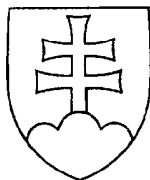


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **613-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **4. 11. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 8. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2005**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9623283.0, 9715893.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **8. 11. 1996, 29. 7. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **14. 2. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **02/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **21. 7. 2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB97/03033**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/21188**

(11) Číslo dokumentu:

284 665

(13) Druh dokumentu: **B6**

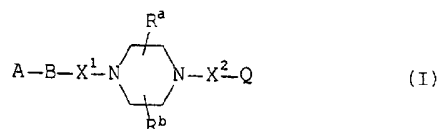
(51) Int. Cl.⁷:

C07D 239/26
A61K 31/505
C07D 213/56
C07D 213/61
C07D 213/84
C07D 213/89
C07D 213/73
A61K 31/44

- (73) Majiteľ: **AstraZeneca UK Limited, London, GB;**
(72) Pôvodca: **Preston John, Macclesfield, Cheshire, GB;**
Stocker Andrew, Macclesfield, Cheshire, GB;
Turner Paul, Macclesfield, Cheshire, GB;
Smithers Michael James, Macclesfield, Cheshire, GB;
Rayner John Wall, Macclesfield, Cheshire, GB;
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Heterocyklické deriváty inhibujúce faktor Xa, farmaceutický prostriedok s ich obsahom, spôsob ich prípravy a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Opísané sú heterocyklické deriváty všeobecného vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré majú antitrombotické a antikoagulačné vlastnosti, inhibujúce faktor Xa, vhodné pri liečbe človeka alebo živočíchov. Tiež sa opisuje spôsob prípravy týchto heterocyklických derivátov, farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, a ich použitie na prípravu liečiv, ktoré majú antitrombotické alebo antikoagulačné účinky.



Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka heterocyklických derivátov alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, ktoré majú antitrombotické a antikoagulačné vlastnosti a sú vhodné na liečbu človeka a živočíchov. Vynález sa týka tiež spôsobu prípravy heterocyklických derivátov, farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú a ich použitia pri výrobe liekov, ktoré majú antitrombotický alebo antikoagulačný účinok.

Doterajší stav techniky

Predpokladá sa, že antitrombotický a antikoagulačný účinok, ktorý majú zlúčeniny podľa vynálezu, je spôsobený ich silnou inhibičnou aktivitou proti aktivovanej koagulačnej proteáze známej ako faktor Xa. Faktor Xa je jedným z radu proteáz zahrnutých do komplexného procesu koagulácie krvi. Proteáza známa ako trombín je poslednou proteázou v rade a faktor Xa je predchádzajúcou proteázou, ktorá štiepi protrombín, pričom vzniká trombín.

O určitých zlúčeninách je známe, že majú inhibičnú aktivitu k faktoru Xa a sú zhrnuté v R. B. Wallis, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1173 - 1179. Je teda známe, že dva proteíny, jeden ako antistatin a druhý ako antikoagulačný proteín (TAP), sú špecifickými inhibítormi faktora Xa, ktoré majú antitrombotické vlastnosti v rôznych zvieracích modeloch trombotických ochorení.

Je tiež známe, že určité nepeptidické zlúčeniny majú inhibičné vlastnosti proti faktoru Xa. Z nízkomolekulových inhibítorov uvedených v súhrnnom článku R. B. Wallisa a kol., mali všetky silno zásaditú skupinu, ako je amidinofenylová skupina alebo amidinonafylová skupina.

Zistilo sa, že určité heterocyklické deriváty majú inhibičnú aktivitu vzhľadom na faktor Xa. Mnohé zo zlúčenín podľa predloženého vynálezu je výhodných tiež ako selektívne inhibítory faktora Xa, to znamená, že enzým faktor Xa je silne inhibovaný pri koncentráciách testovanej zlúčeniny, ktoré neinhibujú alebo inhibujú menej enzým trombín, ktorý je tiež členom radu krvných koagulačných enzýmov.

Medzinárodná patentová prihláška PCT číslo WO 9610022 opisuje určité heterocyklické piperazínové zlúčeniny ako inhibítory faktora Xa. Medzinárodná patentová prihláška PCT číslo WO 9728129, zverejnená po dátume práva prednosti tejto prihlášky, opisuje tiež určité heterocyklické piperazínové zlúčeniny ako inhibítory faktora Xa. Medzinárodná patentová prihláška PCT číslo WO 9730971, zverejnená po dátume práva prednosti tejto prihlášky, obsahuje zlúčeniny benzamidínového typu ako inhibítory faktora Xa.

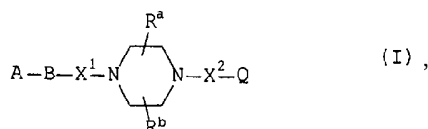
Podstata vynálezu

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú aktívne pri liečbe alebo prevencii rôznych porúch, kde je potrebná antikoagulačná liečba, napríklad pri liečbe alebo prevencii trombotických stavov, ako sú ochorenia vencovitých tepien a mozgové cievne ochorenia. Medzi ďalšie príklady takýchto ochorení patria rôzne srdcovo cievne a mozgovo cievne ochorenia ako je infarkt myokardu, vznik aterosklerotického plaku, trombóza žíl alebo tepien, koagulačné syndrómy, poškodenie žíl vrátane reoklúzie a restenózy po angioplastike a operácii zavedenia bypasu vencovitých tepien, vzniku krvnej zrazeniny po aplikácii cievnych ope-

račných techník alebo po operáciách, ako je náhrada bedrového kĺbu, zavedenie umelých srdcových chlopní alebo pri recirkulácii krvi, mozgovom infarkte, mozgovej trombóze, mŕtvici, mozgovej embólii, ischémii a angíne (vrátane nestabilnej angíny).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú vhodné ako inhibítory koagulácie krvi pri *ex vivo* situáciách, ako je napríklad skladovanie krvi alebo iných biologických vzoriek, pri ktorých sa predpokladá, že obsahujú faktor Xa a pri ktorých je koagulácia škodlivá.

Podľa jedného aspektu predložený vynález poskytuje zlúčeniny vzorca (I)



kde

A je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický aromatický kruh obsahujúci 1, 2 alebo 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, prípadne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, oxoskupina, karboxylová skupina, trifluórmetyllová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metyllová skupina alebo etyllová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metoxykupina alebo etoxykupina, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metylaminoskupina alebo etylaminoskupina, alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad dimethylaminoskupina alebo diethylaminoskupina; B je fenylénový kruh prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu; trifluórmetyllová skupina; trifluórmetoxykupina; kyanoskupina; nitroskupina; alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka a alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; substituent $-(CH_2)_nY^1$, kde n je 0 až 4 a Y^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, pyrrolidin-1-yllová skupina, piperidinoskupina, morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, 1-oxotiomorfolinoskupina, 1,1-dioxotiomorfolinoskupina, piperazin-1-yllová skupina, 4-alkylpiperazin-1-yllová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltio skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfínylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, benzamidoskupina, alkylsulfónamidoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a fenylsulfónamidoskupina; substituent $-(CH_2)_nY^2$, kde n je 0 až 4 a Y^2 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí karboxylová skupina; karbamoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, pyrrolidin-1-ylkarbonylová skupina, piperidinokarbonylová

skupina, morfolinokarbonylová skupina, tiomorfolinokarbonylová skupina, 1-oxotiomorfolinokarbonylová skupina, 1,1-dioxotiomorfolinokarbonylová skupina, piperazin-1-ylkarbonylová skupina, 4-alkylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfónamidokarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylsulfónamidokarbonylová skupina a benzylsulfónamidokarbonylová skupina; substituent vzorca $-X^3-L^2-Y^2$, kde X^3 je skupina vzorca $CON(R^5)$, skupina $CON(L^2-Y^2)$, skupina $C(R^5)_2O$, skupina O , skupina $N(R^5)$ alebo skupina $N(L^2-Y^2)$, L^2 je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, Y^2 má akýkoľvek z významov už definovaných a R^5 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; a substituent vzorca $-X^3-L^3-Y^1$, kde X^3 je skupina vzorca $CON(R^5)$, skupina $CON(L^3-Y^1)$, skupina $C(R^5)_2O$, skupina O , skupina $N(R^5)$ alebo skupina $N(L^3-Y^1)$, L^3 je alkylénová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, Y^1 má akýkoľvek z významov definovaných bezprostredne a každá skupina R^5 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde akákoľvek heterocyklická skupina v substituent B nesie prípadne 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, a kde akákoľvek fenylová skupina v substituent B nesie prípadne 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka a alkinylloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxylová skupina, oxoskupina, karboxylová skupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka; alebo jedna z nasledujúcich skupín

$-(CH_2)_n-R$, $-(CH_2)_n-NRR^1$, $-CO-R$, $-CO-NRR^1$, $-(CH_2)_n-CO-R$ a $-(CH_2)_n-CO-NRR^1$,

kde n je 0, 1 alebo 2, výhodne n je 1 alebo 2;

R a R^1 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka alebo, pokiaľ je to možné, R a R^1 môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný prípadne substituovaný nasýtený alebo čiastočne nenasýtený, výhodne nasýtený, heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať okrem atómu dusíka, ku ktorému sú R a R^1 pripojené, 1 alebo 2 ďalšie heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry;

X^1 je SO_2 , CH_2 alebo CO ;

X^2 je SO_2 , CH_2 alebo CO ;

Q je fenylová skupina, naftyllová skupina, fenylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylalkenylová skupina obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka, fenylalkinylová skupina obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka alebo heterocyklická

skupina obsahujúca až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a skupina Q je prípadne substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyoxyskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, trifluórmetylsulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina, obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfínylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenyltioskupina, fenylsulfínylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfínylová skupina a heteroarylsulfonylová skupina, a kde uvedený heteroarylový substituent alebo heteroarylová skupina v substituent obsahujúcom heteroarylovú skupinu je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenyltioskupina, fenylsulfínylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfínylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, benzylová skupina alebo benzoylová skupina prípadne nesie 1, 2 alebo 3 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; a ich farmaceuticky prijateľné soli.

V tomto opise znamená termín „alkylová skupina“ priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu, ale odkazy na

jednotlivé alkylové skupiny, ako je „propylová skupina“, sú špecifické pre verziu s priamym reťazcom. Podobná dohoda platí pre ostatné všeobecné termíny.

Je potrebné podotknúť, že určité heterocyklické deriváty podľa predloženého vynálezu môžu existovať v solvatovaných aj nesolvatovaných formách, ako sú napríklad hydratované formy. Predložený vynález zahŕňa všetky také solvatované formy, ktoré majú inhibičnú aktivitu proti faktoru Xa.

Ďalej je potrebné podotknúť, že napriek tomu určité zlúčeniny všeobecných vzorcov už definovaných môžu existovať v opticky aktívnych alebo racemických formách z dôvodu jedného alebo viacerých asymetrických uhlíkových atómov, predložený vynález zahŕňa akékoľvek také opticky aktívne alebo racemické formy, ktoré majú inhibičnú aktivitu proti faktoru Xa. Syntéza opticky aktívnych foriem môže byť uskutočnená pomocou spôsobov, ktoré sú v organickej chémii bežné, napríklad pomocou syntézy opticky aktívnych východiskových zlúčenín alebo pomocou rozdelenia racemických foriem.

A je prípadne substituovaný päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický aromatický kruh obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka v kruhu. A je výhodne pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina alebo pyridazinylová skupina, napríklad 4-pyridylová skupina, 2-pyridylová skupina, 4-pyridazinylová skupina, 5-pyrimidinylová skupina, 4-pyrimidinylová skupina alebo 3-pyridylová skupina. Z týchto skupín sú výhodné 4-pyrimidinylová skupina, 4-pyridazinylová skupina a 4-pyridylová skupina a najvýhodnejšia je 4-pyrimidinylová skupina a 4-pyridylová skupina.

V jednom aspekte je skupina A nesubstituovaná. V inom aspekte je skupina A substituovaná jedným, dvoma alebo tromi atómami alebo skupinami vybranými z atómov halogénu (napríklad atómu fluóru, atómu chlóru alebo atómu brómu), oxoskupiny, karboxylové skupiny, trifluórmetyllové skupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metylová skupina alebo etylová skupina), alkoxykupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metoxykupiny alebo etoxykupiny), alkoxykarbonylové skupiny obsahujúce v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metylaminoskupina alebo etylaminoskupina) alebo dialkylaminoskupiny obsahujúce v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad dimetylaminoskupina alebo dietylaminoskupina). Aby neprišlo k pochybnostiam, substituenty na A môžu byť tiež, pokiaľ je to vhodné, umiestnené na heteroatóme v kruhu, napríklad to môže byť N-oxid. Výhodnými substituentmi sú alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo atóm halogénu. A je výhodne nesubstituovaná.

B je prípadne substituovaný fenylénový kruh, kde väzby k A a X¹ môžu byť vhodné v meta alebo para polohách. Výhodne sú väzby k A a X¹ v polohe para, to znamená, že B je para-fenylénová skupina.

V jednom aspekte je skupina B nesubstituovaná. V inom aspekte je skupina B substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi, ako už bolo definované. Výhodne je skupina B substituovaná karboxylovou skupinou, alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka. Výhodne je skupina B nesubstituovaná.

Výhodne je X¹ skupina CO.

V jednom uskutočnení sú R^a a R^b atóm vodíka. V inom uskutočnení R^a a R^b nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxylová skupina, oxoskupina, kar-

boxylová skupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; alebo jednou z nasledujúcich skupín:

-(CH₂)_n-R, -(CH₂)_n-NRR¹, -CO-R, -CO-NRR¹, -(CH₂)_n-CO-R a -(CH₂)_n-CO-NRR¹,

kde n je 0, 1 alebo 2, výhodne je n 1 alebo 2;

R a R¹ sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka alebo, pokiaľ je to vhodné, R a R¹ môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný prípadne substituovaný nasýtený alebo čiastočne nenasýtený (výhodne nasýtený) heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať okrem atómu dusíka, ku ktorému sú R a R¹ pripojené, 1 alebo 2 ďalšie heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, s podmienkou, že aspoň jedno z R^a a R^b je iné ako atóm vodíka.

Vo zvláštnom uskutočnení je heterocyklický kruh tvorený R a R¹ výhodne vybraný zo skupiny, ktorú tvorí 1-pyrolidinylová skupina, 1-imidazolylová skupina, 1-piperidinoskupina, 1-piperazinylová skupina, 4-morfolinoskupina a 4-tiomorfolinoskupina. Vo zvláštnom uskutočnení môže byť heterocyklický kruh tvorený R a R¹ nesubstituovaný. V alternatívnom uskutočnení je kruh tvorený R a R¹ substituovaný 1 alebo 2 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina a karboxylová skupina. Výhodne sú R^a a R^b oxoskupina, karboxylová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka. Výhodne sú R^a a R^b atóm vodíka.

Vo zvláštnom uskutočnení X² je skupina SO₂, skupina CH₂ alebo skupina CO. X² je výhodne skupina SO₂.

V jednom uskutočnení je skupina Q nesubstituovaná. V inom uskutočnení je skupina Q substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi, ako už bolo definované.

Pokiaľ je Q naftylová skupina, je to vhodné napríklad 1-naftylová skupina alebo 2-naftylová skupina; pokiaľ je to fenylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, je to vhodné napríklad benzylová skupina, fenetylová skupina a 3-fenylpropylová skupina, pokiaľ je to fenylalkenylová skupina obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka, je to vhodné napríklad styrylová skupina, cinamylová skupina alebo 3-fenylprop-2-enylová skupina; a pokiaľ je to fenylalkinylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka, je to vhodné napríklad 2-fenyletinylová skupina, 3-fenylprop-2-inylová skupina a 3-fenylprop-1-inylová skupina. Výhodne je Q naftylová skupina, najmä 2-naftylová skupina.

Pokiaľ je Q heterocyklická skupina obsahujúca 4 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, je to napríklad päťčlenná alebo šesťčlenná heterocyklická skupina, ktorá je samostatným kruhom alebo je spojená s jedným alebo dvoma benzokruhmi, ako je furylová skupina, benzofuranylová skupina, tetrahydrofurylová skupina, chromanylová skupina, tienylová skupina, benzotienylová skupina, pyridylová skupina, piperidinoskupina, chinolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylová skupina, izochinolylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinylová skupina, pyrazinylová skupina, piperazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, cinolinylová skupina, pyrolylová skupina, pyroli-

dinylová skupina, indolylová skupina, indolinylová skupina, imidazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, indazolylová skupina, oxazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, benzotiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, morfolinoskupina, 4H-1,4-benzoxazinylová skupina, 4H-1,4-benzotiazinylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, furazanylová skupina, tiadiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, dibenzofuranylová skupina a dibenzotienylová skupina, ktorá môže byť pripojená cez akúkoľvek dostupnú polohu vrátane, cez akýkoľvek dostupný atóm dusíka a ktorá môže niesť až tri substituenty, ako už bolo definované, vrátane substituentu na akomkoľvek dostupnom atóme dusíka.

Vhodným heteroarylovým substituentom na Q alebo heteroarylovou skupinou v substituentu na Q obsahujúcom heteroarylovú skupinu, ktorý obsahuje päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh obsahujúci až tri heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka a atóm síry je napríklad furylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrilylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,2,4-triazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, furazanylová skupina a tiadiazolylová skupina, ktoré môžu byť pripojené cez akúkoľvek vhodnú polohu vrátane, pre príslušnú skupinu X^2 ako je napríklad skupina SO_2 , skupina $C(R^3)_2$ alebo skupina CO, cez akýkoľvek dostupný atóm dusíka, a ktoré môžu byť až troma substituentmi, ako je definované, vrátane substituenta na akomkoľvek vhodnom atóme dusíka.

Vhodnými významami pre prípadné substituenty B a Q sú:

pre alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metylová skupina, etylová skupina a propylová skupina;
pre alkoxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina a *tert*-butoxykarbonylová skupina;
pre N-alkylkarbamoylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: N-metylkarbamoylová skupina, N-etylkarbamoylová skupina a N-propylkarbamoylová skupina;
pre N,N-dialkylkarbamoylovú skupinu obsahujúcu v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: N,N-dimetylkarbamoylová skupina, N-etyl-N-metylkarbamoylová skupina a N,N-dietylkarbamoylová skupina;
pre hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: hydroxymetylová skupina, 1-hydroxyetylová skupina, 2-hydroxyetylová skupina a 3-hydroxypropylová skupina;
pre alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: metoxymetylová skupina, etoxymetylová skupina, 1-metoxymetylová skupina, 2-metoxymetylová skupina, 2-etoxymetylová skupina a 3-metoxymetylová skupina;
pre karboxyalkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: karboxymetylová skupina, 1-karboxyetylová skupina, 2-karboxyetylová skupina a 3-karboxypropylová skupina;
pre alkoxykarbonylalkylovú skupinu obsahujúcu v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: metoxykarbonylmetylová skupina, etoxykarbonylmetylová skupina, *tert*-butoxykarbonylmetylová skupina, 1-metoxykarbonyletylová skupina, 1-etoxykarbonyl-

tylová skupina, 2-metoxykarbonyletylová skupina, 2-etoxykarbonyletylová skupina, 3-metoxykarbonylpropylová skupina a 3-etoxykarbonylpropylová skupina;
pre karbamoylalkylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: karbamoylmetylová skupina, 1-karbamoyletylová skupina, 2-karbamoyletylová skupina a 3-karbamoylpropylová skupina;
pre N-alkylkarbamoylalkylovú skupinu obsahujúcu v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: N-metylkarbamoylmetylová skupina, N-etylkarbamoylmetylová skupina, N-propylkarbamoylmetylová skupina, 1-(N-metylkarbamoyl)etylová skupina, 1-(N-etylkarbamoyl)etylová skupina, 2-(N-metylkarbamoyl)etylová skupina, 2-(N-etylkarbamoyl)etylová skupina a 3-(N-metylkarbamoyl)propylová skupina;
pre N,N-di-alkylkarbamoylalkylovú skupinu obsahujúcu v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: N,N-dimetylkarbamoylmetylová skupina, N-etyl-N-metylkarbamoylmetylová skupina, N,N-dietylkarbamoylmetylová skupina, 1-(N,N-dimetylkarbamoyl)etylová skupina, 1-(N,N-dietylkarbamoyl)etylová skupina, 2-(N,N-dimetylkarbamoyl)etylová skupina, 2-(N,N-dietylkarbamoyl)etylová skupina a 3-(N,N-dimetylkarbamoyl)propylová skupina;
pre atóm halogénu: atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu;
pre alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metoxykupina, etoxykupina;
pre alkylaminoskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metylaminoskupina, etylaminoskupina;
pre dialkylaminoskupinu obsahujúcu v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka: dimetylaminoskupina, dietylaminoskupina;
pre alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka: vinylová skupina a alylová skupina;
pre alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka: etinylová skupina a prop-2-inylová skupina;
pre alkenyloxyskupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka: vinyloxyskupina a alyloxyskupina;
pre alkinyloxyskupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka: etinyloxyskupina a prop-2-inyloxyskupina;
pre alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metyltioskupina, etyltioskupina a propyltioskupina;
pre alkylsulfinylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metylsulfinylová skupina, etylsulfinylová skupina a propylsulfinylová skupina;
pre alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka: metylsulfonylová skupina, etylsulfonylová skupina a propylsulfonylová skupina;
pre alkanoylaminoskupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka: acetamidoskupina, propiónamidoskupina a butyramidoskupina;

Výhodnou triedou podľa predloženého vynálezu je taká trieda, kde:

A je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina alebo pyridazinylová skupina;

B je para-fenylenová skupina;

X^2 je skupina SO_2 ,

Q je styrylová alebo naftylová skupina, prípadne substituovaná atómom fluóru, atómom chlóru alebo atómom brómu alebo je fenylová skupina prípadne substituovaná fluór-fenylom, chlór-fenylom alebo bróm-fenylom; a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Medzi výhodné zlúčeniny podľa vynálezu patria:

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

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

1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridinyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-3-metoxycarbonyl-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-benzoyl]piperazín;
 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(3-fluór-4-pyridyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-3-hydroxymetyl-4-[4-(4-pyridyl)-benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-3-etoxycarbonyl-4-[4-(4-pyridyl)-benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[2-metoxycarbonyl-4-(4-pyridyl)-benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridazinyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(2-metyl-4-pyridyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(4-chlór-E-styrylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(3-pyridazinyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-3-oxo-4-[4-(4-pyrimidinyl)-benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(2-kyano-4-pyridyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[2-metoxy-4-(4-pyridazinyl)benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-yl)benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]homopiperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(3,5-diamino-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-3-(4-tiomorfolinokarbonyl)-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]piperazín;
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(3-furanyl)benzoyl]piperazín a
 1-(6-metoxynaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]-piperazín.

Zvlášť výhodnými zlúčeninami podľa predloženého vynálezu sú:

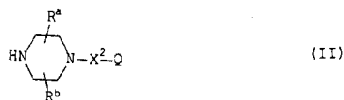
1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]-piperazín;
 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]-piperazín a
 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridazinyl)benzoyl]-piperazín.

Heterocyklický derivát všeobecného vzorca (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môže byť pripravený pomocou známych spôsobov, ktoré sú použité na prípravu príbuzných zlúčenín. Tieto spôsoby tvoria ďalší aspekt podľa predloženého vynálezu a sú ilustrované nasledujúcimi reprezentatívnymi spôsobmi, kde, pokiaľ nie je uvedené inak, A, B, X¹, R^a, R^b, X² a Q majú akýkoľvek z už definovaných významov, kde funkčné skupiny, napríklad aminoskupina, alkylaminoskupina, karboxylová skupina alebo hydroxylová skupina, je prípadne chránená ochrannou skupinou, ktorá môže byť, pokiaľ je to vhodné, odstránená.

Potrebné východiskové látky sa môžu získať spôsobmi, ktoré sú v organickej chémii bežné.

Podľa iného uskutočnenia predložený vynález poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktorý zahŕňa:

(a) Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde X¹ je skupina CO, reakciu, obvykle v prítomnosti vhodnej zásady, amínu všeobecného vzorca (II)



s kyselinou všeobecného vzorca (III)



alebo jej reaktívnym derivátom.

Vhodným reaktívnym derivátom kyseliny všeobecného vzorca (III) je napríklad acylhalogenid, napríklad acylchlorid, ktorý vznikne reakciou kyseliny a anorganického chloridu kyseliny, napríklad tionylchloridu; zmiešaný anhydrid, napríklad anhydrid, ktorý vznikne reakciou kyseliny s chloroformiátom, ako je izobutylchloroformiát alebo s aktívaným amidom, ako je 1,1'-karbonyldiimidazol; aktívny ester, napríklad ester, ktorý vznikne reakciou kyseliny a fenolu, ako je pentafluórfenol, ester, ako je pentafluórfenyltrifluoacetát alebo alkohol, ako je N-hydroxybenzotriazol alebo N-hydroxysukcinimid; acylazid, napríklad azid, ktorý vznikne reakciou kyseliny a azidu ako je difenylfosforylazid; acylkyanid, napríklad kyanid, ktorý vznikne reakciou kyseliny a kyanidu, ako je dietylfosforylkyanid; alebo produkt reakcie kyseliny a karbodiimidu, ako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid alebo N-(3-dimetylamino)propyl-N'-etylkarbodiimid.

Reakcia sa obvykle uskutočňuje v prítomnosti vhodnej zásady ako je napríklad uhličitán alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, alkoxid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, hydroxid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín alebo hydrid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, napríklad uhličitán sodný, uhličitán draselný, etoxid sodný, butoxid draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný alebo hydrid draselný alebo organokovová zásada, ako je alkyllítium, napríklad n-butyllítium alebo dialkylaminolítium, napríklad litiumdiizopropylamid, alebo napríklad organický amín, ako je napríklad pyridín, 2,6-lutidín, kolidín, 4-dimetylamino-pyridín, trietylamin, morfolín alebo diazabicyklo[5,4,0]-undec-7-én. Reakcia sa tiež výhodne uskutočňuje vo vhodnom inertnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad v metylénchloride, chloroforme, tetrachlórmetáne, tetrahydrofuráne, 1,2-dimetoxycetáne, N,N-dimetylformamide, N,N-dimetylacetamide, N-metylpyrolidin-2-óne, dimetylsulfoxide alebo acetóne, a pri teplote v rozsahu napríklad -78 °C až 150 °C, bežne pri teplote blízkej teplote okolia.

Vhodnou ochrannou skupinou pre aminoskupinu alebo alkylaminoskupinu je napríklad acylová skupina, napríklad alkanoylová skupina ako je acetylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, napríklad metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo *tert*-butoxykarbonylová skupina, arylmetoxykarbonylová skupina, napríklad benzyloxykarbonylová skupina alebo aroylová skupina, napríklad benzoylová skupina. Podmienky odstránenia ochranných skupín závisia od výberu ochrannej skupiny. Napríklad acylová skupina, ako je alkanoylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina, alebo aroylová skupina môže byť odstránená napríklad hydrolýzou s vhodnou zásadou, ako je hydroxid alkalického kovu, napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid lítový. Alternatívne môže byť acylová skupina, ako je *tert*-butoxykarbonylová skupina, odstránená napríklad reakciou s vhodnou kyselinou, ako je kyselina

chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina trifluóroctová a arylmetoxykarbonylová skupina, ako je benzyloxykarbonylová skupina, môže byť odstránená napríklad hydrogenáciou nad katalyzátorom, ako je paládium na uhlí alebo reakciou s Lewisovou kyselinou, napríklad trifluóracetátom boritým. Vhodnou alternatívnou ochrannou skupinou pre primárnu aminoskupinu je napríklad ftaloylová skupina, ktorá môže byť odstránená reakciou s alkylamínom, napríklad dimetylamínopropylamínom alebo hydrazínom.

Vhodnou ochrannou skupinou pre hydroxylovú skupinu je napríklad acylová skupina, napríklad alkanoylová skupina, ako je acetylová skupina, aroylová skupina, napríklad benzylová skupina alebo arylmetylová skupina, napríklad benzylová skupina. Podmienky odstránenia uvedených ochranných skupín sa budú meniť podľa vybranej ochrannnej skupiny. Napríklad acylová skupina, ako je alkanoylová skupina alebo aroylová skupina, môže byť odstránená napríklad pomocou hydrolyzy vhodnou zásadou, ako je hydroxid alkalického kovu, napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid lítny. Arylmetylová skupina, ako je benzylová skupina, môže byť odstránená napríklad hydrogenáciou nad katalyzátorom, ako je paládium na uhlí.

Vhodnou ochrannou skupinou pre karboxylovú skupinu je napríklad esterifikujúca skupina, napríklad metylová skupina alebo etylová skupina, ktorá môže byť odstránená napríklad pomocou hydrolyzy zásadou ako je hydroxid sodný alebo napríklad *tert*-butylová skupina, ktorá sa môže odstrániť napríklad reakciou s kyselinou, napríklad s organickou kyselinou, ako je kyselina trifluóroctová, alebo napríklad benzylová skupina, ktorá môže byť odstránená napríklad hydrogenáciou nad katalyzátorom, ako je paládium na aktívnom uhlí.

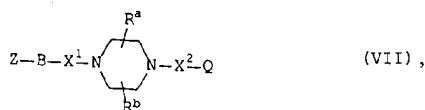
(b) Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde X^1 je skupina CH_2 , reduktívnu amináciu ketozlúčeniny všeobecného vzorca (VI):



s aminom všeobecného vzorca (II), ktorý je už skôr definovaný.

Na uskutočnenie reduktívnej aminačnej reakcie môže byť použité akékoľvek redukčné činidlo, ktoré je v tejto oblasti známe. Vhodným redukčným činidlom je napríklad hydridové redukčné činidlo, napríklad aluminium hydrid alkalického kovu, ako je lítiumaluminiumhydrid alebo výhodne borohydrid alkalického kovu, ako je borohydrid sodný, kyanoborohydrid sodný, trimetoxiborohydrid sodný a triacetoxyborohydrid sodný. Reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad v tetrahydrofuráne alebo dietyléteri pre silnejšie redukčné činidlá, ako je lítiumaluminiumhydrid, a napríklad dichlórmetán alebo protickom rozpúšťadle ako je metanol alebo etanol pre slabšie redukčné činidlá, ako je triacetoxyborohydrid sodný. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote v rozsahu napríklad 10 °C až 80 °C, bežne pri teplote blízkej teplote miestnosti.

(c) Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (VII):



kde Z je nahraditeľná skupina, ako je atóm halogénu, s aktívnym derivátom kruhu A. Vhodnými aktivovanými derivátmi sú deriváty kovov, ako sú deriváty zinku alebo cínu a derivát boránu. Aktivovaný derivát kruhu A reaguje so zlúčeninou vzorca (VII), čím dôjde ku skřízenej kondenzácii (cross coupling), kde Z je triflátová skupina alebo atóm

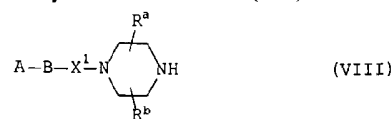
halogénu, ako je atóm jódu, atóm brómu alebo atóm chlóru. Vhodne sa reakcia katalyzuje s použitím katalyzátora prechodného kovu, ako je paládium, napríklad tetraakis(trifenyfosfín)paládium.

Alternatívne je možné, že kruh A obsahuje nahraditeľnú skupinu Z a kruh B je aktivovaný a reakcia sa uskutočňuje tak, ako je už opísané.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) nevhodné pre tento spôsob sú také zlúčeniny, ktoré obsahujú halogénový substituent na B alebo Q.

(d) Vznik kruhu A na zlúčenine vzorca (VII), kde Z je funkčná skupina schopná cyklizácie. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané ďalej pri príprave zlúčeniny všeobecného vzorca (III) pomocou cyklizácie.

(e) Reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII)



so zlúčeninou vzorca (IX):



kde Z je nahraditeľná skupina, napríklad atóm chlóru, s podobnými podmienkami, ako je opísané pri spôsobe (a).

(f) Na prípravu zlúčenín, kde X^1 je skupina SO_2 , reakciu zlúčeniny vzorca (II), ako je definované, so zlúčeninou vzorca (X):



kde Z je nahraditeľná skupina; pri vhodných podmienkach, ktoré sú bežné pre kondenzačné reakcie podobne, ako je opísané v spôsobe (a).

(g) Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I) kondenzáciu atómu dusíka piperazínového kruhu na Q a teda prípravu skupiny $N-X^2-Q$, je možné použiť spôsob, ktorý je analogický spôsobu opísanému vo variante (a), (b) a (f) na prípravu skupiny $B-X^1-N$.

(h) Na prípravu zlúčenín vzorca (I), kde X^1 je skupina SO_2 , kde B nesie alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, 1-oxotiomorfolinoskupinu alebo 1,1-dioxotiomorfolinoskupinu, kde X^2 je skupina vzorca SO_2 , kde Q nesie alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, fenylsulfonylovú skupinu, fenylsulfonylovú skupinu, heteroarylsulfonylovú skupinu alebo heteroarylsulfonylovú skupinu, oxidáciu zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá ako X^1 obsahuje tioskupinu.

Vhodným oxidačným činidlom je napríklad akékoľvek činidlo známe na oxidáciu tioskupiny na sulfonylovú skupinu a/alebo sulfonylovú skupinu, napríklad peroxid vodíka, peroxykyselina (ako je 3-chlórperoxybenzoová kyselina alebo peroxyoctová kyselina), peroxysíran alkalického kovu (ako je peroxymonosíran draselný), oxid chrómový alebo plynný kyslík v prítomnosti platiny. Oxidácia sa obvykle uskutočňuje pri čo najmiernejších podmienkach a so stechiometrickým množstvom oxidačného činidla, aby sa znížilo nebezpečenstvo preoxidovania a poškodenia ostatných funkčných skupín. Obvykle sa reakcia uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle alebo riedidle ako je dichlórmetán, chloroform, acetón, tetrahydrofuran alebo *tert*-butylmetyléter a pri teplote napríklad blízkej laboratórnej teplote, to znamená v rozsahu 15 °C až 35 °C. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané napríklad v Page G. O., Synth. Commun. 23, (1993) 6, 765-769. Pokiaľ zlúčenina nesúca sulfonylovú skupinu vyžaduje miernejšie oxidačné činidlo, môže sa tiež napríklad použiť jodistan sodný alebo draselný,

obvykle v polárnom rozpúšťadle ako je kyselina octová alebo etanol. Je ocenené, že pokiaľ je potrebná zlúčenina všeobecného vzorca (I) obsahujúca sulfonylovú skupinu, môže byť táto zlúčenina získaná oxidáciou zodpovedajúcej sulfinylovej zlúčeniny takisto ako zodpovedajúcej tiozlúčeniny. Takéto zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré obsahujú skupiny citlivé na kyslík (ako pokiaľ kruh A je pyridylová skupina) sú pravdepodobne nevhodnými medziproduktmi pre tento krok, pokiaľ sa nevyžaduje oxidácia týchto skupín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde T² je atóm dusíka, môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (XI)



kde P je ochranná skupina, so zlúčeninou vzorca (IX), ako je už definované, analogickým spôsobom, ako je opísané v spôsobe (e) a potom odstránením ochrannej skupiny. Ďalej môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (II) pripravená analogickým spôsobom, ako je opísané v spôsoboch (g) a (h).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) môžu byť pripravené analogickým spôsobom, ako je opísané na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (II).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) môžu byť pripravené pomocou kondenzácie zlúčeniny všeobecného vzorca (XII), kde Z je nahraditeľná skupina, výhodne atóm halogénu,



s aktivovaným derivátom kruhu A, ako je opísané napríklad v spôsobe (d). V najlepšom prípade sa reakcia katalyzuje paládiovým katalyzátorom, ako je opísané v príklade 1 (c) a v príklade 3 (a) ďalej. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané v Martin A.R., Acta. Chem. Scand., 47, 221 - 230 (1993); Mitchell T. N., Synthesis, 803, (1992) a Stille J. K., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25, 508 - 524, (1986).

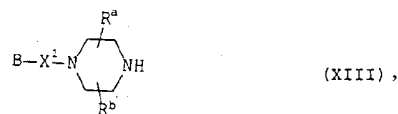
Vhodná nekatalyzovaná kondenzačná reakcie je opísaná v Shiao, M. J. a kol., Synlett., 655, (1992).

Syntéza stanánových medziproduktov, ktoré sú potrebné na paládiom katalyzované reakcie sú opísané v Hylarides, M. D. a kol., Journal of Organometallic Chemistry, 367, 259 - 265, (1989).

Alternatívne môžu byť zlúčeniny vzorca (III) pripravené vznikom kruhov A v zlúčeninách vzorca (XII), kde Z je funkčná skupina schopná cyklizácie, pomocou cyklizačnej reakcie. Vhodné činidlá a podmienky sú opísané v Brederick H., Chem. Ber.; 96, 1505, (1963); Fuchigami. T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 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). Tieto reakcie sú zvlášť vhodné na prípravu päťčlenných kruhov A. Spôsoby vhodné na prípravu východiskových látok pre tieto cyklizačné reakcie sú opísané napríklad v Zhang M. Q. a kol.; J. Heterocyclic. Chem.; 28, 673, (1991) a Kosugi, M., a kol., Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 767 - 768 (1987).

Zlúčeniny vzorca (VI) a (X) môžu byť pripravené analogickým spôsobom, ako je opísané na prípravu zlúčenín vzorca (III).

Zlúčeniny vzorca (VII) môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (XIII)



so zlúčeninou vzorca (IX), ktorá je už opísaná, analogickým spôsobom, ako je opísané v spôsobe (e).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII) môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (XIV)



kde Z je odstupujúca skupina alebo atóm vodíka a P je ochranná skupina, analogickým spôsobom, ako je opísané v spôsobe (a) a (b), a potom odstránením ochrannej skupiny. Alternatívne, zlúčenina vzorca (XIII) môže byť pripravená reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XIV) s vhodným fenolom.

V tomto prípade je vhodný význam pre odstupujúcu skupinu Z, napríklad atóm halogénu alebo sulfonyloxyskupinu, napríklad atóm fluóru, chlór, bróm, mezyloxylová alebo 4-tolylsulfonyloxylová skupina.

Vhodným činidlom pre kondenzačnú reakciu, keď Z je atóm halogénu alebo sulfonyloxyskupina je, napríklad, vhodná zásada, napríklad uhličitan alkalického kovu alebo uhličitan kovu alkalických zemín, hydroxid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín alebo hydrid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, napríklad uhličitan sodný, hydroxid sodný alebo hydrid sodný, napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný alebo hydrid draselný. Alkylačná reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom inertnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad N,N-dimetylformamide, N,N-dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, acetóne, 1,2-dimetoxyetáne alebo tetrahydrofuráne a pri teplote v rozsahu napríklad -10 °C až 150 °C, obvykle pri teplote blízkej laboratórnej teplote.

Vhodným činidlom pre kondenzačnú reakciu alkoholu vzorca (XIV), kde Z je hydroxylová skupina, kde sa hydroxylová skupina prevádza *in situ* na nahraditeľnú skupinu, ako už bolo definované, je napríklad činidlo získané pokiaľ uvedený alkohol reaguje s dialkylazodikarboxylátom obsahujúcim v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka v prítomnosti triarylfosfinu alebo trialkylfosfinu obsahujúceho v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, napríklad s dietylazodikarboxylátom v prítomnosti trifenylfosfinu alebo tributylfosfinu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom inertnom rozpúšťadle alebo riedidle, napríklad v acetóne, 1,2-dimetoxyetáne alebo tetrahydrofuráne a pri teplote v rozsahu napríklad 10 °C až 80 °C, obvykle pri teplote blízkej laboratórnej teplote.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XIV) s vhodnou kyselinou vzorca (III) alebo ketónom vzorca (VI) použitím analogického spôsobu ako už bolo opísané v (a) a (b), alebo fenolickým derivátom použitím analogického spôsobu ako už bolo opísané v spojení so zlúčeninou vzorca (XIII) a následne odstránením ochrannej skupiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IX), kde X² je skupina SO₂, môžu byť pripravené pomocou oxidácie zlúčeniny vzorca (IX), kde X² je atóm síry, analogickým spôsobom, ako je opísané v spôsobe (g). Vhodné činidlá a podmienky sú opísané v Newmann M. S., a kol., Organic Synthesis. diel 51, str. 139. Spôsoby prípravy tioanalogov skupiny Q sú opísané v Kharash, N. a kol., J. Am. Chem. Soc., 73, str. 3240, 1951.

Pokiaľ sú potrebné farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I), môžu sa pripraviť napríklad reakciou uvedenej zlúčeniny s vhodnou kyselinou alebo zásadou bežným spôsobom.

Pokiaľ sa požaduje opticky aktívna forma zlúčenín všeobecného vzorca (I), môže sa získať napríklad uskutočnením už uvedených postupov s použitím opticky aktívnych východiskových látok alebo rozdelením racemickej formy uvedených zlúčenín s použitím bežných postupov, napríklad tvorbou diastereoizomérnych solí, s použitím chromatografických postupov, uskutočnenie s použitím chirálne špecifických enzymatických spôsobov alebo pridaním pomocnej zvláštnej chirálnej zlúčeniny, ktorá napomáha rozdeleniu. Ako sa už uviedlo, zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú inhibítormi enzýmu faktora Xa. Účinky takej inhibície môžu byť demonštrované s použitím jedného alebo viacerých štandardných testov, ktoré sú opísané.

a) Meranie inhibície faktora Xa

V *in vivo* testovacom systéme založenom na spôsobe podľa Kettner a kol., J. Biol. Chem., 1990, 265, 18289 až 18297, sa rôzne koncentrácie testovanej zlúčeniny rozpustia v pufrí pri pH 7,5 obsahujúcom 0,5 % polyetylén glykolu (PEG 6000) a inkubuje sa pri 37 °C s ľudským faktorom Xa (0,001 jednotky/ml, 0,3 ml) 15 minút. Pridá sa chromogénny substrát S-2765 (Kabi Vitrum AB, 20 µM) a zmes sa inkubuje 20 minút pri 37 °C a meria sa absorbancia pri 405 nm. Určí sa maximálna reakčná rýchlosť V_{max} a porovná sa s kontrolnou vzorkou neobsahujúcou žiadnu testovanú zlúčeninu. Sila inhibítora je vyjadrená ako hodnota IC_{50} .

b) Meranie inhibície trombínu

Zopakuje sa postup a) okrem toho, že sa použije ľudský trombín (0,005 jednotky/ml) a chromogénny substrát S-2238 (Kabi Vitrum AB, 7 µM).

c) Meranie antikoagulačnej aktivity

In vitro test, pri ktorom sa odoberie žilová krv človeka, kráľika alebo krysy a pridá sa priamo k roztoku citrátnu sodného (3,2 g/100 ml, 9 dielov krvi na 1 diel roztoku citrátnu). Odstredenie (1000 g, 15 minút) sa pripraví krvná plazma a skladuje sa pri 2 až 4 °C. Bežný protrombínový časový test (PT) sa uskutoční v prítomnosti rôznych koncentrácií testovanej zlúčeniny a určí sa koncentrácia testovanej zlúčeniny potrebná na dvojnásobok zrážacieho času, CT2. Pri PT teste sa testovaná zlúčenina a krvná plazma inkubujú 10 minút pri 37 °C. Pridá sa tkanivo tromboplastínu s vápnikom (Sigma Limited, Poole, Anglicko) a meria sa tvorba fibrínu a čas potrebný na vznik zrazeniny.

d) *In vivo* test aktivity pri roztrúsenom vnútrožilovom zrážaní pri krysiach

Vyhľadovaným samiciam Alderley Park krys (300 až 450 g) sa vopred orálne podá (5 ml/kg) zlúčeniny alebo nosiča (5 % DMSO/PEG 200) v rôznych časoch pred anestézou Inraval^R (120 mg/kg i. p.). Odkryje sa ľavá krčná cieva a pravá krčnica a kanylujú sa. Z krčnice sa odoberie 1 ml vzorky krvi a prevedie sa do 3,2 % roztoku citrátnu trisodného. 0,5 ml úplnej krvi sa potom spracuje pomocou EDTA a použije sa na určenie počtu krvných doštičiek a zvyšok sa odstredí (5 minút, 20000 g) a vzniknutá plazma sa zmrazí na následné určenie hladiny lieku, fibrinogénu alebo komplexu trombín antitrombín (TAT). Rekombinantný ľudský tkanivový faktor (Dade Innovin Cat. B4212-50), zriedený podľa špecifikácie výrobcu, sa infúzne zavádza (2 ml/kg/hodina) 60 minút do cievy. Okamžite po ukončení infúzie sa odoberú 2 ml krvnej vzorky a takisto ako sa už uviedlo, sa určí počet krvných doštičiek, hladina lieku, koncentrácia fibrinogénu v plazme a TAT komplexu. Počítanie krvných doštičiek sa uskutoční pomocou krvného a-

nalyzátoru T540. Hladiny fibrinogénu v plazme a TAT hladiny sa určia s použitím zrážacieho testu (Sigma Cat. 880-B) a TAT ELISA (Behring). Koncentrácia zlúčeniny v plazme sa biologicky testuje s použitím ľudského faktora Xa a chromogénneho substrátu S2765 (Kabi), extrapoluje sa zo štandardnej krivky (Fragmin) a vyjadrí sa v jednotkách antifaktora Xa. Dáta sa analyzujú nasledujúcim spôsobom: zníženie počtu krvných doštičiek vyvolané tkanivovým faktorom sa normalizuje vzhľadom na počet krvných doštičiek pred dávkovaním a aktivita lieku sa vyjadří ako percentuálna inhibícia trombocytopenie vyvolanej tkanivovým faktorom v porovnaní so zvieratami, ktorá sa liečila nosičom. Zlúčeniny sú aktívne, pokiaľ dôjde k štatisticky významnej ($p < 0,05$) inhibícii trombocytopenie vyvolanej TF.

e) *Ex vivo* test antikoagulačnej aktivity

Testovaná zlúčenina sa podáva vnútrožilovo alebo orálne skupine Alderley Park Wistar krysám. Potom sa v rôznych časoch zvieratá uspia, odoberie sa krv a uskutoční sa PT koagulačný test analogicky, ako je už opísané.

f) *In vivo* meranie antitrombotickej aktivity

Vznik zrazeniny sa vyvolá s použitím analogického postupu, ako je opísané vo Vogel a kol., Thromb. Research, 1989, 54, 399-410. Skupina Alderley Park Wistar krys sa uspi a chirurgicky sa odhalí dutá žila. Bočné cievy sa zošijú a dva voľné konce nite sa umiestnia 0,7 cm okolo dolnej dutej žily. Testovaná zlúčenina sa podáva vnútrožilovo alebo orálne. Vo vhodných časoch sa potom cez krčnú cievu podáva tkanivový tromboplastín (30 µl/kg) po 10 sekundách sa dve nite uzatvoria, čím dôjde k hromadeniu krvi v podviazanej časti dutej žily. Po 10 minútach sa podviazané tkanivo vyreže a izoluje sa zrazenina, vysuší sa a odváži.

Všeobecne majú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) aktivitu pri nasledujúcich koncentráciách alebo dávkach pri aspoň jednom z už uvedených testov a) až c):

- test a): IC_{50} (faktor Xa) v rozsahu napríklad 0,001 až 25 µM;
- test b): IC_{50} (trombín) napríklad viac ako 40 µM;
- test c): CT2 (PT) v rozsahu napríklad 0,1 až 50 µM.

Predložený vynález zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľné soli na použitie pri liečení.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predložený vynález poskytuje farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú heterocyklický derivát všeobecného vzorca (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, v spojení s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Prostriedky môžu byť vo forme vhodnej na orálne použitie, napríklad vo forme tabliet, toboliek, vodných alebo olejovitých roztokov, suspenzií alebo emulzií; na miestne použitie, napríklad vo forme krémov, masť, gélu alebo vodného, alebo olejového roztoku alebo suspenzie; na nosné použitie napríklad vo forme prostriedku na vdychovanie nosného spreja alebo nosných kvapiek; na vaginálne alebo rektálne použitie, napríklad vo forme čapíkov; na inhalačné podávanie, napríklad ako dobre rozotrený prášok, ako sú suché prášky, mikrokryštalická forma alebo kvapalná aerosól; na použitie pod jazyk alebo bukálné použitie, napríklad vo forme tabliet alebo toboliek; alebo na parenterálne použitie (vrátane vnútrožilového, podkožného, medzisvalového, intravaskulárneho alebo infúzneho použitia), napríklad vo forme sterilného vodného alebo olejového roztoku alebo suspenzie. Všeobecne môžu byť už uvedené prostriedky pripravené bežným spôsobom s použitím bežných prísad.

Množstvo aktívnej zložky (t.j. heterocyklického derivátu všeobecného vzorca (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli), ktoré kombinuje s jednou alebo viacerými prísadami, čím vzniká jednotlivá dávkovacia forma sa bude

meniť samozrejme v závislosti od liečeného pacienta a od spôsobu podávania. Napríklad prostriedok určený na orálne podávanie človeku bude obvykle obsahovať napríklad 0,5 mg až 2 g aktívnej zložky v kombinácii s vhodným množstvom prísady, ktoré sa môže meniť od 5 do 98 % hmotnostných celého prostriedku. Jednotková dávkovacia forma bude obvykle obsahovať asi 1 mg až 500 mg aktívnej zložky.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predložený vynález tiež poskytuje heterocyklický derivát všeobecného vzorca (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ na použitie pri spôsobe liečby človeka alebo živočíchov.

Vynález tiež zahŕňa použitie takej aktívnej zložky pri výrobe liečiva na použitie pri:

- (i) vyvolaní inhibičného účinku proti faktoru Xa;
- (ii) vyvolaní antikoagulačného efektu;
- (iii) vyvolaní antitrombotického efektu;
- (iv) liečbe ochorení alebo stavov sprostredkovaných faktorom Xa;
- (v) liečbe ochorení alebo stavov sprostredkovaných trombózou;
- (vi) liečbe porúch koagulácie; a/alebo
- (vii) liečbe trombózy alebo embólie spôsobenej koaguláciou sprostredkovanou faktorom Xa.

Vynález zahŕňa tiež spôsob vyvolania účinku, ktorý je už opísaný, alebo liečby ochorení alebo porúch, ktoré sú už definované, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva aktívnej zložky, ktoré je skôr definované, teplokrvným živočíchom, ktoré takúto liečbu vyžadujú.

Veľkosť dávky zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na liečebné alebo profylaktické ciele sa bude meniť podľa povahy a závažnosti liečeného stavu, veku a pohlavia živočicha alebo pacienta a spôsobe podávania, podľa princípov, ktoré sú v medicíne známe. Ako sa už uviedlo, zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú vhodné na liečbu alebo prevenciu rôznych porúch, pri ktorých je indikovaná antikoagulačná liečba. Pri použití zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na tieto ciele bude táto zlúčenina všeobecne podávaná tak, že sa bude denná dávka pohybovať v rozsahu napríklad 0,5 až 100 µg/kg telesnej hmotnosti/deň, a bude sa podávať v rozdelených dávkach. Všeobecne sa pri parenterálnom spôsobe podávania budú podávať nižšie dávky, napríklad pri vnútrožilovom podávaní sa bude dávka pohybovať v rozsahu napríklad 0,01 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Na výhodné a veľmi výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sa všeobecne použijú nižšie dávky, napríklad denná dávka v rozsahu napríklad 0,1 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Aj keď sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) primárne cenné ako liečebné alebo profylaktické činidlá na použitie u teplokrvných živočíchov vrátane človeka, je možné ich tiež využiť, pokiaľ je to vhodné, na dosiahnutie antikoagulačného účinku, napríklad v priebehu *ex vivo* skladovania úplnej krvi alebo pri vyvíjaní biologických testov na zlúčeniny, ktoré majú antikoagulačné účinky.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť podávané pri samostatnej liečbe alebo môžu byť podávané spolu s inými farmakologicky aktívnymi činidlami ako sú trombolitické činidlá, napríklad aktivátor tkanivového plazminogénu alebo jeho deriváty, alebo straptokináza. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť tiež podávané napríklad so známymi inhibítormi agregácie krvných doštičiek (napríklad aspirínom, antagonistami tromboxánu alebo inhibítormi tromboxánsyntázy), so známymi hypolipidemickými činidlami alebo so známymi činidlami proti vysokému tlaku.

Vynález bude ďalej ilustrovaný príkladmi, v ktorých, pokiaľ nie je uvedené inak, sa:

- (i) odparovanie uskutočňuje na rotačnej odparke vo vákuu a spracovanie sa uskutočňuje po odstránení pevných zvyškov pomocou filtrácie;
- (ii) operácie sa uskutočňujú pri laboratórnej teplote, to znamená v rozsahu 18 až 25 °C v atmosfére inertného plynu, ako je argón;
- (iii) kolónová chromatografia (veľmi rýchly postup) a strednotlaková kvapalinová chromatografia (MPLC) sa obvykle uskutočňuje na silikagéli Merck Kieselgel (č. 9385) alebo na silikagéli s reverznou fázou Merck Lichroprep RP-18 (č. 9303) od E. Merck, Darmstadt, Nemecko; alternatívne sa vysokotlaková kvapalinová chromatografia (HPLC) uskutočňuje na preparatívnej kolóne s reverznou fázou Dynamax C-18 60 Å;
- (iv) výťažky sú uvedené len na ilustráciu a nie sú to nevyhnutne najvyššie dosiahnuteľné výťažky;
- (v) cieľové produkty všeobecného vzorca (I) majú uspokojivú elementárnu analýzu a ich štruktúra sa potvrdila pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) a hmotnostných spektrálnych techník; pokiaľ nie je uvedené inak, na určenie NMR spektrálnych údajov koncových produktov všeobecného vzorca (I) sa použili roztoky perdeuterodimetylsulfoxidu, hodnoty chemických posunov sa merali v škále δ; používajú sa nasledujúce skratky: s je singlet, d je dublet, t je triplet, kv je kvartet, m je multiplet;
- (vi) medziprodukty nie sú obvykle úplne charakterizované a čistota sa overovala pomocou chromatografie na tenkej vrstve, infračervenej spektroskopie, alebo NMR analýzy;
- (vii) teploty topenia sa určili s použitím automatickej aparatury na určenie teploty topenia Mettler SP62 alebo v aparátúre s olejovým kúpeľom; teploty topenia koncových produktov všeobecného vzorca (I) sa obvykle určia po kryštalizácii z bežných organických rozpúšťadiel, ako je etanol, metanol, acetón, éter alebo hexán, samotných alebo v zmesi; a
- (viii) použili sa nasledujúce skratky:
DMF N,N-dimetylformamid;
EtOAc etylacetát;
DMSO dimetylsulfoxid.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Metyl-4-(4-pyrimidinyl)benzoát (0,41 g, 1,9 mmol) sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti v etanole (20 ml) a 2N vodnom roztoku hydroxidu sodného (20 ml). Pokiaľ vzniká zrazenina sa potom pridáva 2N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutá suspenzia sa odparí vo vákuu a azeotropicky sa destiluje v toluéne. Pridá sa tionylchlorid (100 ml) a dimetylformamid (1 kvapka) a reakčná zmes sa 1 hodinu zohrieva do varu. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu a azeotropicky destiluje s dichlórmetánom, čím sa získa 4-(4-pyrimidinyl)benzoylchlorid. Chlorid kyseliny sa suspenduje v dichlórmetáne (100 ml) a ako pevná látka sa v dvoch dávkach pridá 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazínhydrochlorid (0,545 g, 1,5 mmol) a potom trietylamín (2,2 ml, 15 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa odparí vo vákuu. Vzniknutá pevná látka sa extrahuje medzi etylacetát (100 ml) a vodu (2 x 100 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu, pričom sa získa čierny olej, ktorý sa chromatograficky čistí (silikagél: 40 %, 50 %, 60 % etylacetát/hexán) a získa sa 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]piperazín ako biela pevná látka;

^1H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 2,94 až 3,18 ppm (m, 4H), δ = 3,40 až 3,83 ppm (m, 4H), δ = 7,49 ppm (d, 2H), δ = 7,83 ppm (m, 2H), δ = 8,10 ppm (dd, 1H), δ = 8,14 až 8,23 ppm (m, 4H), δ = 8,43 ppm (d, 1H), δ = 8,49 ppm (s, 1H), δ = 8,89 ppm (d, 1H), δ = 9,26 ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 536.

Metyl-4-(4-pyrimidinyl)benzoát sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

(a) 4(3H)-Pyrimidón (7,00 g, 72,8 mmol) sa zohrieva do varu v tionylchloride (50 ml) a dimetylformamide (3 ml) 1 hodinu. Nezíska sa čirý roztok a tak sa pridá ďalší diel tionylchloridu (50 ml) a reakčná zmes sa zohrieva do varu ďalšiu hodinu. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu. Pridá sa éter (500 ml) a pevná látka sa rozruší. Vzniknutá žltá pevná látka sa odfiltruje a premyje éterom. Vo filtráte sa vylúči zrazenina. Tá sa odfiltruje a získa sa 4-chlórpyrimidín vo forme svetlohnedej pevnej látky (4,79 g);

^1H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 6,62 ppm (d, 1H), δ = 8,07 ppm (dd, 1H), δ = 9,11 ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 115.

(b) 4-Karboxybenzénborónová kyselina (10,22 g, 61,2 mmol) sa cez noc zohrieva do varu v metanole (70 ml) s koncentrovanou kyselinou sírovou (0,5 ml). Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu a potom sa odparí vo vákuu. Vzniknutý olej sa extrahuje medzi etylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu a získa sa zodpovedajúci metylester ako biela pevná látka (9,85 g); ^1H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 3,85 ppm (s, 3H), δ = 7,89 ppm (s, 4H), δ = 8,19 ppm (s, 2H); hmotnostná spektroskopia (M-H) $^-$ 179.

(c) 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferocén (2,48 g, 4,5 mmol) a octan paládny (1,0 g, 4,5 mmol) sa mieša pri 50 °C v toluéne (25 ml) v dusíkovej atmosfére 30 minút, potom sa ochladí na laboratórnu teplotu. Pridá sa metylester borónovej kyseliny z kroku b) (2,2 g, 11,2 mmol), hydrochlorid 4-chlórpyrimidínu z kroku a) (1,69 g, 11,2 mmol) a fluorid draselný (3,9 g, 67 mmol) a potom voda (25 ml). Reakčná zmes sa zohrieva cez noc v dusíkovej atmosfére do varu. Reakčná zmes sa extrahuje medzi etylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu, čím sa získa čierny olej, ktorý sa chromatograficky čistí (silikagél; 100 % etylacetát) a získa sa metyl-4-(4-pyrimidinyl)benzoát vo forme hnedej pevnej látky (1,17 g); ^1H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 3,91 ppm (s, 3H), δ = 8,13 & 8,36 ppm (dd, 4H), δ = 8,19 ppm (dd, 1H), δ = 8,94 ppm (d, 1H), δ = 9,32 ppm (d, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 215.

Príklad 2

Metyl-4-(4-pyrimidinyl)benzoát (0,72 g, 3,4 mmol) sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti v etanole (100 ml) a 2N vodnom roztoku hydroxidu sodného (20 ml). Potom sa pridáva 2N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej, pokiaľ vzniká zrazenina. Vzniknutá suspenzia sa odparí vo vákuu a azeotropicky sa destiluje s toluénom. Pridá sa tionylchlorid (100 ml) a dimetylformamid (1 kvapka) a reakčná zmes sa zohrieva do varu 1 hodinu. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu a azeotropicky sa destiluje s toluénom, čím sa získa 4-(4-pyrimidinyl)benzoát. Chlorid kyseliny sa suspenduje v dichlórmetáne (100 ml) a ako pevná látka sa naraz pridá hydrochlorid 4-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-2-metoxycarbonylpiperazín (1,0 g, 2,7 mmol) a potom trietylamin (3,8 ml, 27 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc a odparí sa vo

vákuu. Vzniknutá pevná látka sa extrahuje medzi etylacetát (200 ml) a vodu (2 x 200 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu, čím sa získa hnedá pevná látka, ktorá sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 100 % etylacetát) a získa sa 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-3-metoxycarbonyl-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]piperazín vo forme bielej pevnej látky. Tá sa znova chromatograficky čistí (silikagél; 30 %, 40 %, 60 %, 65 % etylacetát/hexán) a získa sa biela kryštalická pevná látka (1,051 g); ^1H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 2,75 ppm (m, 1H), δ = 2,92 až 4,64 ppm & 5,35 ppm (m, 9H), δ = 7,52 ppm (d, 2H), δ = 7,73 ppm (dd, 1H), δ = 7,80 ppm (dd, 1H), δ = 8,10 ppm (d, 1H), δ = 8,14 až 8,31 ppm (m, 5H), δ = 8,51 ppm (d, 1H), δ = 8,89 ppm (d, 1H), δ = 9,26 ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 551.

Príklad 3

4-(4-Pyridyl)benzoová kyselina (238 mg, 1,2 mmol) sa suspenduje v dimetylformamide (5 ml) s trietylaminom (0,17 ml, 1,2 mmol). Reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti a potom sa ochladí na 5 °C. Pridá sa karbonyldiimidazol (194 mg, 1,2 mmol) a reakčná zmes sa nechá pomaly v priebehu 1 hodiny zohriať na laboratórnu teplotu. Ako pevná látka sa v jednej dávke pridá hydrochlorid 4-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazínu (470 mg, 1,2 mmol) a reakčná zmes sa mieša 2 dni pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom (50 ml) a dvakrát sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu. Vzniknutá pevná látka sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 % metanol/etylacetát) a vzniká 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme bielej pevnej látky (90 mg); ^1H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 3,07 ppm (s, 4H), δ = 3,59 ppm (s, 4H), δ = 7,27 & 7,46 ppm (dd, 4H), δ = 7,18 & 8,64 ppm (dd, 4H), δ = 7,34 ppm (m, 2H), δ = 8,17 ppm (dd, 2H), δ = 8,39 ppm (d, 1H), δ = 8,47 ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 536.

4-(4-Pyridyl)benzoová kyselina sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

a) 4-Kyanofenylborónová kyselina (1,49 g, 10 mmol), hydrochlorid 4-brómpyridínu (1,97 g, 10 mmol), 10 % paládium na uhlí (322 mg) a bezvodý uhličitán sodný (2,15 g, 20 mmol) sa zohrievajú do varu v zmesi etanolu (12 ml) a vody (3 ml), cez noc v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes sa filtruje cez kremelinu, potom sa odparí vo vákuu. Vzniknutá biela pevná látka sa extrahuje medzi etylacetát (3 x 100 ml) a vodu (100 ml). Spojené organické vrstvy sa sušia nad síranom horečnatým, filtrujú sa a odparia vo vákuu. Vzniknutá pevná látka sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 50 %, 60 %, 70 %, 80 % etylacetát/izohexán) a získa sa 4-(4-pyridyl)benzonitril vo forme kryštalickej bielej pevnej látky (1,60 g); ^1H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 7,77 ppm (dd, 2H), δ = 7,99 ppm (m, 4H), δ = 8,69 ppm (dd, 2H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 181.

b) 4-(4-Pyridyl)benzonitril (0,5 g, 2,8 mmol) sa rozpustí v koncentrovanej kyseline sírovej (10 ml) a zohrieva sa cez noc na 110 °C. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu a potom sa naleje do zmesi ľadu a vody. Pokiaľ sa tvorí zrazenina, pridávajú sa guľôčky hydroxidu sodného. Potom sa odfiltrujú a vzniká 4-(4-pyridyl)benzamid ako biela pevná látka (0,40 g); ^1H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 7,77 ppm (d, 2H), δ = 7,89 ppm (d,

2H), $\delta = 8,02$ ppm (d, 2H), $\delta = 8,65$ ppm (šs, 2H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 199.

c) 4-(4-Pyridyl)benzamid (0,35 g, 1,8 mmol) sa suspenduje v etanole (5 ml). Pridá sa 10 % (hmotnostne) vodný roztok hydroxidu sodného a reakčná zmes sa zohrieva dve hodiny do varu a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa koncentrovanou kyselinou sírovou okyslí na pH 7. Vylúčená biela zrazenina sa odfiltruje a získa sa 4-(4-pyridyl)benzoová kyselina (238 mg).

Príklad 4

4-(2-Pyridyl)benzoová kyselina (199 mg, 1 mmol) sa suspenduje v dimetylformamide (5 ml) a pridá sa trietylamín (0,14 ml, 1 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 15 minút a potom sa ochladí na 5 °C. Pridá sa karbonyldiimidazol (162 mg, 1 mmol) a reakčná zmes sa nechá pomaly v priebehu 1 hodiny zohriať na laboratórnu teplotu. Ako pevná látka sa naraz pridá hydrochlorid 1-(6-brónaft-2-ylsulfonyl)piperazín (393 mg, 1 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote cez noc a potom sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a premyje sa vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (2 x 50 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu. Vzniknutá biela pevná látka sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 100 % etylacetát) a získa sa 1-(6-brónaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(2-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme bielej pevnej látky (92 mg); ¹H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) $\delta = 3,09$ ppm (s, 4H), $\delta = 3,62$ ppm (s, 4H), $\delta = 7,37$ ppm (t, 1H), $\delta = 7,51$ až 7,99 ppm (m, 4H), $\delta = 7,42$ až 8,08 ppm (dd, 4H), $\delta = 8,17$ ppm (dd, 2H), $\delta = 8,40$ ppm (d, 1H), $\delta = 8,47$ ppm (s, 1H), $\delta = 8,66$ ppm (dd, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 536.

Príklad 5

1-(6-Chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-(4-jodobenzoyl)piperazín (920 mg, 1,7 mmol), dietyl-3-pyridylborán (250 mg, 1,7 mmol), tetrabutylamóniumbromid (110 mg, 0,34 mmol), tetrakis(trifenyfosfín)paládium (69 mg, 0,06 mmol) a hydroxid draselný (286 mg, 5,1 mmol) sa zohrieva do varu v suchom tetrahydrofuráne (100 ml) dve hodiny v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu a odparí sa vo vákuu. Vzniknutá pevná látka sa čistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie (silikagél; 100 % dichlórmétan, 50 % etylacetát/hexán, 100 % etylacetát) a získa sa olej. Olej sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (100 ml). Etylacetátová vrstva sa oddelí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí vo vákuu, čím sa získa biela pena, ktorá sa tritureje hexánom. Táto pevná látka sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 40 %, 50 %, 60 %, 70 % etylacetát/hexán) a získa sa 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(3-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme bielej pevnej látky (322,4 mg); ¹H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) $\delta = 3,1$ ppm (s, 4H), $\delta = 3,6$ ppm (s, 4H), $\delta = 7,46$ ppm (d, 2H), $\delta = 7,5$ až 7,67 ppm (m, 1H), $\delta = 7,70$ až 7,79 ppm (m, 3H), $\delta = 7,83$ ppm (dd, 1H), $\delta = 8,09$ ppm (dt, 1H), $\delta = 8,15$ ppm až 8,31 ppm (m, 3H), $\delta = 8,50$ ppm (s, 1H), $\delta = 8,60$ ppm (dd, 1H), $\delta = 8,90$ ppm (d, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 492.

1-(6-Chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-(4-jodobenzoyl)piperazín sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

1-(6-Chlórnaft-2-ylsulfonyl)piperazín (0,65 g, 2,1 mmol) sa rozpustí v dichlórmétane (50 ml) a pri teplote miestnosti sa pridá trietylamín (2,9 ml, 21 mmol). Ako pevná látka sa naraz pridá 4-jodobenzoylchlorid (0,56 g, 2,1 mmol) a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Re-

akčná zmes sa odparí vo vákuu a potom sa extrahuje medzi etylacetát (100 ml) a nasýtený roztok hydrogenuhlčitanu sodného (100 ml). Etylacetátová vrstva sa oddelí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu. Vzniknutá biela pevná látka sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 50 % etylacetát/hexán) a získa sa 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-(4-jodobenzoyl)piperazín ako biela pevná látka (0,97 g); ¹H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) $\delta = 3,05$ ppm (s, 4H), $\delta = 3,53$ ppm (s, 4H), $\delta = 7,11$ ppm & 7,74 ppm (dd, 4H), $\delta = 7,65$ až 7,84 ppm (m, 2H), $\delta = 8,10$ ppm až 8,28 ppm (m, 3H), $\delta = 8,47$ ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 540.

Príklad 6

4-(2-Metyl-4-(3-pyridyl)benzoyl)piperazín (0,41 g, 1,5 mmol) sa pri teplote miestnosti rozpustí v dichlórmétane (50 ml). Pridá sa 6-chlórnaftalénsulfonylchlorid (0,38 g, 1,5 mmol) a trietylamín (1 ml, 7,5 mmol) a reakčná zmes sa mieša cez noc. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (100 ml). Etylacetátová vrstva sa oddelí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu. Vzniknutá pevná látka sa čistí pomocou chromatografie (silikagél; 50 %, 60 % etylacetát/hexán) a získa sa 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-4-[2-metyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme bielej pevnej látky (508,4 mg); ¹H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) $\delta = 2,15$ ppm (s, 3H), $\delta = 2,94$ až 3,25 ppm (m, 6H), $\delta = 3,78$ ppm (m, 2H), $\delta = 7,23$ ppm (d, 1H), $\delta = 7,44$ až 7,62 ppm (m, 3H), $\delta = 7,70$ ppm (dd, 1H), $\delta = 7,84$ ppm (dd, 1H), $\delta = 8,08$ ppm (m, 1H), pyridyl (5-H), $\delta = 8,12$ až 8,28 ppm (m, 3H), $\delta = 8,48$ ppm (s, 1H), $\delta = 8,59$ ppm (dd, 1H), $\delta = 8,88$ ppm (d, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 506.

4-(2-Metyl-4-(3-pyridyl)benzoyl)piperazín sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

a) 4-Bróm-2-metylbenzoová kyselina (11,55 g, 53,7 mmol) sa suspenduje v tionylochlore (40 ml). Pridá sa jedna kvapka dimetylformamidu a vzniknutá zmes sa mieša pri 69 °C, pokiaľ sa neprestane uvoľňovať plyn. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu a dvakrát sa azeotropicky destiluje s toluénom. Vzniknutý olej sa rozpustí v dichlórmétane (100 ml) a ochladí sa na 5 °C. Po častiach sa v priebehu 1 hodiny pridá karboxylát *tert*-butyl-1-piperazín (10,0 g, 53,7 mmol) a potom trietylamín (37,5 ml, 260 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote a potom sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa rozpustí v etylacetáte (750 ml) a premyje sa 2N vodným roztokom hydroxidu sodného a potom soľankou. Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu, čím vzniká hnedý olej. Produkt sa kryštalizuje zo zmesi etylacetát/hexán a ziskajú sa béžové kryštály (9,01 g); ¹H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) $\delta = 1,40$ ppm (s, 9H), $\delta = 2,20$ ppm (s, 3H), $\delta = 3,10$ ppm (m, 2H), $\delta = 3,26$ ppm (m, 2H), $\delta = 3,41$ ppm (m, 2H), $\delta = 3,62$ ppm (s, 2H), $\delta = 7,15$ ppm (d, 1H), $\delta = 7,44$ ppm (dd, 1H), $\delta = 7,52$ ppm (d, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 383.

b) Produkt z kroku a) (3,83 g, 10 mmol), dietyl-3-pyridylborán (1,47 g, 10 mmol), tetrabutylamóniumbromid (0,65 g, 2 mmol), tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0,40 g, 0,35 mmol) a hydroxid draselný (1,68 g, 30 mmol) sa dve hodiny v dusíkovej atmosfére zohrievajú do varu v suchom tetrahydrofuráne (75 ml). Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu a potom sa extrahuje medzi etylacetát (250 ml) a vodu (2 x 500 ml). Etylacetátová vrstva sa oddelí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí

sa vo vákuu. Vzniknutý olej sa čistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie (silikagél; 100 % etylacetát) a získa sa karboxylát t-butyl-4-[2-metyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme hnejšej pevnej látky (1,78 g); ^1H NMR (perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 1,41 ppm (s, 9H), δ = 2,60 ppm (s, 3H), δ = 3,17 ppm (m, 2H), δ = 3,27 ppm (m, 2H), δ = 3,44 ppm (m, 2H), δ = 3,66 ppm (s, 2H), δ = 7,61 ppm (d, 1H), δ = 7,49 ppm (dd, 1H), δ = 7,59 ppm (dd, 1H), δ = 7,61 ppm (s, 1H), δ = 8,08 ppm (m, 1H), δ = 8,58 ppm (dd, 1H), δ = 8,90 ppm (d, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H) $^+$ 382.

c) Produkt z kroku b) (1,66 g, 4,35 mmol) sa pri laboratórnej teplote rozpustí v dichlórmetáne (50 ml). Pridá sa kyselina trifluóroctová (10 ml) a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu, potom sa extrahuje medzi etylacetát a 2N vodný roztok hydroxidu sodného. Etylacetátová vrstva sa oddelí, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa vo vákuu, čím sa získa 4-[2-metyl-4-(3-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme bezfarebného oleja (410 g).

Príklad 7

Roztok 4-(4-pyridyl)benzoovej kyseliny (398 mg), hydroxybenzotriazolu (338 mg) a dicyklohexylkarbodiimidu (453 mg) sa mieša pri teplote miestnosti 1 hodinu, potom sa ku vzniknutej suspenzii pridá 1-(6-chlórnaf-2-ylsulfonyl)-piperazín (621 mg) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti ďalších 16 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa odparí vo vákuu, čím vznikne pena, ktorá sa čiastočne vyčistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie pri 20,7 kPa na silikagéli (Merck ART 9585) za elúcie 2,5 % objemovými metanolu v dichlórmetáne s 0,1 % SG 0,88 roztokom amoniaku. Získa sa biela pena (473 mg). Časť tejto peny (110 mg) sa čistí pomocou preparatívnej chromatografie na kolóne Dynamax[®] C-18 60A za elúcie 0,1 % kyselinou trifluóroctovou vo vodnom acetonitrile pri gradiente 30 % až 70 % acetonitrilu. Roztok sa suší za zmrazenia a vzniká biela pena. Takto sa získa 1-(6-chlórnaf-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme trifluoacetátu (83,5 mg); teplota topenia 175 - 176 °C; ^1H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid pri 100 °C) δ = 3,17 (t, 4H), 3,47 (t, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,62-7,86 (m, 6H), 8,08 až 8,48 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,66 (d, 2H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 492/494 (M+H) $^+$ (1 Cl vzor).

Príklad 8

4-(2-Metyl-4-pyridyl)benzoová kyselina (62 mg), 1-(6-brórnaf-2-ylsulfonyl)piperazín (94 mg) a hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (61 mg) sa rozpustí v dimetylformamide (2,5 ml) a vzniknutý roztok sa mieša pri teplote miestnosti 16 hodín. Prebytok dimetylformamidu sa odparí vo vákuu, pridá sa voda a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, dobre sa premyje studenou vodou a suší sa nad oxidom fosforečným. Takto získaná pevná látka sa čistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie pri 20,7 kPa na silikagéli (Merck ART 9385) za elúcie 2,5 % objemovými metanolu v dichlórmetáne. Takto sa získa 1-(6-brórnaf-2-ylsulfonyl)-4-[4-(2-metyl-4-pyridyl)benzoyl]piperazín (99 mg); teplota topenia 204 až 205 °C; ^1H NMR (300 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 2,48 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,57 (šíroký s, 4H), 7,46 (t, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,17 (q, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (d, 2H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 550/552 (M+H) $^+$ (1 Br model).

4-(2-Metyl-4-pyridyl)benzoová kyselina sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

(a) izo-Amylnitrit (7,9 g) sa pomaly pri teplote miestnosti pridá k roztoku etyl-4-aminobenzoátu (4,95 g) v 2-pikolíne (100 ml). Vzniknutá zmes sa zohrieva 2 hodiny na 100 °C a potom sa prebytočný pikolín odparí vo vákuu a vzniká čierny olej. Zmes izomérov, ktorá sa takto získa, sa čistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie pri 20,7 kPa na silikagéli (Merck ART 9385) za elúcie 25 % objemovými etylacetátu v izohexáne. Takto sa získa etyl-4-(2-metyl-4-pyridyl)benzoát (0,2 g) vo forme hnejšej gumy, ktorá je dostatočne čistá pre ďalšiu reakciu: ^1H NMR (300 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 1,32 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,33 (kv, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,52 (d, 1H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 242 (M+H) $^+$.

(b) Etyl-4-(2-metyl-4-pyridyl)benzoát (185 mg) sa rozpustí v metanole (7,5 ml) a 1,0 M roztoku hydroxidu sodného (3,75 ml) a zohrieva sa 3 hodiny na 60 °C. Objem vzniknutej zmesi sa odparí na polovicu a potom sa pridá 10 ml vody, roztok sa pomocou 1,0 M kyseliny chlorovodíkovej neutralizuje na pH 7,0, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a suší sa nad oxidom fosforečným, čím sa získa 4-(2-metyl-4-pyridyl)benzoovej kyseliny vo forme svetlohnejšej pevnej látky (73 mg); teplota topenia 293 - 294 °C; ^1H NMR (304 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 2,52 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,52 (d, 1H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 214 (M+H) $^+$.

Príklad 9

4-(4-Pyridaziny)benzoová kyselina (300 mg), 1-(6-brórnaf-2-ylsulfonyl)piperazín (484 mg) a hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (317 mg) sa rozpustí v dimetylformamide (7,5 ml) a vzniknutý roztok sa mieša pri laboratórnej teplote 16 hodín. Pridá sa 50 ml vody a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dobre studenou vodou a suší sa nad oxidom fosforečným. Takto sa získa 1-(6-brórnaf-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridaziny)benzoyl]piperazín (535 mg); teplota topenia 128 - 130 °C; ^1H NMR (300 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid pri 100 °C) δ = 3,12 (s, 4H), 3,57 (s, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,58 (s, 1H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 537/539 (M+H) $^+$ (1 Br model).

4-(4-Pyridaziny)benzoová kyselina sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

(a) Roztok nitritu sodného (1,44 g) vo vode (3,0 ml) sa pomaly pri 0 °C pridá k miešajúcemu sa roztoku etyl-4-aminobenzoátu (3,3 g) v 48 % fluórboritej kyseline (9,4 ml). Po skončení pridávania sa zmes mieša pri 0 °C ďalšiu 0,5-hodinu, potom sa filtruje a premyje sa studenou kyselinou fluoroboritou (5,0 ml), potom etanolom a nakoniec dietyléterom. Takto získaný etyl-4-diazóniumtetrafluórborát-benzoát (4,60 g) sa zmieša so suchým octanom draselným (3,40 g) a 18-crown-6 (0,23 g) a potom pri teplote miestnosti reaguje s pyridazínom (25 ml). Zmes rýchlo scernie a uvoľňuje sa dusík. Po 16 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa prebytočný pyridazín odparí vo vákuu a čierny zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a premyje sa vodou (50 ml). Organická vrstva sa suší nad síranom horečnatým a odparí sa, čím sa získa čierny zvyšok. Takto získaná zmes izomérov sa čistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie na Merck ART 9385 silikagéli za elúcie etylacetátom a získa sa etyl-4-(4-pyridaziny)benzoát (1,04 g); teplota topenia 110-112 °C, ^1H NMR (300 MHz, deuteriochloroform) δ = 1,42 (t, 3H), 4,43 (kv, 2H), 7,68 (dxd, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 9,28 (d, 1H), 9,50 (d, 1H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 229 (M+H) $^+$.

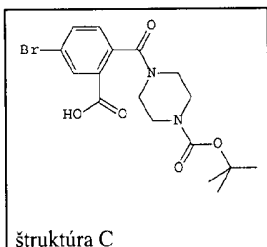
(b) Etyl-4-(4-pyridazinyl)benzoát (580 mg) sa rozpustí v metanole (12,5 ml) a 1,0M roztoku hydroxidu sodného (12,7 ml) a zohrieva sa 4 hodiny na 60 °C. Vzniknutá zmes sa odparí na polovicu objemu, potom sa pridá voda (25 ml), roztok sa pomocou 1,0 M kyseliny chlorovodíkovej neutralizuje na pH 7, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a suší sa nad oxidom fosforečným, pričom sa získa 4-(4-pyridazinyl)benzoovej kyseliny vo forme svetlohnedej pevnej látky (503 mg); mp > 330 °C;

¹H NMR (300 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 8,05 (m, 5H), 9,32 (d, 1H), 9,67 (s, 1H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 201 (M+H)⁺.

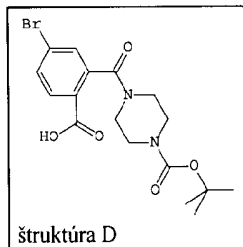
Príklad 10

6-Brómnaft-2-ylsulfonylechlorid (470 mg) sa naraz pridá pri teplote miestnosti k zmesi 1-[2-metoxycarbonyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazínu (500 mg) a trietylaminu (311 mg) v dichlórmetáne (5 ml). Po 10 minútach sa zmes odparí vo vákuu a takto získaný zvyšok sa čistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie pri 20,7 kPa na silikagéli (Merck ART 9385) za elúcie najskôr dichlórmetánom, potom 1 % a 2 % objemovými metanolu v dichlórmetáne. Takto sa získa 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[2-metoxycarbonyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín (866 mg) vo forme peny; ¹H NMR (250 MHz, deuteriochloroform) δ = 3,03 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,94 (široký s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (dxd, 2H), 7,70-7,82 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,71 (dxd, 2H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 594/596 (M+H)⁺ (1 Br model).

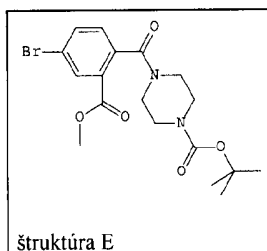
1-[2-Metoxycarbonyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín sa pripraví nasledujúcim spôsobom:



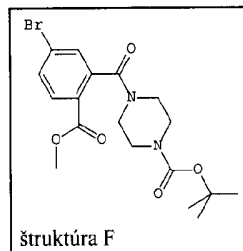
štruktúra C



štruktúra D



štruktúra E



štruktúra F

Roztok t-butyloxykarbonylpiperazínu (14,4 g) v chloroforme (20 ml) sa pri teplote miestnosti prikvapká k roztoku anhydridu kyseliny 4-brómftalovej (17,5 g) v chloroforme (50 ml). Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C, potom sa odparí vo vákuu, pričom vzniká olej. Získa sa zmes izomérov (31,9 g) (štruktúra „C“ a „D“).

K roztoku izomérovej zmesi kyselín C+D v acetóne (60 ml) sa pridá uhličitán draselný (10,7 g) a dimetylsulfát (9,71 g) a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Roztok obsahujúci estery E+F sa filtruje a filtrát sa odparí vo vákuu, pričom vzniká guma (33,0 g), ktorá sa čistí pomocou preparatívnej HPLC s použitím PhaseSep NP silikagél, 15-35 μm, 60A a za elúcie 25 % - 50 % objemový-

mi etylacetátu v izohexáne. Takto sa získa štruktúra E (12,86 g), čo je pomalší izomér; teplota topenia 131 - 132 °C; ¹H NMR (400 MHz, deuteriochloroform) δ = 1,46 (s, 9H), 3,14 (t, 2H), 3,36 (široký s, 2H), 3,56 (široký s, 2H), 3,77 (široký s, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,71 (dxd, 1H), 8,17 (d, 1H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 427/429 (M+H)⁺ (1 Br model).

Roztok štruktúry E (4,27 g) v dimetylformamide (40 ml) sa deoxygenuje prebublávaním argónu počas 5 minút, potom sa pridá tetrakis(trifenylofosfin)paládium (1,15 g), bistrifenylofosfinpaládiumdichlorid (0,70 g) a oxid strieborný (2,32 g) a zmes sa mieša 5 minút pri 100 °C, potom sa pridá trimetyl-(4-pyridyl)stanán (3,63 g) a zmes sa zohrieva ďalších 15 minút na 100 °C. Zmes sa nechá ochladit' a mieša sa pri laboratórnej teplote 20 hodín, potom sa filtruje cez kremelinu a odparí sa vo vákuu, pričom vzniká čierny zvyšok, ktorý sa mieša s 1,0M fluoridom draselným (20 ml) 1 hodinu a potom sa extrahuje etylacetátom (3 x 25 ml). Extrakt sa suší nad síranom horečnatým, filtrujú a odparia, pričom sa získa čierny olej, ktorý sa čiastočne vyčistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie pri 20,7 kPa na silikagéli (Merck ART 9385) za elúcie 25 % a 50 % objemovými etylacetátu v izohexáne, potom 2 % a 4 % objemovými metanolu v dichlórmetáne. Konečné čistenie sa uskutoční pomocou MPLC BIOTAGE[®] P45 za elúcie etylacetátom pri 70 kPa, pričom vzniká 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-[2-metoxycarbonyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín (1,94 g); teplota topenia 144 - 146 °C; ¹H NMR (300 MHz, deuteriochloroform) δ = 1,46 (s, 9H), 3,20 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,84 (dxd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,73 (d, 2H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 370 20 (M+H)⁺.

2,2 molárny roztok chlorovodíka v dietyléri (2,9 ml) sa pridá k roztoku štruktúry B (1,05 g) v dichlórmetáne (10 ml) a zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti. Lúhy supernatantu sa zlejú a zostávajúca guma sa trituruje éterom, pričom sa získa biela pevná látka, ktorá reaguje s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, potom sa extrahuje etylacetátom (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa sušia nad síranom horečnatým, filtrujú sa a odparia, pričom sa získa štruktúra 1-[2-metoxycarbonyl-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín (500 mg) vo forme bielej peny; ¹H NMR (250 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 2,45 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,62 (dxd, 2H), 7,93 (dxd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,53 (dxd, 2H) ppm; hmotnostná spektroskopia: m/z 326 (M+H)⁺.

Príklad 11

Miešajúca sa suspenzia 4-(4-pyridyl)benzoovej kyseliny (sodná soľ) (190 mg, 0,86 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) reaguje s oxalylchloridom (0,2 ml, 2,3 mmol) a dimetylformamidom (katalytické množstvo). Po 2 hodinách miešania sa pridá ďalší oxalylchlorid (0,2 ml, 2,3 mmol) a dimetylformamid (katalytické množstvo) a suspenzia sa mieša ďalšie 4 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a po sušení sa suspenduje v dichlórmetáne (20 ml) a reaguje s 2-(hydroxymetyl)-4-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazínom (300 mg, 0,78 mmol) a trietylaminom (0,36 ml, 2,5 mmol). Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa zmes zriedi dichlórmetánom (20 ml) a vodou (20 ml). Vznikne objemná zrazenina, ktorá sa odfiltruje, suší a rekrystalizuje z etylacetátu (10 ml), pričom sa získa 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-3-(hydroxymetyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín ako bezfarebná pevná látka (250 mg); ¹H NMR (300 MHz, perdeuterodimetylsulfoxid) δ = 3-4 ppm (široký, 9H), δ =

= 7,2 ppm (d, 2H), δ = 7,7 ppm (d, 2H), δ = 7,8 ppm (m, 4H), δ = 8,2 ppm (t, 2H), δ = 8,4 ppm (s, 1H), δ = 8,45 ppm (s, 1H), δ = 8,6 ppm (d, 2H); tiež sú prítomné signály spôsobené etylacetátom (1 mol ekv.); hmotnostná spektroskopia: (M+H)⁺ 566/568 (1 Br model); elementárna analýza: C 56,8; H 4,9; N 6,3 %; pre C₂₇H₂₄BrN₃SO₄ · C₄H₈O₂ vypočítané: C 56,9; H 4,9; N 6,4 %.

3-(Hydroxymetyl)-4-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

Monoacetát 3-(hydroxymetyl)piperazínu (1,1 g, 6,25 mmol) a trietylamin (2,2 ml, 2,5 ekv.) sa miešajú pri laboratórnej teplote v dichlórmetáne (50 ml) a suspenzia reaguje so 6-brómnaft-2-ylsulfonylchloridom (2,0 g, 6,5 mmol). Zmes sa mieša cez noc a potom sa zriedi ďalším dichlórmetánom (50 ml); roztok sa premyje potom vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a soľankou. Po sušení (PS papier) a odparení sa získa bezfarebná pena (1 g). Táto sa čistí chromatograficky (silikagél; dichlórmetán : metanol 19 : 1 objemovo), pričom sa získa 2-(hydroxymetyl)-4-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín ako bezfarebná pena (670 mg), ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia; ¹H NMR (300 MHz, deuterochloroform) δ = 2,3 ppm (t, 1H), δ = 2,5 ppm (dt, 1H), δ = 2,9 - 3,1 ppm (m, 3H), δ = 3,5 ppm (dd, 1H), δ = 3,6 ppm (m, 3H), δ = 7,6 - 8,0 ppm (m, 4H), δ = 8,1 ppm (s, 1H), δ = 8,3 ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 385/387 (1 Br model).

Príklad 12

Miešajúca sa suspenzia 4-(4-pyridyl)benzoovej kyseliny (133 mg, 0,67 mmol) v dimetylformamide (5 ml) postupne reaguje s hydrátom i-hydroxybenzotriazolu (108 mg, 0,8 mmol), hydrochloridom 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid (153 mg, 0,8 mmol) a 1-(5-chlórbenzo-furan-2-ylsulfonyl)piperazínom (201 mg, 0,67 mmol). Po miešaní cez noc sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu a zvyšok sa chromatograficky čistí (Merck Art 9385 silikagél, elúcia

dichlórmetánom obsahujúcim 2 % objemové metanolu), pričom sa získa 1-(5-chlórbenzofuran-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín vo forme bezfarebnej pevnej látky (40 mg). ¹H NMR (deuterochloroform) δ = 3,2 až 3,4 ppm (široký s, 4H), δ = 3,6 - 4,0 ppm (široký s, 4H), δ = 7,35 ppm (s, 1H), δ = 7,5 ppm (m, 6H), δ = 7,7 ppm (m, 3H), δ = 8,7 ppm (d, 2H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 482/484.

1-(5-Chlórbenzofuran-2-ylsulfonyl)piperazín sa pripraví nasledujúcim spôsobom

Miešajúci sa roztok piperazínu (1,15 g, 13,4 mmol) a trietylaminu (4,7 ml, 46,5 mmol) v dichlórmetáne (30 ml) sa ochladí na asi 5 °C a pridá sa roztok 5-chlórbenzofuran-2-sulfonylchloridu (1,69 g, 7,8 mmol) v dichlórmetáne (10 ml). Miešanie pokračuje 15 minút a reakčná zmes sa nechá počas miešania v priebehu 2 hodín zahriať na laboratórnu teplotu. K reakčnej zmesi sa pridá voda a organická vrstva sa oddelí; táto sa premyje dvakrát vodou, raz soľankou, potom sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparí sa, čím sa získa žltá guma. Táto sa chromatograficky čistí (Merck Art 9385 silikagél, elúcia dichlórmetánom obsahujúcim zvyšujúce sa množstvo metanolu, až do 10 % objemových), pričom sa získa žltá pevná látka; po tritracii dietyléterom sa získa 5-chlórbenzofuran-2-ylsulfonylpiperazín vo forme bezfarebnej pevnej látky (1,11 g), ktorý sa ďalej použije bez čistenia;

¹H NMR (deuterochloroform) δ = 2,8 - 3,0 ppm (t, 4H), δ = 3,2 - 3,4 ppm (t, 4H), δ = 7,3 ppm (s, 1H), δ = 7,45 ppm (dd, 2H), δ = 7,7 ppm (s, 1H); hmotnostná spektroskopia (M+H)⁺ 301/303.

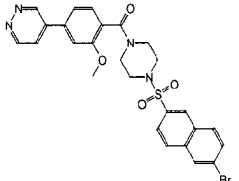
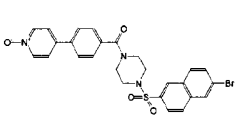
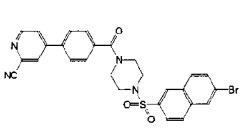
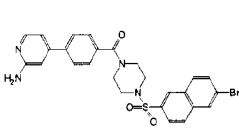
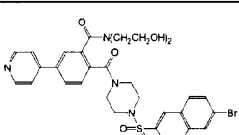
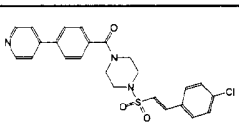
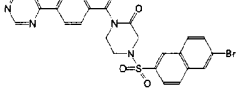
Potrebná východisková látka 5-chlórbenzofuran-2-ylsulfonylchlorid sa pripraví tak, ako je opísané v európskej patentovej prihláške 0 355 827 (Mochida, deriváty hydantoínu).

Príklad 13

Ďalšie príklady sú opísané v tabuľke 1

Tabuľka 1

Č.	Zlúčenina	Spôsob	MS: m/z	¹ H-NMR (MHz, rozpúšťadlo)
1		4-(2-metylpyrimidin-4-yl)benzoylchlorid ¹ + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín	551/553 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 2,66 (s,3H), 3,08 (šs,4H), 3,53 (šm,4H), 7,46 (d,2H), 7,84 (m,3H), 8,18 (m,4H), 8,40 (s,1H), 8,48 (s,1H), 8,76 (d,1H) ppm
2		kyselina 4-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-benzoová ² + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid	565/567 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 2,46 (s,3H), 2,61 (s,3H), 3,08 (šm,4H), 3,55 (šm,4H), 7,46 (d,2H), 7,80 (m,3H), 8,16 (m,4H), 8,41 (s,1H), 8,46 (s,1H), ppm
3		kyselina 4-(4-pyrimidinyl)benzoová + 1-(6-chlórnaft-2-ylsulfonyl)-piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid	493/495 (M + H) ⁺ 1Cl model	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 3,0-3,20 (m,4H), 3,4-3,8 (m,4H), 7,25 (d,2H), 7,7 (d,1H), 7,8 (d,1H), 8,05 (d,1H), 8,1-8,3 (m,5H), 8,5 (s,1H), 8,9 (d,1H), 9,25 (s,1H) ppm
4		4-(4-pyridyl)benzoylchlorid + 4-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-2-etoxykarbonylpiperazín	608/610 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 2,6-3,2 (t,3H), 2,3 až 2,56 (š,1H), 2,56 - 2,74 (š,1H), 3,60-3,82 (m,2H), 4,16-4,40 (m,3H), 4,40-4,56 (m,1H), 5,44-5,56 (š,1H), 7,38-7,56 (m,4H), 7,56-7,70 (d,2H), 7,70-7,82 (td,2H), 7,82-7,94 (m,2H), 8,14 (s,1H), 8,32 (s,1H), 8,64-8,72 (d,2H) ppm
5		kyselina 4-(3-fluór-4-pyridyl)-benzoová ³ + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid	554/556 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 3,15 (s,4H), 3,48 až 3,88 (šm,4H), 7,57 (d,2H), 7,68 - 7,80 (m,3H), 7,92 (t,2H), 8,25 (t,2H), 8,50 (s,1H), 8,58 (m,2H), 8,74 (s,1H) ppm

Č.	Zlúčenina	Spôsob	MS: m/z	¹ H-NMR (MHz, rozpúšťadlo)
6		kyselina 2-metoxi-4-(4-pyridazinyl)benzoová ⁴ + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid	567/569 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 2,94 (m,4H), 3,22 (m,2H), 3,63 (s,3H), 3,72 (s,2H), 7,26 (d,1H), 7,45 (d,1H), 7,47 (s,1H), 7,82 (t,2H), 8,02 (dxd,1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d,1H), 8,40 (s,1H), 8,48 (s,1H), 9,27 (d,1H), 9,64 (m,1H) ppm
7		kyselina 4-(1-oxo-4-pyridyl)benzoová ⁵ + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid + 1-hydroxybenzotriazol	552/554 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 3,15 (ss,4H), 3,75 (s,4H), 7,45 (m,4H), 7,58 (d,2H), 7,75 (t,2H), 7,85 (d,1H), 7,92 (d,1H), 8,12 (s,1H), 8,25 (d,2H), 8,30 (s,1H) ppm
8		kyselina 4-(2-kyano-4-pyridyl)benzoová ⁶ + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid	561/563 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 3,15 (ss,4H), 3,72 (s,4H), 7,46 (d,2H), 7,60-7,80 (m,5H), 7,86 (d,2H), 7,93 (d,1H), 8,13 (s,1H), 8,30 (s, 1H), 8,79 (s, 1H) ppm
9		kyselina 4-(2-amino-4-pyridyl)benzoová ⁷ + 1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)piperazín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 3,06 (ss,4H), 3,20 až 3,80 (s,4H+H ₂ O), 7,15 (s,1H), 7,18 (s,1H), 7,49 (d,2H), 7,76 (d,2H), 7,81 (t,2H), 7,90-8,04 (m,3H), 8,18 (t,2H), 8,40 (s,1H), 8,47 (s,1H) ppm
10		1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[2-karboxy-4-(4-pyridyl)benzoyl]piperazín ⁸ + dietanolamín: reakcia, pri ktorej sa použije 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid + 1-hydroxybenzotriazol	667/669 (M + H) ⁺ 1Br model	(300 MHz, DMSO-d ₆ pri 100 °C) δ = 3,18 (t,4H), 3,31 (t,4H), 3,47 (m,8H), 7,38 (d,1H), 7,63 (dd,2H), 7,74 (m,2H), 7,79 (m,1H), 7,82 (dd,1H), 8,08 (d,1H), 8,13 (d,1H), 8,31 (d,1H), 8,42 (d,1H), 8,63 (m,2H) ppm
11		kyselina 4-(4-pyridyl)benzoová + 1-[(E)-4-chlorostyrylsulfonyl]piperazín ⁹ : reakcia, pri ktorej sa použije 1,3-dicyklohexylkarbodiimid + 1-hydroxybenzotriazol	468/470 (M + H) ⁺ 1Cl model	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ = 3,20 (m,4H), 3,65 (ss,4H), 7,33 (d,1H), 7,46 (d,1H), 7,49 (d,2H), 7,56 (d,2H), 7,72 (d,2H), 7,81 (d,2H), 7,86 (d,2H), 8,65 (d,2H) ppm
12		6-brómnaft-2-ylsulfonylchlorid + 2-oxo-1-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]piperazín ¹⁰	552 (M + H) ⁺	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 3,64 (dd,2H), 4,00 (m,4H), 7,45 (d,2H), 7,70-7,95 (m,4H), 7,97 až 8,05 (m,3H), 8,18 (s,1H), 8,42 (s,1H), 8,82 (d,1H), 9,30 (s,1H) ppm

¹ Pripravené podľa spôsobu opísaného v príklade 1 a 1(c) z 2-metyl-4-chlórpyrimidínu

² Pripravené podľa spôsobu opísaného v príklade 1(c) z 2,6-dimetyl-4-chlórpyrimidínu a následnou hydrolyzou esteru

³ Pripravené podľa spôsobu opísaného v príklade 1(c) z 3-fluór-4-jódpyridínu a následnou hydrolyzou

⁴ Pripravené podľa spôsobu opísaného v príklade 9(a) a (b) z metyl-4-amino-2-metoxibenzoátu

⁵ Pripravené z kyseliny 4-(4-pyridyl)benzoovej opísanej v príklade 3(c) pomocou esterifikácie, následnej oxidácie kyselinou 3-chlórperoxybenzoovou a potom hydrolyzou esteru

⁶ Pripravené paládiom katalyzovanou kondenzáciou 4-chlór-2-kyanopyridínu a kyseliny 4-karboxyfenylborónovej, pričom sa použije bis(tri-*o*-tolylfosfin)paládiumchlorid

⁷ Pripravené pomocou paládiom katalyzovanej kondenzácie 2-(*N*-*tert*-butoxykarbonylamino)-4-brómpyridínu a kyseliny 4-karboxyetylphenylborónovej, pričom sa použije [1,1'-bis(difenylofosfín)ferocén]diacetylpaládium

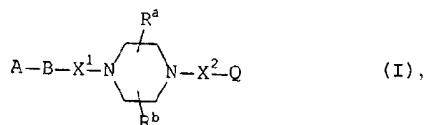
⁸ Pripravené z esteru opísaného v príklade 10 pomocou báze hydrolyzy

⁹ Opísané v WO 96/10022, príklad 57, strana 109, posledný odsek

¹⁰ Pripravené pomocou reakcie 4-(4-pyrimidinyl)benzoylchloridu s 1-*tert*-butoxykarbonyl-3-oxopiperazínom a následnou reakciou s kyselinou trifluóroctovou

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heterocyklický derivát všeobecného vzorca (I)



kde

A je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický aromatický kruh obsahujúci 1, 2 alebo 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, prípadne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, oxoskupina, karboxylová skupina, trifluórmetyllová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metyllová skupina alebo

etylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metoxy skupina alebo etoxy skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metylaminoskupina alebo etylaminoskupina, alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad dimethylaminoskupina alebo diethylaminoskupina; B je fenylénový kruh prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu; trifluórmetylová skupina; trifluórmetoxy skupina; kyanoskupina; nitroskupina; alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka a alkinyllová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; substituent $-(CH_2)_nY^1$, kde n je 0 až 4 a Y^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, aminoskupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, pyrrolidin-1-yllová skupina, piperidinoskupina, morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, 1-oxotiomorfolinoskupina, 1,1-dioxotiomorfolinoskupina, piperazin-1-yllová skupina, 4-alkylpiperazin-1-yllová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkyliotioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, benzamidoskupina, alkylsulfónamidoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a fenylsulfónamidoskupina; substituent $-(CH_2)_nY^2$, kde n je 0 až 4 a Y^2 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí karboxylová skupina; karbamoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, pyrrolidin-1-ylkarbonylová skupina, piperidinokarbonylová skupina, morfolinokarbonylová skupina, tiomorfolinokarbonylová skupina, 1-oxotiomorfolinokarbonylová skupina, 1,1-dioxotiomorfolinokarbonylová skupina, piperazin-1-ylkarbonylová skupina, 4-alkylpiperazin-1-ylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfónamidokarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylsulfónamidokarbonylová skupina a benzylsulfónamidokarbonylová skupina; substituent vzorca $-X^3-L^2-Y^2$, kde X^3 je skupina vzorca $CON(R^5)$, skupina $CON(L^2-Y^2)$, skupina $C(R^5)_2O$, skupina O, skupina $N(R^5)$ alebo skupina $N(L^2-Y^2)$, L^2 je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, Y^2 má akýkoľvek z významov už definovaných a R^5 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; a substituent vzorca $-X^3-L^3-Y^1$, kde X^3 je skupina vzorca $CON(R^5)$, skupina $CON(L^3-Y^1)$, skupina $C(R^5)_2O$, skupina O, skupina $N(R^5)$ alebo skupina $N(L^3-Y^1)$, L^3 je alkylénová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, Y^1 má akýkoľvek z významov definovaných bezprostredne a každá skupina R^5 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde akákoľvek heterocyklická skupina v substituent B nesie prípadne 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca v

alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, a kde akákoľvek fenyllová skupina v substituent B nesie prípadne 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinyllová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka a alkinylloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, hydroxylová skupina, oxoskupina, karboxylová skupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka; alebo jedna z nasledujúcich skupín

$-(CH_2)_n-R$, $-(CH_2)_n-NRR^1$, $-CO-R$, $-CO-NRR^1$, $-(CH_2)_n-CO-R$ a $-(CH_2)_n-CO-NRR^1$,

kde n je 0, 1 alebo 2, výhodne n je 1 alebo 2;

R a R^1 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinyllová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka alebo, pokiaľ je to možné, R a R^1 môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný prípadne substituovaný nasýtený alebo čiastočne nenasýtený, výhodne nasýtený, heterocyklický kruh, ktorý môže obsahovať okrem atómu dusíka, ku ktorému sú R a R^1 pripojené, 1 alebo 2 ďalšie heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry;

X^1 je SO_2 , CH_2 alebo CO ;

X^2 je SO_2 , CH_2 alebo CO ;

Q je fenyllová skupina, naftyllová skupina, fenylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylalkenyllová skupina obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka, fenylalkinyllová skupina obsahujúca v alkinyllovej časti 2 až 4 atómy uhlíka alebo heterocyklická skupina obsahujúca až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a skupina Q je prípadne substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetoxy skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, trifluórmetylsulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina, obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinyllová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylloxyskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkyliotioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca v

alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenyltioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfonylová skupina a heteroarylsulfonylová skupina, a kde uvedený heteroarylový substituent alebo heteroarylová skupina v substituentoch obsahujúcom heteroarylovú skupinu je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenyltioskupina, fenylsulfonylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxykupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, benzylová skupina alebo benzoylová skupina prípadne nesie 1, 2 alebo 3 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkanoylamino skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka;

a jeho farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde A je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina alebo pyridazinylová skupina.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 2, kde A je 4-pyrimidinylová skupina alebo 4-pyridylová skupina.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde B je para-fenylénová skupina.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^a a R^b sú atóm vodíka.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde X¹ je skupina CO.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde X² je skupina SO₂.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde

A je pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina alebo pyridazinylová skupina;

B je para-fenylénová skupina;

X¹ je SO₂;

Q je styrylová skupina alebo naftylová skupina prípadne substitúovaná atómom fluóru, atómom chlóru alebo atómom brómu, alebo je fenylová skupina prípadne substitúovaná fluór-fenylovou skupinou, chlór-fenylovou skupinou alebo bróm-fenylovou skupinou;

a jej farmaceuticky prijateľné soli.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyrimidinyl)benzoyl]-piperazín

1-(6-brómnaft-2-ylsulfonyl)-4-[4-(4-pyridazinyl)benzoyl]-piperazín;

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

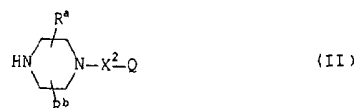
10. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na použitie pri liečení.

11. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 a farmaceuticky prijateľné riedidlo alebo nosič.

12. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na prípravu liečiva na použitie pri inhibícii faktora Xa.

13. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa:

(a) na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde X¹ je skupina CO, reakciu, obvykle v prítomnosti vhodnej zásady, amínu všeobecného vzorca (II)



s kyselinou všeobecného vzorca (III)



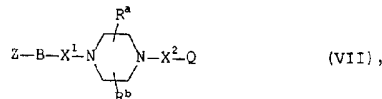
alebo jej reaktívnym derivátom;

(b) na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde X¹ je skupina CH₂, redukčnú amináciu ketozlúčeniny všeobecného vzorca (VI):



s aminom všeobecného vzorca (II), ktorý je už definovaný;

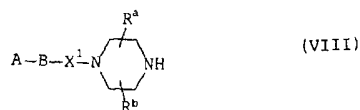
(c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (VII):



kde Z je nahraditeľná skupina, s aktivovaným derivátom kruhu A;

(d) vznik kruhu A na zlúčenine vzorca (VII), kde Z je funkčná skupina schopná cyklizácie;

(e) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII):



so zlúčeninou vzorca (IX):



kde Z je nahraditeľná skupina;

(f) na prípravu zlúčenín, kde X¹ je skupina SO₂, reakciu zlúčeniny vzorca (II), ako je skôr definované, so zlúčeninou vzorca (X):



kde Z je nahraditeľná skupina;

(g) na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I) kondenzáciou atómu dusíka piperazínového kruhu na Q a teda prípravu skupiny >N-X²-Q, je možné použiť spôsob, ktorý je analogický spôsobu opísanému vo variante (a), (c) a (g) na prípravu skupiny B-X¹-N<,

(h) na prípravu zlúčenín vzorca (I), kde X¹ je skupina vzorca SO₂, kde B nesie alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, 1-oxotiomorfolinoskupinu alebo 1,1-dioxotiomorfolinoskupinu, kde X² je skupina vzorca SO₂,

kde Q nesie alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, fenylylsulfonylovú skupinu, fenylylsulfonylovú skupinu, heteroarylsulfonylovú skupinu alebo heteroarylsulfonylovú skupinu, oxidáciu zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá ako X^1 obsahuje tioskupinu.

14. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde

A je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický aromatický kruh obsahujúci 1, 2 alebo 3 atómy dusíka v kruhu, prípadne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka; B je fenylenový kruh prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu; trifluórmetylová skupina; trifluórmetyloxykupina; kyanoskupina; nitroskupina; alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka a alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; substituent $-(CH_2)_nY^1$, kde n je 0 až 4 a Y^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, aminoskupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, 1 až 4 atómy uhlíka, pyrrolidin-1-yllová skupina, piperidinoskupina, morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, 1-oxotiomorfolinoskupina, 1,1-dioxotiomorfolinoskupina, piperazin-1-yllová skupina, 4-alkylpiperazin-1-yllová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, benzamidokupina, alkylsulfónamidokupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a fenylylsulfónamidokupina; substituent $-(CH_2)_nY^2$, kde n je 0 až 4 a Y^2 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí karboxylová skupina; karbamoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, pyrrolidin-1-ylkarbamoylová skupina, piperidinokarbonylová skupina, morfolinokarbonylová skupina, tiomorfolinokarbonylová skupina, 1-oxotiomorfolinokarbonylová skupina, 1,1-dioxotiomorfolinokarbonylová skupina, alkylsulfónamidokarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylylsulfónamidokarbonylová skupina a benzylsulfónamidokarbonylová skupina; substituent vzorca $-X^3-L^2-Y^2$, kde X^3 je skupina vzorca $CON(R^5)$, skupina $CON(L^2-Y^2)$, skupina $C(R^5)_2O$, skupina O, skupina $N(R^5)$ alebo skupina $N(L^2-Y^2)$, L^2 je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, Y^2 má akýkoľvek z významov už definovaných a R^5 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka; a substituent vzorca $-X^3-L^3-Y^1$, kde X^3 je skupina vzorca $CON(R^5)$, skupina $CON(L^3-Y^1)$, skupina $C(R^5)_2O$, skupina O, skupina $N(R^5)$ alebo skupina $N(L^3-Y^1)$, L^3 je alkylénová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, Y^1 má akýkoľvek z významov definovaných bezprostredne a každá skupina R^5 je nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a

lebo substituent vybraný zo skupiny, ktorú tvorí piperazin-1-ylkarbonylalkyl obsahujúci v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka alebo 4-alkylpiperazin-1-ylkarbonylalkyl obsahujúci v alkylových častiach 1 až 4 atómy uhlíka a kde akákoľvek heterocyklická skupina v substituent B nesie prípadne 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, a kde akákoľvek fenylová skupina v substituent B nesie prípadne 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka a alkinyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka;

R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, karboxylová skupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka; alebo jedna z nasledujúcich skupín

$-(CH_2)_n-R$, kde n je 0 a R je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka,

$-(CH_2)_n-CO-NRR^1$, kde n je 0, 1 alebo 2 a R a R^1 sú atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo R a R^1 spolu tvoria 1-pyrrolidinylovú, 1-piperidínovú, 1-piperazinylovú alebo 4-morfolínovú skupinu;

X^1 je SO_2 , CH_2 alebo CO ;

X^2 je SO_2 , CH_2 alebo CO ;

Q je fenylová skupina, naftylová skupina, fenylylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylylalkenylová skupina obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka, fenylylalkinylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 2 až 4 atómy uhlíka alebo heterocyklická skupina obsahujúca až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a skupina Q je prípadne substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, trifluórmetyloxykupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, trifluórmetylsulfonylová skupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina, obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkenyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkinyloxykupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1

až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenyltioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylová skupina, benzoylová skupina, heteroaryloxylová skupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfinylová skupina a heteroarylsulfonylová skupina, a kde uvedený heteroarylový substituent alebo heteroarylová skupina v substituentoch obsahujúcich heteroarylovú skupinu je päťčlenný alebo šesťčlenný monocyklický heteroarylový kruh obsahujúci až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a kde uvedená fenylová skupina, heteroarylová skupina, fenoxyskupina, fenyltioskupina, fenylsulfinylová skupina, fenylsulfonylová skupina, heteroaryloxyskupina, heteroaryltioskupina, heteroarylsulfinylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, benzylová skupina alebo benzoylová skupina prípadne nesie 1, 2 alebo 3 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-dialkylkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkanoylaminoskupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

Koniec dokumentu
