsáno výše pro metodu (f).

Sloučeniny vzorce XIII, kde T_1 je atom dusíku a X_1 je skupina CO, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce XIV

$$HN(R_2)\text{-}L_1\text{-}T_2(R_3)P \qquad (XIV)$$

kde, když T_2 je skupina CH, pak P je atom vodíku, nebo když T_2 je atom dusíku, pak P je chránící skupina,

se sloučeninou vzorce XV



(XV)

analogickým způsobem jako je popsáno výše v metodě (a), a když P je chránící skupina, následným odstraněním chránící skupiny.

Sloučeniny vzorce XIII, kde T_1 je skupina CH a X_1 je atom kyslíku, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce XVI

$$Z\text{-}CH(R_2)\text{-}L_1\text{-}T_2(R_3) \qquad (XVI)$$

kde Z je vyměnitelná skupina, s fenolem analogicky jak je výše popsáno v metodě (b).

25.01.00

Sloučeniny vzorce X, kde x je jedna nebo dvě, se mohou připravit oxidací sloučeniny vzorce X, kde X_2 je atom síry, analogicky jak je popsáno výše v metodě (h). Vhodná činidla a podmínky jsou popsány (Newman M.S. et al.: Organic Synthesis, Vol. 51, str. 139). Metody přípravy thioanalogů substituentu Q jsou rovněž popsány (Kharasch N. et al.: J. Am. Chem. Soc. 73, str. 3240 (1951)).

Pokud je potřebí farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I, může se získat například reakcí této sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází běžným způsobem.

Pokud je žádoucí připravit opticky aktivní formu sloučeniny vzorce I, může se tato získat například provedením jednoho z uvedených postupů s opticky aktivním výchozím materiálem, nebo optickým štěpením racemické formy dané sloučeniny na antipody za použití běžných postupů, například tvorbou diastereoisomerních solí, použitím chromatografických technik, použitím chirálně specifických enzymatických pochodů, nebo dočasným připojením další chirální skupiny, aby se usnadnilo rozdělení.

Jak bylo již řečeno, sloučeniny vzorce I jsou inhibitory enzymu faktor Xa. Projevy této inhibice se mohou demonstrovat použitím jednoho nebo více standardních postupů, které jsou popsány níže.

(a) Měření inhibice faktoru Xa
In vitro test se provádí na základě metody Kettnera a spolupracovníků (J. Biol. Chem. 1990, 265, 18289 - 18297). Při něm se testovaná látka v různých koncentracích rozpustí v pufru o pH 7,5, obsahujícím 0,5 % polyethylenglykolu (PEG 6000) a roztok se 15 minut inkubuje s lidským faktorem Xa (0,001 jednotek/ml; 0,3 ml) při 37 °C. Přidá se chromogenní substrát S-2765 (KabiVitrum AB, 20 μM) a směs se inkubuje 20 minut při 37 °C, přičemž se měří absorbance při 405 nm. Stanoví se maximální reakční rychlost (Vmax) a porovná se s rychlostí

25.01.00

nalezenou pro kontrolní vzorek, který neobsahuje testovanou látku. Inhibiční efekt je pak vyjádřen jako hodnota IC_{50}.

(b) Měření inhibice trombinu
Provede se postup, popsaný pro metodu (a), s tím rozdílem, že se použije lidský trombin (0,005 jednotek/ml) a chromogenní substrát S-2238 (KabiVitrum AB, 7 μM).

(c) Měření antikoagulační aktivity
V tomto *in vitro* testu lidská, krysí nebo králičí krev, odebraná ze žíly, se přidá přímo do roztoku citrátu sodného (3,2 g/100 ml, 9 dílů krve na jeden díl citrátového roztoku). Připraví se krevní plazma centrifugací (1000 g, 15 minut) a uchovává se při teplotě 2 - 4 °C. Provedou se běžné testy protrombinové doby (PT) v přítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny a stanoví se koncentrace testované sloučeniny, potřebná ke zdvojnásobení srážecí doby, která se označuje jako CT2. V testu PT jsou testovaná sloučenina a krevní plazma inkubovány 10 minut při teplotě 37 °C. Přidá se tkáňový tromboplastin s kalciem (Sigma Limited, Poole, Anglie) a stanoví se tvorba fibrinu a doba, potřebná k tvorbě sraženiny.

(d) *Ex vivo* test na antikoagulační aktivitu
Testovaná sloučenina se podá intravenózně nebo orálně skupině potkanů (Alderley Park Wistar). Zvířata se potom v různých intervalech anestetizují, odebere se jim krev a provedou se koagulační testy analogicky jak je popsáno výše.

(e) *In vivo* stanovení antitrombotické aktivity
Vznik trombu se indukuje metodou, která je analogická s metodou, popsanou Vogelem a spol. (Thromb. Research, 1989, 54, 399 - 410). Skupina potkanů (Alderley Park Wistar) se narkotisuje a chirurgickým zákrokem se obnaží vena cava. Kolaterální vény se podváží propustnými stehy, umístěnými 0,7 cm od vena cava inferior. Testovaná látka se aplikuje intravenózně nebo orálně. Pak se ve vhodném čase jugulární vénou aplikuje tromboplastin (30 μl/kg) a po 10 sekundách se

stehy zaškrtí tak, aby v podvázané části vena cava došlo k indukci stázy. Po 10 minutách se podvázaná tkáň vyřízne a izoluje se vytvořený trombus. Sraženina se osuší odsátím a zváží.

(f) Disseminovaná intravaskulární koagulace, *in vivo* test u potkana

Samcům potkana (Alderley Park, 300 - 450 g) se na lačno a v různých časech před anestezií (Intraval^{R}, 120 mg/kg, i.p.) podá orální sondou (5 ml/kg) látka nebo vehikulum (5% DMSO/PEG200). Do obnažené levé jugulární vény a do pravé karotidy se zavedou kanyly. Kanylou se z karotidy odebere 1 ml krve do 3,2% trinatriumcitrátu. K části vzorku plné krve (0,5 ml) se přidá EDTA a vzorek se použije pro stanovení počtu krevních destiček, zatímco zbytek se odstředí (5 minut při 20 000 g) a vzniklá plazma se zmrazí pro následné stanovení hladiny farmaka, fibrinogenu nebo komplexu trombin-antitrombin (TAT). Do vény se po dobu 60 minut aplikuje infuzí rekombinantní lidský tkáňový faktor (2 ml/kg/hod), rekonstituovaný dle pokynů výrobce (Dade Innovin, kat. č. B4212-50). Okamžitě po ukončení infuze se odeberou 2 ml vzorku krve na stanovení počtu destiček, hladiny farmaka, plazmové koncentrace fibrinogenu a komplexu TAT, která se provedou jako předtím. Počty krevních destiček se stanoví pomocí analyzátoru krve Coulter T540. Plazmový fibrinogen a hladiny TAT se měří koagulačním testem (Sigma, kat. č. 880-B) resp. TAT ELISA testem (Behring). Pro stanovení plazmové koncentrace látky slouží biologický test, využívající lidský faktor Xa a chromogenní substrát S2765 (Kabi), extrapolovaný ze standardní křivky (Fragmin) a vyjádřený v jednotkách anti-faktor Xa. Výsledky se analyzují takto: snížení počtu krevních destiček, indukované tkáňovým faktorem, se normalizuje vzhledem k jejich počtu před podáním látky a aktivita farmaka se vyjádří jako procento inhibice tkáňovým faktorem indukované trombocytopenie ve srovnání se zvířaty, kterým bylo podáno vehikulum. Látky se považují za aktivní, je-li inhibice TF-indukované trombocytopenie statisticky signifikantní ($p < 0,05$).

25.01.00

Sloučeniny vzorce I vykazují všeobecně aktivitu při následujících koncentracích nebo dávkách v alespoň jednom z testů (a) až (c):

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

test b): IC_{50} (trombin) například vyšší než 40 μM;

test c): CT2 (PT) v rozmezí například 0,1 - 50 μM.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutický přípravek který obsahuje heterocyklický derivát vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Tento přípravek může být ve formě vhodné pro orální podání, například ve formě tablet, kapslí, vodného nebo olejového roztoku, suspenze nebo emulze; pro topickou aplikaci ve formě krému, masti, gelu, nebo vodného nebo olejového roztoku nebo suspenze; pro nasální aplikaci například ve formě vhodné ke šňupání, ve formě nosního spreje nebo nosních kapek; pro vaginální nebo rektální aplikaci například ve formě čípků; pro inhalační aplikaci například ve formě jemně rozptýleného prášku, jako je suchý prášek, mikrokrystalická forma nebo kapalný aerosol; pro sublingvální nebo bukální aplikaci například ve formě tablet nebo kapslí; nebo pro parenterální aplikaci (včetně intravenózní, subkutánní, intramuskulární, intravaskulární aplikace, nebo infuze), například ve formě sterilního vodného nebo olejového roztoku nebo suspenze. Obecně se výšeuvedené přípravky mohou připravit běžným způsobem za použití běžných excipientů.

Množství aktivní složky (to znamená heterocyklického derivátu vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli), která je smíchána s jedním nebo více excipienty a tvoří lékovou formu, bude nezbytně různé v závislocti na pacientovi a způsobu podání. Tak například, farmaceutický přípravek pro orální podání lidem bude obvykle obsahovat například 0,5 mg až 2 g aktivní složky, smíchané s vhodným a vyhovujícím množstvím excipientů které mohou být přítomny v množství 5 % až 98 %

25.01.00

hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost přípravku. Jednotlivé dávky léčiva obvykle obsahují přibližně 1 mg až 500 mg aktivní složky.

Vynález se dále týká heterocyklického derivátu vzorce I, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, pro použití v humánní nebo veterinární terapii.

Vynález se rovněž týká použití takové aktivní složky ve výrobě léčiva pro následující použití:

(i) vyvolání inhibice faktoru Xa;
(ii) vyvolání antikoagulačního efektu;
(iii) vyvolání antitrombotického efektu;
(iv) léčba nemoci nebo stavu zprostředkovaného faktorem Xa;
(v) léčba nemoci nebo stavu zprostředkovaného trombosou;
(vi) léčba poruch koagulace; anebo
(vii) léčba trombosy nebo embolie, zahrnující koagulaci zprostředkovanou faktorem Xa.

Předložený vynález rovněž zahrnuje metodu pro vyvolání výšeuvedených efektů, nebo způsob léčby nemocí nebo poruch, uvedených výše, která se vyznačuje tím, že se teplokrevnému živočichu, vyžadujícímu takovou léčbu, aplikuje účinné množství aktivní složky, jak bylo popsáno výše.

Velikost dávky sloučeniny vzorce I pro terapeutické a profylaktické účely bude přirozeně různá podle charakteru a vážnosti fyzického stavu, stáří a pohlaví léčeného zvířete nebo pacienta, a podle způsobu aplikace, v souladu s dobře známými zásadami mediciny. Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny vzorce I jsou vhodné pro léčbu nebo prevenci různých poruch, při kterých je indikována antikoagulační terapie. Při použití sloučeniny vzorce I pro takový účel bude tato sloučenina obvykle aplikována tak, aby denní dávka byla v rozmezí například 0,5 až 500 mg/kg tělesné hmotnosti, a pokud je to potřebí, i v několika dílčích dávkách. Obecně se aplikují nižší dávky, když je zvolena parenterální aplikace, například pro intravenózní aplikaci se obvykle aplikují dávky například

25.01.00

v oblasti 0,5 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Pro preferované a obzvláště preferované sloučeniny podle vynálezu se obecně používají nižší dávky, například denní dávka v rozmezí 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Ačkoliv sloučeniny vzorce I jsou především cenná terapeutická nebo profylaktická agens pro použití u teplokrevných živočichů včetně lidí, jsou rovněž užitečné všude, kde je potřeba vyvolat antikoagulační účinek, například během *ex-vivo* skladování plné krve nebo při vývoji biologických testů pro látky s antikoagulačními vlastnostmi.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu je možno použít při terapii samotné, nebo mohou být podávány spolu s jinými farmakologicky aktivními látkami, jako jsou trombolytické látky, například aktivátor tkáňového plasminogenu nebo jeho deriváty, nebo streptokináza. Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat také například se známými inhibitory agregace destiček (například aspirin, tromboxanový antagonista nebo inhibitor tromboxansyntázy), se známými hypolipidemickými látkami nebo se známými antihypertensními látkami.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, ve kterých, pokud není jinak uvedeno:

(i) odpařování se provádí na rotační odparce ve vakuu a zpracování se provede po odfiltrování zbylých pevných látek;

(ii) operace se provádějí při teplotě místnosti, tedy v rozmezí 18 - 25 °C, v atmosféře inertního plynu jako je argon;

(iii) sloupcová chromatografie („flash" provedení) a středotlaká kapalinová chromatografie (MPLC) se provádějí na silikagelu Merck Kieselgel (Art. 9385), nebo na reverzní fázi silikagelu Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303), oba od firmy E. Merck, Darmstadt, Německo; alternativně se použije i

25.01.00

vysokotlaká kapalinová chromatografie (HPLC) na preparativní koloně s reverzní fází Dynamax C-18 (60 Ă);

(iv) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a neznamenají nutně maximální dosažitelné výtěžky;

(v) konečné produkty vzorce I mají uspokojivá mikroanalytická data a jejich struktury jsou potvrzeny spektry nukleární magnetické rezonance (NMR) a hmotovými spektry; pokud není uvedeno jinak, byla NMR spektra konečných produktů měřena v roztocích v CD_3SOCD_3, chemické posuny jsou udány v hodnotách δ; jsou použity následující zkratky: s, singlet, d dublet, t triplet, q kvartet, m multiplet;

(vi) meziprodukty nejsou plně charakterizovány a čistota se stanovuje chromatografií na tenké vrstvě, infračervenou spektroskopií (IR) nebo NMR spektroskopií;

(vii) teploty tání byly stanoveny na automatickém přístroji Mettler SP62, nebo na olejovém bodotávku; teploty tání konečných produktů vzorce I byly stanoveny po krystalizaci z obvyklého organického rozpouštědla jako ethanol, methanol, aceton, ether nebo hexan, buď čistého nebo ve směsi.

Příklad 1

1) 1-(6-Bromnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]-piperazin

K roztoku 450 mg (1,38 mmol) 1-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]--4-(*terc*-butyloxykarbonyl)piperazinu v 10 ml suchého dichlormethanu se za teploty místnosti přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti, až se již nevyvíjí žádný plyn. Pak se odstraní všechny těkavé složky ve vakuu a olejovitý gumovitý zbytek se suší ve vysokém vakuu jednu hodinu. Tento meziprodukt se pak znovu rozpustí v 15 ml suchého dichlormethanu. Přidá se triethylamin, až plynná fáze nad reakční směsí jeví alkalickou reakci na mokrý indikátorový papírek. Pak se

přidá další ekvivalent triethylaminu a potom se přidá roztok 425 mg (1,38 mmol) 6-bromnaft-2-ylsulfonylchloridu v suchém dichlormethanu (2 ml). Vzniklá homogenní směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se reakce zastaví přídavkem 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát dichlormethanem (5 ml). Spojené organické extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a přečistí se „flash" chromatografií na koloně silikagelu (eluent směs methanol-dichlormethan 5:95). Přečištěný produkt se může překrystalovat z ethylacetátu; získá se tak 1-(6-bromnaft-2-ylsulfonyl)-4-[6-(4-pyridyl)-nikotinoyl]-piperazinu (440 mg) ve formě slabě žlutých jemných krystalků, tajících při 193,5 °C (metoda DSC).
^{1}H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$), δ :
3,00 - 3,40 (široký, 4H), 3,48 - 4,00 (široký, 4H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,80 - 7,86 (m, 6H), 7,87 - 7,96 (m, 1H), 8,16 - 8,17 (m, 1H), 8,29 - 8,32 (m, 1H), 8,62 - 8,66 (m, 1H), 8,72 - 8,80 (m, 2H). Signály rozpouštědel: ethylacetát: 1,25 (t), 2,04 (s), 4,12 (q), asi 6 mol%; dichlormethan: 5,3 (s), asi 3 mol%; voda: 1,60 (s), neznámé množství. Hmotové spektrum (ES+): 537/539 $(M + H)^+$, 267, 190, 183, 106, 78. Elementární analýza: pro $C_{25}H_{21}BrN_4O_3S$ vypočteno: 55,9 %C, 3,9 %H, 10,4 %N, 14,9 %Br, 6,0 %S; nalezeno: 55,3 %C, 4,0 %H, 10,1 %N, 14,2 %Br, 5,9 %S; 0,1 $\%H_2O$.

2) 1-[6-(4-pyridyl)nikotinoyl]-4-(*terc*-butyloxykarbonyl)-piperazin
K suspenzi 834 mg (5,67 mmol) diethylpyridylboranu ve 20 ml odplyněného suchého tetrahydrofuranu se postupně přidá při teplotě místnosti v atmosféře inertního plynu 637 mg (11,3 mmol) hydroxidu draselného, 1,01 g (2,73 mmol) Bu_4NI a 1,85 g (5,67 mmol) 1-(6-chlornikotinoyl)-4-(*terc*-butyloxykarbonyl)-piperazinu. Pak se přidá 656 mg (0,56 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)-palladia(0). Vzniklá suspenze se zahřívá na 60 °C po dobu 2 až 3 hodin. Výsledná tmavohnědá

25.01.00

suspenze se ochladí na teplotu místnosti a katalyzátor se odstraní filtrací přes celit. Filtrát se zředí ethylacetátem a promyje 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vyčistí aktivním uhlím, vysuší se nad síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a přečistí se „flash" chromatografií na sloupci silikagelu (eluce směsí methanol-dichlormethan 6:94). Získá se 1,68 g produktu ve formě slabě hnědé pěny, která obsahuje menší množství nečistot a která příležitostně stáním velmi zvolna krystaluje za tvorby světle hnědé pevné látky.

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

3) 1-(6-chlornikotinoyl)-4-(*terc*-butyloxykarbonyl)piperazin
K suspenzi 18,7 g (118 mmol) 6-chlornikotinové kyseliny a 22,1 g (118 mmol) 1-*terc*-butyloxykarbonylpiperazinu v 500 ml suchého dichlormethanu se při laboratorní teplotě přidá 25 g (130 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a 36 ml (236 mmol) suchého triethylaminu. Vzniklý světle hnědý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Pak se reakce ukončí přídavkem 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát dichlormethanem. Spojené organické extrakty se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a přečistí „flash" chromatografií na koloně silikagelu. Získá se 30,5 g bezbarvých krystalů žádaného 1-(6-chlornikotinoyl)-4-(*terc*-butyloxykarbonyl)piperazinu a ještě 3,5 g produktu, znečištěného nezreagovanou kyselinou 6-chlornikotinovou.

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

25.01.00

4) Diethylpyridylboran

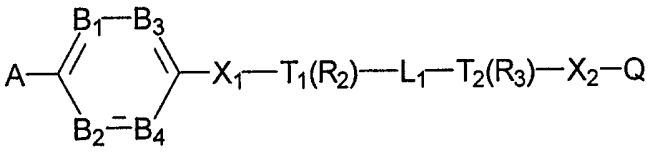
Toto činidlo se připraví modifikovaným postupem popsaným v Chem. Pharm. Bull. (1985), 33 (11), str. 4755.

25.01.00

2000-293

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I



(I)

kde

A je pětičlenný nebo šestičlenný monocyklický aromatický kruh, popřípadě substituovaný, který obsahuje jeden, dva nebo tři heteroatomy zvolené z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry;

B_1, B_2, B_3 a B_4 nezávisle na sobě jsou skupina CH nebo atom dusíku, přičemž kruh tvořený z B_1, B_2, B_3 a B_4 může popřípadě být substituován;
s výhradou, že alespoň jeden z B_1, B_2, B_3 a B_4 je atom dusíku;

T_1 je skupina CH nebo atom dusíku;

T_2 je skupina CH nebo atom dusíku;
s výhradou, že alespoň jeden z T_1 a T_2 je atom dusíku;

X_1 je skupina SO, skupina SO_2, skupina $C(R_4)_2$ nebo skupina CO, když T_1 je skupina CH nebo atom dusíku; nebo X_1 je atom kyslíku nebo atom síry když T_1 je skupina CH;

a kde každý ze substituentů R_4 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku;

L_1 je alkylenová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, nebo (1-3C)alkylenkarbonylová skupina;

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

25.01.00

nebo skupiny R_2 a R_3 jsou spojeny a tvoří alkylenovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku nebo skupinu $-CH_2CO-$; přičemž kruh tvořený T_1, R_2, R_3, T_2 a L_1 je popřípadě substituovaný;

X_2 je skupina $S(O)_y$, kde y se rovná jedné nebo dvěma, skupina $C(R^5)_2$ nebo skupina CO; a každá ze skupin R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku;

Q je fenylová skupina, naftylová skupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná fenylovou skupinou, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku substituovaná fenylovou skupinou, alkinylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku substituovaná fenylovou skupinou, nebo heterocyklický zbytek, obsahující v kruhu až čtyři heteroatomy, zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, a Q je popřípadě substituováno;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že substituent Q je buď nesubstituován nebo je substituován jedním, dvěma nebo třemi substituenty zvolenými ze skupiny: atom halogenu, trifluormethylová skupina, trifluormethoxylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminová skupina, nitroskupina, trifluormethansulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkoxylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenyloxylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinyloxylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkylthioskupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylsulfinylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylsulfonylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylaminová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, di-(1-4C)alkylaminová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová

25.01.00

skupina, *N*-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, *N,N*-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, alkanoylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkanoylaminová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkylová skupina, karboxy-(1-4C)alkylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonyl-(1-4C)alkylová skupina, karbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, *N*-(1-4C)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, *N,N*-di-(1-4)alkylkarbamoyl-(1-4C)alkylová skupina, fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxylová skupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroarylthioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, a heteroarylsulfonylová skupina, přičemž heteroarylový substituent nebo heteroarylová skupina v substituentu, obsahujícím heteroaryl, zahrnuje pětičlenný nebo šestičlenný monocyklický heteroarylový kruh, obsahující až tři heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroarylthioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, heteroarysulfonylová skupina, benzylová skupina nebo benzoylová skupina je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi substituenty, zvolenými z následujících: atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminová skupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkoxylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkylaminová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, di-(1-4C)alkylaminová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, *N*-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, *N,N*-di-(1-4C)alkylkarbamoylová skupina, a alkanoylaminová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku.

25.01.00

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jakýkoliv kruh tvořený T_1, R_2, R_3 a T_2, je buď nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z následujících: hydroxylová skupina, oxoskupina, karboxylová skupina, (1-4C)alkoxykarbonylová skupina, nebo některá z následujích skupin:

$-(CH_2)_n-R$, $-(CH_2)_n-NRR_1$, $-CO-R$, $-CO-NRR_1$, $-(CH_2)_n-CO-R$ a $-(CH_2)_n-CO-NRR_1$,

kde n je 1 nebo 2;

R a R_1 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny: atom vodíku, alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkenylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, alkinylová skupina o dvou až čtyřech atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku, karboxy(1-4C)alkylová skupina a alkylová skupina o jednom až čtyřech atomech uhlíku substituovaná (1-4C)alkoxykarbonylovou skupinou, nebo, kde je to možné, R a R_1 spolu mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný, popřípadě substituovaný, heterocyklický kruh, který vedle atomu dusíku, ke kterému jsou připojeny R a R_1, může navíc obsahovat ještě jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že X_2 je skupina CO.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že X_1 je skupina SO_2.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije jako léčivo.

25.01.00

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 5, pro výrobu léčiva pro léčbu chorob nebo stavů, zprostředkovaných faktorem Xa.

8. Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu obecného vzorce I, jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 5.

9. Metoda léčby chorob nebo stavů, zprostředkovaných faktorem Xa, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se teplokrevnému živočichu, vyžadujícímu léčbu, aplikuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 5.