

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 64258 B1  
7(51) C 07 D 239/26

A 61 K 31/505

C 07 D 213/56

A 61 K 31/44

C 07 D 213/61,

213/84, 213/89,

213/73, 403/10

(21) Регистров № 103430  
(22) Заявено на 25.05.1999  
(24) Начало на действие  
на патента от: 04.11.1997

Приоритетни данни

(31) 9623283 (32) 08.11.96 (33) GB  
9715893 29.07.97 GB

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 7 на 31.07.2000  
(45) Отпечатано на 30.07.2004  
(46) Публикувано в бюлетин № 7  
на 30.07.2004  
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):  
ASTRAZENECA UK LIMITED  
LONDON, 15 STANHOPE GATE (GB)

(72) Изобретател(и):  
John Preston  
Andrew Stocker  
Paul Turner  
Michael James Smithers  
John Wall Rayner  
Macclesfield, Cheshire (GB)

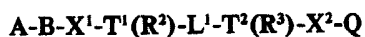
(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/GB1997/003033, 04.11.97

(87) № и дата на PCT публикация:  
WO1998/021188, 22.05.1998

(54) ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ ПРОИЗВОДНИ, КОИТО ИНХИБИРАТ ФАКТОР  $X_A$

(57) Изобретението се отнася до хетероциклени производни с формула



или до техни фармацевтично приемливи соли, които притежават антитромботични или антикоагулантни свойства, дължащи се на инхибиране на Фактор  $X_A$ , и са приложими в хуманната и ветеринарната медицина. Изобретението се отнася и до метод за получаване на хетероциклени производни и съдържащи ги фармацевтични състави и използването им за производство на медикаменти с антитромботичен и антикоагулантен ефект.

10 претенции

BG 64258 B1

# (54) ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ ПРОИЗВОДНИ, КОИТО ИНХИБИРАТ ФАКТОР $X_1$

## Област на техниката

Изобретението се отнася до хетероциклени производни или техни фармацевтично приемливи соли, които притежават анти-тромботични или антикоагулантни свойства и са полезни при методи за лечение на хора или животни. Изобретението се отнася също и до метод за получаване на хетероциклени производни на съдържащи ги фармацевтични състави и използването им за производство на медикаменти, които се използват за предизвикване на антитромботичен или антикоагулантен ефект.

Предполага се, че антитромботичният и антикоагулантен ефект на съединенията на изобретението се дължи на силния инхибиторен ефект към активираната от протеазата коагулация, известно като фактор  $X_1$ . Фактор  $X_1$  е една от каскадата протеази, включени в сложния процес на кръвосъсирване. Протеазата, известна като тромбин, е крайната протеаза в каскадата, а фактор  $X_1$  е предшестващата протеаза, която разцепва протромбин до образуване на тромбин.

## Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че някои съединения притежават инхибиторни свойства към фактор  $X_1$  и областта е реферирана от R.B.Wallis, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1173-1179. Така например е известно, че два протеина, единият познат като антистатин, а другият като пълтен антикоагулантен протеин (TAP), са специфични инхибитори на фактор  $X_1$  и притежават антитромботични свойства в различни животински модели на тромботичната болест.

Известно е също, че някои непептидни съединения притежават инхибиторни свойства към фактор  $X_1$ . Всички нискомолекулни инхибитори, споменати в ревюто на R. B.Wallis, притежават силна основна група като амидинофенил или амидинонафтил.

## Техническа същност на изобретението

Установено е, че някои хетероциклени производни притежават инхибиторна активност към фактор  $X_1$ . Много от съединенията на настоящото съединение притежават и преимущество да са селективни инхибитори на фактор  $X_1$ , т.е. ензимът фактор  $X_1$  се

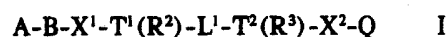
инхибира силно при концентрирания на изпитвано съединение, при която не се инхибира или се инхибира в по-малка степен ензимът тромбин, който също е член на каскадата антикоагулантни ензими.

В WO9610022 се описват някои хетероциклени пиперазинови съединения като инхибитори на фактор  $X_1$ . В WO9728129, публикуван след приоритетната дата на заявката, също се описват някои хетероциклени пиперазинови съединения като инхибитори на фактор  $X_1$ . В WO9730971, публикуван след приоритетната дата на заявката се разкриват бензамидинов тип съединения като инхибитори на фактор  $X_1$ .

Съединенията от настоящото изобретение притежават активност при лечение или профилактика на редица медицински смущения, за които се предписва антикоагулантна терапия, например при лечение или предотвратяване на тромботични състояния като коронарна артерия и мозъчносъдово заболяване. Други примери за такива медицински смущения включват различни сърдечно-съдови или цереброваскуларни състояния като миокарден инфаркт, образуване на атеросклеротични плаки, венозна и артериална тромбоза, синдром на съсирване, съдово нараняване, включващо реоклузия или рестеноза след ангиопластика и хирургичен байпас на коронарната артерия, образуване на тромб след прилагане на операция на кръвоносен съд или обща хирургия, например поставяне на тазобедрена протеза, въвеждане на изкуствени сърдечни клапи или при рециркулация на кръвта, церебрален инфаркт, церебрална тромбоза, удар, церебрална емболия, белодробна емболия, исхемия и ангина (включително неустойчива ангина).

Съединенията на изобретението са полезни и като инхибитори на кръвосъсирване при ex-vivo ситуации, например съхранение на кръвни или други биологични проби, за които се предполага, че съдържат фактор  $X_1$ , и за които съсирването е вредно.

Съгласно едно изпълнение на настоящото изобретение, то предоставя съединение с формула (I)



където:

A евентуално е заместен 5- или 6-членен моноциклен ароматен пръстен, съдържащ 1, 2 или 3 азотни атома в пръстена;

B е евентуално заместен фениленов

пръстен;

$T^1$  е N; и  $T^2$  е N;

$X^1$  е CO;

$L^1$  е  $C_{1-4}$  алкилен или  $C_{1-3}$  алкилен-карбонил;

$R^2$  е водород или  $C_{1-4}$  алкил;

$R^3$  е водород или  $C_{1-4}$  алкил;

или  $R^2$  и  $R^3$  са свързани и образуват  $C_{1-4}$  алкилен или  $-CH_2CO-$  група; където пръстенът, образуван от  $T^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $T^2$  и  $L^1$ , е евентуално заместен; при условие, където и  $T^1$  и  $T^2$  са N,  $L^1$  не е метилен и  $R^2$  и  $R^3$  заедно не са метилен;

$X^2$  е  $SO_2$ ;

Q е фенил, нафтил, фенил  $C_{1-4}$  алкил, фенил  $C_{2-4}$  алкинил, фенил  $C_{2-4}$  алкинил или хетероциклено множество, съдържащо до 4 хетероатома, избрани от азот, кислород или сяра и Q е евентуално заместен; и техните фармацевтично приемливи соли.

В изобретението терминът "алкил" включва алкилови групи с прави и разклонени вериги, но посочени индивидуални алкилови групи като "пропил" включват само такива с права верига. Аналогична уговорка се прилага и по отношение на други общи термини.

Трябва да е ясно, че някои хетероциклени производни от настоящото изобретение могат да съществуват както в солватирани, така и в несолватирани форми, например, хидратирани форми. Необходимо е да се поясни, че изобретението включва всички такива солватирани форми, които притежават инхибиторна активност към фактор  $X_a$ .

По-нататък трябва да се отбележи, че някои съединения с дефинираната по-горе формула могат да съществуват в оптично активни или рацемични форми при наличие на един или повече асиметричен въглероден атом. Изобретението включва всяка такава оптично активна или рацемична форма, която притежава инхибиторна активност към Фактор  $X_a$ .

По-нататък трябва да се отбележи, че някои съединения с дефинираната по-горе формула могат да съществуват в оптично активни или рацемични форми при наличие на един или повече асиметрични въглеродни атоми. Изобретението включва всяка такава оптично активна или рацемична форма, която притежава инхибиторна активност към Фактор  $X_a$ . Синтезата на оптично активни форми може да се извърши по добре познатите стандартни методи в органичната химия,

например чрез синтеза на оптично активни изходни продукти или чрез разделяне на рацемична форма.

A е евентуално заместен 5- или 6-членен моноциклен ароматен пръстен, съдържащ 1,2 или 3 азотни атома в пръстена. Предпочита се A да е пиридилов, пиримидинилов или пиридазинилов пръстен, например 4-пиридил-, 2-пиридил-, 4-пиридазинил, 5-пиримидинил, 4-пиримидинил или 3-пиридил. От изброените предпочитани са 4-пиримидинил, 4-пиридазинил и 4-пиридил, а най-предпочитани са 4-пиримидинил и 4-пиридил.

В един аспект A е незаместен. В друг аспект A е заместен с един, два или три атома или групи, избрани от хало (например, флуоро, хлоро или бром), оксо, карбокси, трифлуорометил, циано, амини, хидрокси, нитро,  $C_{1-4}$  алкил (например, метил или етил),  $C_{1-4}$  алкокси (например, метокси или етокс),  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил,  $C_{1-4}$  алкиламино (например, метиламино или етиламино) или ди- $C_{1-4}$  алкиламино (например, диметиламино или диетиламино). В A са възможни заместители, където е възможно при хетероатома на пръстена, например, N-оксиди. Предпочитани заместители са  $C_{1-4}$  алкил и халоген. Предпочитани заместители са  $C_{1-4}$  алкил и хало. Предпочита се A да не е заместен.

В евентуално заместен фенилов пръстен, където A и  $X^1$  могат да са в m- или p-позиция. Предпочитат се A и  $X^1$  да са в p-положение, т.е. B е p-фенилова група.

В един аспект B е незаместен. В друг аспект B е заместен с един или два заместителя, избрани от: хало, трифлуорометил, трифлуоро-метокси, циано, нитро,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил и  $C_{2-4}$  алкинил, заместител  $-(CH_2)_n Y^1$ , където n е 0-4 и  $Y^1$  е избран от хидрокси, амино, карбокси,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{2-4}$  алкенилокси,  $C_{2-4}$  алкинилокси,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $C_{1-4}$  алкил амино, пиролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, 1-оксотииоморфолиро, 1,1-диоксотииоморфолино, 4- $C_{1-4}$  алкилпиперизин-1-ил,  $C_{1-4}$  алкилтио,  $C_{1-4}$  алкилсулфинил,  $C_{1-4}$  алкилсулфонил,  $C_{2-4}$  алканоиламино, бензамидо,  $C_{1-4}$  алкилсулфонамидо и фенилсулфонамидо, заместител  $-(CH_2)_n Y^2$ , където n е 0-4 и  $Y^2$  е избран от карбокси, карбамоил,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил, N- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил, N,N-ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил, пиролидин-1-илкарбонил, пиперидинокарбонил, морфолинкарбонил, тиоморфолинкарбонил, 1-оксотииоморфолино карбонил, 1,1-диоксотииоморфолинкарбонил, пиперазин-1-илкарбонил, 4- $C_{1-4}$  алкилпиперазин-1-илкарбонил,  $C_{1-4}$  алкилсулфон-

амидокарбонил, фенилсулфонамидокарбонил и бензилсулфонамидокарбонил, заместител с формула  $-X^3-L^2-Y^2$ , където  $X^3$  е група с формула  $CON(R^5)$ ,  $CON(L^2-Y^2)$ ,  $C(R^5)_2O$ ,  $O$ ,  $N(R^5)$  или  $N(L^2-Y^2)$ ,  $L^2$  е  $C_{1-4}$  алкилен,  $Y^2$  има всяко дефинирано по-горе значение и всеки  $R^5$  независимо е водород или  $C_{1-4}$  алкил, заместител с формула  $-X^3-L^3-Y^1$ , където  $X^3$  е група с формула  $CON(R^5)$ ,  $CON(L^3-Y^1)$ ,  $C(R^5)_2O$ ,  $O$ ,  $N(R^5)$  или  $N(L^3-Y^1)$ ,  $L^3$  е  $C_{2-4}$  алкилен,  $Y^1$  има всяко дефинирано по-горе значение и всеки  $R^5$  е независимо водород или  $C_{1-4}$  алкил, където всяка хетероциклена група в заместител на В евентуално има 1 или 2 заместители, избрани от карбокси, карбамоил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил,  $N-C_{1-4}$  алкилкарбамоил,  $N,N$ -ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил, където всяка фенилова група в заместители на В евентуално има 1 или 2 заместители, избрани от хало, трифлуоро-метил, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{2-4}$  алкенилокси и  $C_{2-4}$  алкинилокси. Предпочита се В да е заместен с карбокси,  $C_{1-4}$  алкокси или  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил.

Предпочита се В да е незаместен.

В конкретно изпълнение  $T^1$  е  $N$  и  $X^1$  е  $CO$ .

$T^1$  е директно свързан с групите  $X^1$  и  $L^1$ , а  $T^2$  е директно свързан с групите  $L^1$  и  $X^2$ .

$L^1$  е  $C_{1-4}$  алкенил, например метилен, етилен или пропилен (за предпочитане етилен) или е  $C_{1-3}$  алкиленкарбонил, например, метиленкарбонил ( $-CH_2CO-$ ).

$R^2$  е водород или  $C_{1-4}$  алкил, например метил или етил.  $R^3$  е водород или  $C_{1-4}$  алкил, например метил или етил.

В предпочитан аспект  $R^2$  и  $R^3$  са свързани и образуват  $C_{1-4}$  алкиленова група, например, метиленова, етиленова или пропиленова група (за предпочитане етиленова), или метиленкарбонил ( $-CH_2CO-$ ) група.

В предпочитан аспект  $R^2$  и  $R^3$  са свързани и образуват заедно с  $T^1$ ,  $T^2$  и  $L^1$  хетероциклен пръстен, където и  $T^1$  и  $T^2$  са  $N$ . Пример за такъв хетероциклен пръстен е пиперазин. Предпочитан хетероциклен пръстен, образуван от  $R$  и  $R^1$ , е пиперазин.

В един аспект хетероцикленият пръстен, образуван от  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $L^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , е незаместен. В друг аспект този пръстен е заместен с един или два заместители, избрани от хидрокси, оксо, карбокси и  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил; или един от следните:

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

$NRR^1$ ,  $-(CH_2)_n-CO-R$  и  $-(CH_2)_n-CO-NNR^1$ ;

където  $n$  е 0, 1 или 2, предпочита се  $n$  да е 1 или 2;

$R$  и  $R^1$  са независимо избрани от водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил, хидрокси  $C_{1-4}$  алкил, карбокси  $C_{1-4}$  алкил и  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил  $C_{1-4}$  алкил или където е възможно  $R$  или  $R^1$  могат заедно да образуват 5- или 6-членен евентуално заместен, наситен или частично ненаситен (предпочита се наситен) хетероциклен пръстен, който може да включва допълнително към азота, с които са свързани  $R$  или  $R^1$ , 1 или 2 допълнителни хетероатоми, избрани от азот, кислород или сяра.

В конкретен аспект хетероцикленият пръстен, образуван от  $R$  и  $R^1$ , се предпочита да бъде избран от 1-пирролидинил, 1-имидазолинил, 1-пиперидино, 1-пиперазинил, 4-морфолино и 4-тиоморфолино. В конкретен аспект хетероцикленият пръстен, образуван от  $R$  и  $R^1$ , може да е незаместен. В алтернативен аспект пръстенът, образуван от  $R$  и  $R^1$ , е заместен с 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси и карбокси. Предпочита се хетероцикленият пръстен, образуван от  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $L^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , да е незаместен.

В конкретно изпълнение  $X^2$  е  $SO_2$ .

В един аспект  $Q$  е незаместен. В друг аспект

$Q$  е заместен с един, два или три заместители, избрани от групата хало, трифлуорометил, трифлуорометокси, циано, хидрокси, amino, нитро, трифлуорометил-сулфонил, карбокси, карбамоил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{2-4}$  алкенилокси,  $C_{2-4}$  алкинилокси,  $C_{1-4}$  алкилтио,  $C_{1-4}$  алкилсулфинил,  $C_{1-4}$  алкилсулфонил,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $C_{1-4}$  алкиламино,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил,  $N-C_{1-4}$  алкилкарбамоил,  $N,N$ -ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил,  $C_{2-4}$  алканаоил,  $C_{2-4}$  алканаоиламино, хидрокси  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси  $C_{1-4}$  алкил, карбокси  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил  $C_{1-4}$  алкил карбамоил  $C_{1-4}$  алкил,  $N-C_{1-4}$  алкилкарбамоил  $C_{1-4}$  алкил,  $N,N$ -ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил  $C_{1-4}$  алкил, фенил, хетероарил, фенокси, фенилтио, фенилсулфинил, фенилсулфонил, бензил, бензоил, хетероарилокси, хетероарилтио, хетероарилсулфинил и хетероарилсулфонил и където този хетероарил заместител или хетероарилната група в хетероарил-съдържащия заместител е 5-членен или 6-членен моноциклен хетероарил пръстен, съдържащ до 3 хетероатома, избрани от азот, кислород и сяра, и

където този фенил, хетероарил, фенокси, фенилтио, фенилсулфинил, фенилсулфонил, хетероарилокси, хетероарлтио, хетероарилсулфинил, хетероарилсулфонил, бензил или бензоилов заместител, евентуално има 1,2 или 3 заместители, избрани от хало, трифлуорометил, циано, хидрокси, amino, нитро, карбокси, карбамоил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $C_{1-4}$  алкиламино,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил, N- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил, N,N-ди  $C_{1-4}$  алкилкарбамоил и  $C_{2-4}$  алканоиламино.

Подходящо значение за Q, където нафтил е например 1-нафтил или 2-нафтил; където фенил $C_{1-4}$  алкил е например бензил, фенетил и 3-фенилпропил, където фенил $C_{2-4}$  алкенил е например стирил, цинамил или 3-фенилпроп-2-енил, където фенил- $C_{2-4}$  алкинил е например, 2-фенилетинил, 3-фенилпроп-2-инил и 3-фенилпроп-1-инил. Предпочита се Q да е нафтил, по-конкретно 2-нафтил.

Подходящо значение за Q, когато е хетероциклено множество, съдържащо до 4 хетероатома, избрани от азот, кислород и сяра, е например, 5-или 6-членно хетероциклено множество, което може да е един пръстен или пръстен, кондензиран с един или два бензо пръстена, като фурил, бензофуранил, тетра-хидрофурил, хроманил, тиенил, бензотиенил, пиридил, пиперидино, хинолил, 1,2,3,4-тетрахидрохинолинил, изохинолил, 1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил, пиразинил, пиперазинил, пиримидинил, пиридазинил, хиноксалинил, хиназолинил, циолинил, пиролил, пиролидинил, индолил, индолинил, имидазолил, бензимидазолил, пиразолил, индазолил, оксазолил, бензоксазолил, изоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, 1 изотиазолил, морфолино, 4Н-1,4-бензоксазинил, 4Н-1,4-бензотиазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, оксадиазолил, фуразинил, тиадиазолил, тетразолил, дибензофуранил и дибензотиенил, които могат да бъдат свързани към която и да е позиция, включително с  $X^2$  групата  $SO_2$  чрез всеки наличен азотен атом, и може да има три заместители, както е дефинирано по-горе, включително заместител при всеки азотен атом.

Подходящ хетероарилен заместител при Q или хетероарилна група в хетероарил-съдържащ заместител при Q включват 5-или 6-членен моноциклен хетероарилен пръстен, съдържащ до 3 хетероатома, избрани от кис-

лород, азот и сяра, например, фурил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-тиазазолил, оксадиазолил, фуразанил и тиадиазолил, които могат да бъдат свързани към която и да е позиция включително, с  $X^2$  групата  $SO_2$ , чрез който и да е азотен атом и може да има до 3 заместители, както е дефинирано по-горе, включително заместител, при който и да е азотен атом.

Подходящи значения за евентуалните заместители за В и Q са:

за  $C_{1-4}$  алкил: метил, етил и пропил;

за  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил:

метоксикарбонил, етоксикарбонил, пропоксикарбонил и третбутоксикарбонил;

за N- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил: N

метилкарбамоил, N-етилкарбамоил и N-пропилкарбамоил;

за N,N-ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил: N, N

ди-метилкарбамоил, N-етил-N-метилкарбамоил и N,N-диетилкарбамоил;

за хидрокси $C_{1-4}$  алкил: хидроксиметил,

1-хидроксиетил, 2-хидроксиетил и 3-хидроксипропил;

за  $C_{1-4}$  алкокси $C_{1-4}$  алкил: метоксиметил,

етоксиметил, 1-метоксиметил, 2-метоксиетил, 2-етоксиетил и 3-метоксипропил;

за карбокси $C_{1-4}$  алкил: карбоксиметил,

1-карбоксиетил, 2-карбоксиетил и 3-карбоксипропил;

за  $C_{1-4}$  алкоксикарбонил $C_{1-4}$  алкил: ме-

токсикарбонилметил, етоксикарбонилметил, третбутоксикарбонилметил, 1-метоксикар-

бонилетил, 1-етоксикарбонилетил, 2-метоксикарбонилетил, 2-етоксикарбонилетил, 3-ме-

токсикарбонилпропил и 3-етоксикарбонилпропил; за карбамоил  $C_{1-4}$  алкилкарбамоил-

метил, 1-карбамоилетил, 2-карбамоилетил и 3-карбамоилпропил;

за N- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил  $C_{1-4}$  алкил:

N-метилкарбамоил, N-етилкарбамоилметил, N-пропилкарбамоилметил, 1-(N-метил-

карбамоил)етил, 1-(N-етилкарбамоил)етил, 2-(N-метилкарбамоил)етил, 2-(N-етилкарба-

моил)етил и 3-(N-метилкарбамоил)пропил;

за N,N-ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил-

$C_{1-4}$  алкил:

N,диметилкарбамоилметил,

N-етил-N-метилкарбамоилметил, N,N-диетилкарбамоилметил,

1-(N,N-диметилкарбамоил)етил,  
 1-(N,N-диетилкарбамоил)етил,  
 2-(N,N-диметилкарбамоил)етил,  
 2-(N,N-диетилкарбамоил)етил и  
 3-(N,N-диметилкарбамоил)пропил;  
 за хало: флуоро, хлоро, бромо;  
 за C<sub>1-4</sub> алкокси: метокси, етокси;  
 за C<sub>1-4</sub> алкиламино: метиламино, етиламино;  
 за ди-C<sub>1-4</sub> алкиламино диметиламино,  
 диетиламино;

за C<sub>1-4</sub> алкенил: винил и алил;  
 за C<sub>2-4</sub> алкинил: етинил и проп-2-инил;  
 за C<sub>2-4</sub> алкенилокси: винилокси и алилокси;  
 за C<sub>2-4</sub> алкинилокси: етинилокси и проп-  
 2-инилокси;

за C<sub>1-4</sub> алкилтио: метилтио, етилито и  
 пропилиито;

за C<sub>1-4</sub> алкилсулфинил: метилсулфинил,  
 етилсулфинил и пропилисулфинил;

за C<sub>1-4</sub> алкилсулфонил: метилсулфонил,  
 етилсулфонил и пропилисулфонил;

за C<sub>2-4</sub> алканоиламино: ацетамид, про-  
 пионамидо и бутираамидо;

Предпочитан клас съединения на настоя-  
 щото изобретение е този, където:

A е пиридил, пиримидинил или пирида-  
 зинил;

B е p-фенилен;

X<sup>1</sup> е CO;

и T<sup>1</sup> и T<sup>2</sup> са N;

L<sup>1</sup> е етилен или пропилен;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> са свързани и образуват етиленова  
 или пропиленова, или метиленкарбонилна група;  
 където хетероцикленият пръстен, образу-  
 ван от T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, L<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, е незаместен или  
 заместен;

X<sup>2</sup> е SO<sub>2</sub>;

Q е стирил, евентуално заместен (предпо-  
 чита се 4-заместен), нафтил, евентуално замес-  
 тен (предпочита се 6-заместен) или е фенил,  
 евентуално заместен (предпочита се 4-заместен)  
 с флуоро, хлоро или бромо; и техни фармацев-  
 тично приемливи соли.

Конкретните съединения на изобретението  
 включват:

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-  
 пиридил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(2-  
 пиридил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-  
 пиримидинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-

пиридинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-3-  
 метоксикарбонил-4-[4-(4-пиримидинил) бен-  
 зоил]пиперазин;

5 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(2-  
 метилпиримидин-4-ил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-  
 (2,6-диметилпиримидин-4-ил) (бензоил) пипе-  
 разин;

10 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-  
 пиримидинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(3-  
 флуоро-4-пиридил)бензоил]пиперазин;

15 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-3-  
 хидроксиметил-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пипе-  
 разин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-3-  
 етоксикарбонил-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пипе-  
 разин;

20 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[2-  
 метоксикарбонил-4-[4-(4-пиридил)бензоил] пи-  
 перазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-  
 пиридазинил)бензоил]пиперазин;

25 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-  
 (2-метил-4-пиридил)бензоил]пиперазини;

1-(4-хлоро-Е-стирилсулфонил)-4-[4-(4-  
 пиридил)бензоил]пиперазин;

30 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(3-  
 пиридазинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-3-оксо)-  
 4-[4-(4-пиридазинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(2-  
 циано-4-пиридил)бензоил]пиперазин;

35 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[2-  
 метокси-4-(4-пиридазинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-  
 (1,2,3-тиадиазол-4-ил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-  
 пиридил)бензоил]хомопиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-  
 (3,5-диамино-1,2,4-триазол-1-ил)бензоил] пи-  
 перазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-3-(4-  
 тиоморфолинокарбонил)-4-[4-(4-пирими-  
 динил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(3-  
 фуранил)бензоил]пиперазин; и

1-(6-метоксинафт-2-илсулфонил)-4-[4-  
 (4-пиридил)бензоил]пиперазин;

Конкретни предпочитани съединения на  
 изобретението са:

1-(6-хлоронафтил-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин; и

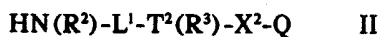
1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридазинил)бензоил]пиперазин, както и техните фармацевтично приемливи соли.

Хетероциклено производно с формула I или негова фармацевтично приемлива сол могат да се получат по който и да е познат метод, приложим за получаване на подобни съединения. Такива методи са предоставени като следваща характеристика на изобретението и са илюстрирани със следните представителни методи, при които, освен ако не е посочено друго A, B, X<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> X<sup>3</sup> и Q имат всяко дефинирано по-горе значение, където всяка функционална група, например, амино, алкиламно, карбокси или хидрокси е евентуално защитена със защитна група, която може да се отстрани, когато е необходимо.

Необходимите изходни продукти могат да се получат по стандартни са органичната химия методи.

Съгласно друг аспект настоящото изобретение предоставя метод за получаване на съединение с формула I или фармацевтично приемлива сол, който включва:

а) за получаване на съединенията с формула I, където T<sup>1</sup> е N и X<sup>1</sup> е CO, реакцията, обикновено в присъствие на подходяща основа, на амин с формула



и киселина с формула



или тяхно реактивоспособно производно.

Подходящо реактивоспособно производно на киселина с формула III е например ацилхалид, образуван при реакция на киселина с хлорид на неорганична киселина, например тионилхлорид; например смесен анхидрид, получен при реакция на киселина с хлороформат като изобутил хлороформат или активен амид като 1,1'-карбонилдиимидазол; активен естер, например, естер, образуван при реакция на киселина и фенол като пентафлуорофенол, естер като пентафлуорофенил трифлуороацетат или алкохол като N-хидроксibenзотриазол или N-хидроксисукцинимид; ацил азид, например азид, образуван при реакция на киселина и азид като дифенилфосфорил

азид; ацил цианид, например цианид, образуван при реакция на киселина и цианид като диетилфосфорил цианид, или продукт на реакцията на киселината на карбодиимид като N,N-дициклохексилкарбодиимид или N-(3-диметиламинопропил)-N'-етил-карбодиимид.

Реакцията обикновено се провежда в присъствие на подходяща основа, като например карбонат, алкоксид, хидроксид или хидрид на алкален или алкалоземен метал, например натриев карбонат, калиев карбонат, натриев етоксид, калиев бутоксид, натриев хидроксид, калиев хидроксид, натриев хидрид или калиев хидрид, или органометална основа като алкил-литий, например, n-бутил-литий или диалкиламино-литий, например, литиев диизо-пропиламид, или например органичен амин, например пиридин, 2,6-лутидин, колидин, 4-диметиламинопиридин, триетиламин, морфолин или диазабицикло [5.4.0] ундец-7-ен. Предпочита се реакцията да се провежда в подходящ инертен разтворител или разредител, например метиленхлорид, хлороформ, тетра-хлорметан, тетраhydroфуран, 1,2-диметокси-етан, N,N-диметилформаид, N,N-диметил-ацетамид, N-диметилпирилодин-2-он, диметил-сулфоксид или ацетон при температура в интервал например, от -78° до 150°, обикновено при стайна или близка до нея температура.

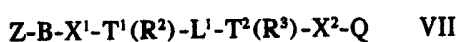
Подходяща защитна група за амино или алкиламино група е например, ацилна група, например алканоил като ацетил, алкокси-карбонил, например, метоксикарбонил, етоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил, арил-метоксикарбонилна група, например бензоилок-сикарбонил или ароилна група, например, бензоил. Условиата за отстраняване на защитните групи варират съобразно избора на защитна група. Така например ацилна група като алканоил или алкоксикарбонил или ароил може да се отстрани например чрез хидролиза с подходяща основа като хидроксид на алкален метал, например литиев или натриев хидроксид. Алтернативно ацилна група като трет-бутоксикарбонилна група може да се отстрани например чрез реакция с подходяща киселина като солна, сярна, фосфорна киселина или трифлуороцетна киселина, а арилметокси-карбонилна група, като бензилоксикарбонилна група, може да се отстрани например чрез хидрогениране в присъствие на катализатор като паладий върху въглен или с Люисова

киселина, например борен трис(трифлуороацетат). Подходяща алтерна-тивна защитна група за първична amino група е например фталоилова група, която може да се отстрани с алкиламин, например диметиламинопропил-амин, или с хидразин.

Подходяща защитна група за хидроксилна група например е ацилна група, например алканоилна група като ацетил; ароил, например бензоил; или арилметилова група, например бензил. Условиата за отстраняване на горните защитни групи варират с избора на защитна група. Така например ацилова група като алканоил или ароил може да се отстрани, например чрез хидролиза с подходяща основа като хидроксид на алкален метал, например, литиев или натриев хидроксид. Арилметилова група като бензоил може да се отстрани например чрез хидрогениране с катализатор като паладий върху въглен.

Подходяща защитна група за карбоксилна група, например е естерифицираща група, например метилова или етилова група, които могат да се отстранят, например, чрез хидролиза с основа като натриев хидроксид, или например, трет-бутилова група, която може да се отстрани например с киселина, например органична киселина като трифлуороцетна киселина, или, например, бензилова група, която може да се отстрани например чрез хидро-гениране с катализатор като паладий върху въглен.

b) реакция на съединение с формула VII:



където Z е замествана група като хало-, и активирано производно на пръстен A. Подходящи такива производни включват метал-съдържащи производни като цинкови или калаени и борни производни. Активирано производно на пръстен A реагира със съединение с формула (VII), протича крос свързване, където Z е трифлат или хало група като йодо, бромо или хлоро. Реакцията е подходящо да се катализира с преходни метали като паладий, например, тетракис(трифенилфосфин)паладий (0).

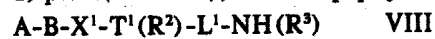
Алтернативно пръстен A е възможно да съдържа заместваната група Z и активиран пръстен B. Реакцията протича, както е описано по-горе.

Съединения с формула VII, които са неподходящи за този метод, съдържат хало

заместители при B, Q или L<sup>1</sup>.

c) чрез образуване на A пръстен в съединения с формула VII, където Z е функционална група, способна да се циклизира. Подходящи реагенти и условия са описани по-долу при получаването на съединения с формула III чрез циклизиране.

d) реакция на съединение с формула VIII:



и съединение с формула IX:



където Z е замествана група, например хлоро, при условия, подобни на описаните за метод (a) по-горе.

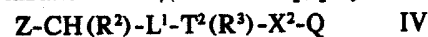
e) за получаване на съединения с формула I чрез свързване на T<sup>2</sup> към Q и получаване по този начин на -T<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-Q множество, може да се използват метод, аналогичен на описания за вариант (a) на метода за получаване на B-X<sup>1</sup>-T<sup>1</sup> множеството.

Съединения с формула II, където T<sup>2</sup> е N могат да се получат чрез реакция на съединения с формула XI



където P е защитна група, и съединение с формула IX, както е дефинирано по-горе, аналогично на описания по-горе вариант (d) на метода и следващо отстраняване на защитната група. Освен това съединения с формула II могат да се получат аналогично на описания по-горе метод (e).

Съединения с формула IV могат да се получат аналогично на описания метод за получаване на съединения с формула II



Съединения с формула III могат да се получат чрез свързване на съединение с формула XII, където Z е замествана група, за предпочитане хало



и активирано производно на пръстен A, както е описано например в метод (b) по-горе. Най-добре реакцията се катализира с паладиев катализатор, както е описано в пример 1 (c) и пример 3 (a) по-долу. Подходящи реагенти и условия са описани в Martin A.R., Acta Chem. Scand. 47, 221-230 (1993); Mitchell T.N. Synthesis 803 (1992) и Stille J.K., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25, 508-524 (1986).

Подходящи реакции на свързване без катализатор са описани от Shiao, M.-J. et al,



Synlett., 655 (1992).

Синтез на калаени интермедиати за реакции, катализирани от паладий, са описани в Hyland, M.D. et al, *Journal of Organometallic Chemistry*, 367, 259-265 (1989).

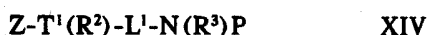
Алтернативни съединения с формула III могат да се получат чрез образуване на пръстен А в съединения с формула XII, където Z е функционална група, способна да се циклизира чрез реакция на циклизация. Подходящи реагенти и условия са описани от Bredereck H., *Chem. Ber.* 96, 1505, (1963); Fuchigami, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 3607 (1976); Huffman, K.R., *J. Org. Chem.* 28, 1812 (1963); Palusso, G., *Gaz. Chim. Ital.* 90, 1290 (1960) и Ainsworth, C.J., *Heterocycl. Chem.* 3, 470 (1966). Тези реакции са особено подходящи за образуване на 5-членен А пръстен. Методи, подходящи за синтеза на изходните вещества за тези реакции на циклизиране, са описани например в Zhang, M.Q. et al., *J. Heterocyclic. Chem.* 28, 673 (1991) и Kosugi, M. et al, *Bull. Chem. Soc. Jpn* 60, 767-768 (1987).

Съединения с формула VII, където T<sup>2</sup> е N, могат да се получат чрез реакция на съединение с формула XIII



и съединение с формула IX, както е дефинирано по-горе, аналогично на описания по-горе метод (d).

Съединения с формула XIII могат да се получат чрез реакция на съединение с формула XIV



където Z е замествана група или водород и P е защитна група, аналогично на описания по-горе метод (a) и следващо отстраняване на защитната група.

Съединения с формула VIII могат да се получат чрез реакция на съединение с формула XV



където Z е замествана група и водород и P е защитна група, аналогично на описания по-горе метод (a) и следващо отстраняване на защитната група.

Съединенията с формула IX, където X<sup>2</sup> е SO<sub>2</sub>, могат да се получат чрез окисление на съединение с формула (IX), където X<sup>2</sup> е S, аналогично на описания по-горе метод (e). Подходящи реагенти и условия са описани от Newman, M.S. et al., *Organic Synthesis*, vol. 51,

139. Метод за получаване на тии аналозите за Q са описани в Kharasch, N. et al, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 3240 (1951).

Когато е необходима фармацевтично приемлива сол на съединение с формула I, тя може да се получи, например, чрез реакция на съединението и подходяща киселина или основа по конвенционална процедура.

Когато е необходима оптично активна форма на съединение с формула I, тя може да се получи, например по горните процедури, като се използва оптично активен изходен продукт или чрез разделяне на рацемична форма на съединението по конвенционална процедура, например, образуване на диа-стереомерни соли, използване на хромато-графска техника, конверсия, като се използва метод с хирални специфични ензими или включване временно на допълнителна хирална група при разделянето.

Както вече беше посочено, съединенията с формула I са инхибитори на ензима Фактор X<sub>a</sub>. Ефектите на това инхибиране могат да се демонстрират, като се използва една или повече от стандартните процедури, изложени по-долу:

Определяне на инхибирането на Фактор X<sub>a</sub>

In vitro тест система, основаваща се на метода на Kettner et al, *J. Biol. Chem.* 265, 18289-18297 (1990), при която различни концентрации на изпитваното съединение се разтварят в буфер с pH 7.5, съдържащ 0.5% полиетиленгликол (PEG 6000) и се инкубира при 37°C с човешки Фактор X<sub>a</sub> (0.001 units/ml, 0.3 ml) за 15 min. Прибавя се хромогенен субстрат S-2765 (KabiVitrum AB, 20 μM) и сместа се инкубира при 37°C за 20 min, като се измерва абсорбцията при 405 nm. Определя се V<sub>max</sub> и се сравнява с контролна проба, несъдържаща изпитваното съединение. Силата на инхибиране се изразява като IC<sub>50</sub>.

b) Определяне на инхибирането на тромбин

Процедурата на метод a) се повтаря с изключение на това, че се използва човешки тромбин (0.005 units/ml) и хромогенен субстрат S-2238 (KabiVitrum AB, 7 M).

c) Определяне на антикоагулантна активност

In vitro тест, при който се взема венозна кръв от човек, плъх или заек и се прибавя директно към разтвор на натриев цитрат (3.2 g/100 ml, 9 части кръв на 1 част цитратен разтвор). Кръвната плазма се получава чрез

центрофугиране (1000 g, 15 min) и се съхранява при 2-4°C. Конвенционалните измервания на протромбиновото време (PT) се провеждат в присъствие на различни концентрации на изпитваното съединение и се определя концентрацията на изпитваното съединение за удвояване на времето на съсирване, която отгук нататък е обозначена като CT2. В PT теста пробата и кръвната плазма се инкубират при 37°C за 10 min. Прибавя се тъканен тромбопластин с калций (Sigma Limited, Poole, England) и се определя образуването на фибрин и времето за съсирване.

d) In vivo определяне на активността на интраваскуларно дисеминирано съсирване в плъхове

Гладували мъжки плъхове Alderly Park (300-450 g) поемат предварително орална доза (5 ml/kg) на изпитваното съединение или разтворител (5% DMSO/PEG200) по различно време преди анестезия с Intraval<sup>®</sup> (120 mg/kg i.p.). Лявата шийна вена и дясната сънна артерия се разкриват и канюлират. Взема се 1 ml кръвна проба от каротидната конюла в 3.2% три-натриев цитрат. 0.5 ml от кръвта се третира с EDTA и се използва за определяне на броя на тромбоцитните плочки, а останалата проба се центрофугира (5 min, 20 000 g) и получената плазма се замразява за следващия стадий на определяне на фибриноген или комплекса тромбин-антитромбин (TAT). Рекombинантен човешки тъканен фактор (Dade Innovin Cat.B4212-50), се разтваря съгласно спецификация на производителя и се влива през венозната канюла за 60 min. Веднага след спиране на инфузията се взема 2 ml кръвна проба и се определя броят на тромбоцитите, лекарственото съдържание и плазмената концентрация на фибриноген и TAT комплекса, както е посочено по-горе. Броят на тромбоцитите се определя с Coutler T540 кръвен анализатор. Съдържанието на плазмен фибриноген и TAT се определя с тест за съсирване (Sigma Cat.880-B) и TAT ELISA (Behring). Плазмената концентрация на съединението се определя, като се използва човешки Фактор X<sub>2</sub> и хромогенен субстрат S2765 (Kabi), екстраполира се от стандартната крива (Fragmin) и се изразява в анти-фактор X<sub>2</sub> единици. Данните се анализират, както следва: предизвиканото от фактора намаляване на броя на тромбоцитите в тъканта се нормализира спрямо

броя на тромбоцитите в предварителната доза и активността на препарата се изразява като процент инхибиране на предизвиканата от тъканния фактор тромбоцитопения при сравнение с животните, третирани с разтворител. Съединенията са активни, ако има статистически значително ( $p < 0.05$ ) инхибиране на TF-предизвиканата тромбоцитопения.

e) Ex vivo тест за антикоагулантна активност

Изпитваното съединение си прилага интравенозно или орално към група Alderly park Wistral плъхове. През различни интервали от време животните се анестезират, взема се кръв и се провежда PT тест за съсирване, както е описано по-горе.

f) In vivo определяне на антитромботичната активност

Предизвиква се образуване на тромби, като се използва аналогичен метод на описания от Vogel et al, Thromb. Research 54, 399-410 (1989). Група Alderly park Wistral плъхове се анестезират и оперират, като се разкрива вена кава. Колатералните вени се свързват и два шева се разхлабват по на 0.7 cm около вена кава. Изпитваното съединение се прилага интравенозно или орално. След определено време се прилага тъканен тромбопластин (30 µl/kg) през шийната вена и след 10 s двата шева се стягат, за да се предизвика кръвен застои в лигирания участък на вена кава. След 10 min лигираната тъкан се изрязва, тромбът се изолира, съсирва и тегли.

Съединения с формула I притежават активност при следните концентрации или дози най-малко в един от горните тестове а) до с):

тест а): IC<sub>50</sub> (Фактор X<sub>2</sub>) в интервал, напр. 0.001-25 µM;

тест б): IC<sub>50</sub> (тромбин), напр. по-голямо от 40 µM;

тест с): CT2 (PC) в интервал, напр. 0.1-50 µM.

Характерна особеност на изобретението е съединение с формула I или фармацевтично приемлива сол за използване в медицинската терапия.

Съгласно друга характерна особеност, изобретението предоставя фармацевтичен състав, който включва хетероциклично производно с формула I или фармацевтично приемлива сол с фармацевтично приемлив разтворител или носител.

Съставът може да бъде под форма, подходяща за орално приложение, напр. таблетка, капсула, воден или маслен разтвор, суспензия или емулсия; за локално приложение, напр. крем, мехлем, гел или воден или маслен разтвор или суспензия; за назално приложение, напр. хрема, назален спрей, или капки за нос; за вагинално или ректално приложение, напр. супозитории; за инхалации, напр. фин прах като суха пудра или микрокристална форма или течен аерозол; за сублингвално или подкожно приложение, напр. таблетка или капсула; или за парентерално приложение (включително интравенозно, подкожно, интамускулно, интавакуларно или инфузия), напр. стерилен воден или маслен разтвор или суспензия. Посочените състави могат да се получат по конвенционален начин, като се използват конвенционални ексципиенти.

Количеството активен ингредиент (херетоциклено производно с формула I или фармацевтично приемлива сол), който се смесва с един или повече ексципиенти за получаване на единичната дозирана форма, обикновено варира в зависимост от третирания гостоприемник и конкретния начин на приложение. Например съставът, предназначен за орално приложение на хора обикновено съдържа, напр. от 0.5 mg до 2 g активно вещество и подходящо и удобно количество ексципиент, които могат да варират от около 5 до около 98% тегл. от тоталния състав. Единичните дозирани форми обикновено съдържат около 1 mg до около 500 mg активен ингредиент.

Съгласно друга характерна особеност изобретението предоставя херетоциклено производно с формула I или фармацевтично приемлива сол за използване в метод за лечение на хора или животни при терапия.

Изобретението включва и използване на такъв активен ингредиент за производство на медикамент, който се използва за:

- i) получаване на инхибиторен ефект към фактор  $X_a$ ;
  - ii) получаване на антикоагулантен ефект;
  - iii) получаване на антитромботичен ефект;
  - iv) лечение на болест, опосредствана от фактор  $X_a$  или медицинско състояние;
  - v) лечение на болест, опосредствана от тромбоза или медицинско състояние;
  - vi) лечение на смущения с коагулация;
- и/или

vii) лечение на тромбоза или емболия, включващи коагулация, опосредствана от фактор  $X_a$ .

Изобретението включва и метод за получаване на ефект, както е определено по-горе или лечение на болест или смущение, както е определено по-горе, който включва прилагане към топлокръвно животно, нуждаещо се от такова лечение, на ефективно количество активен ингредиент, както е определено по-горе.

Дозата за терапевтична или профилактична цел на съединение с формула I варира съобразно природата и остротата на медицинското състояние, възрастта и пола на животното или пациента, които подлежат на лечение, и начина на приложение съгласно добре известни в медицината принципи. Както е посочено по-горе, съединения с формула I са полезни за лечение или профилактика на редица медицински смущения, при които се изисква антикоагулантна терапия. При използване на съединение с формула I за тази цел, то обикновено се прилага, така, че дневната доза варира, напр. от 0.5 до 100 mg/kg тегло/ден, прилагана ако е необходимо на разделени дози. По-ниски дози се използват при парентерално приложение, напр. дозата за интравенозно приложение се използва напр. от 0.01 до 10 mg/kg тегло/ден. Предпочитаните или особено предпочитаните съединения на изобретението се използват в по-ниски дози, напр. дневната доза варира, напр. от 0.1 до 10 mg/kg тегло дневно. Изобщо предпочитаната доза, както за орално, така и за парентерално приложение, е от 0.01 до 10 mg/kg тегло дневно.

Въпреки, че съединенията с формула I имат основно значение като терапевтични или профилактични средства, които се използват за топлокръвни животни, включително човек, те са полезни и когато е необходимо да се получи антикоагулантен ефект., напр. при ex-vivo съхранение на кръв или при разработване на биологични тестове за съединения с антикоагулантни свойства.

Съединенията на изобретението могат да се прилагат за единична терапия или заедно с други фармакологично активни средства като тромболитично средство, напр. тъканен плазминоген активатор или негови производни, или стрептокиназа. Съединенията на изобретението могат да се прилагат и напр. с познат инхибитор на агрегиране на тромбоцитните

плочки (напр. аспирин, антагонист на тромбосан или инхибитор на тромбосан синтаза), познато хиполипидемично средство или познато антихипертензивно средство.

#### Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението е илюстрирано със следните примери, в които, ако не е обозначено, то:

i) изпаряването е проведено с ротационен изпарител под вакуум и процедурите са проведени след отстраняване на твърдите примеси чрез филтруване;

ii) операциите са проведени при стайна температура, т.е. в интервал 18-25°C под инертен газ като аргон;

iii) колонната хроматография (флаш) и течната хроматография при средно налягане е извършена със силиагел (Merck Art. 9385) или съответно силикагел с обърната фаза Lichroprep RP-18 (Merck Art. 9303) на фирмата Merck (Darmstadt, Германия); съответно при течната хроматография високо налягане е използвана препаративна колона с обърната фаза Dynaмах C-18 60 Å;

iv) добиви са дадени само за илюстрация и не представляват максимално получените добиви;

v) крайните продукти с формула I имат задоволителни данни за микроанализа и структурите им са потвърдени с ядреномагнитен резонанс (ЯМР) и мас спектрални изследвания; ако не е посочен друг разтворител, за получаване на ЯМР спектралните данни са използвани разтвори в  $CD_3SOCD_3$  на крайните продукти с формула I; химичното отместване е дадено в скала; използвани са следните съкращения s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мултиплет;

vi) междинните съединения не са напълно охарактеризирани и чистотата им е определена чрез тънкослойна хроматография, инфрачервен или ЯМР анализ;

vii) точките на топене са определени с помощта на апарат за автоматично определяне на точки на топене Mettler SP62 или апарат с маслена баня; т.т. на крайните продукти с формула I обикновено са определени след прекристализация из обикновен органичен разтворител като етанол, метанол, ацетон, етер или хексан, поотделно или в смес; и

viii) използвани са следните съкращения:  
DMF: N,N-диметилформамид;

EtOAc етилацетат;

DMSO диметилсулфоксид

Пример 1. Метил 4-(4-пиримидинил)бензоат (0.41 g, 1.9 mmol) се разбърква при стайна температура в етанол (20 ml) 2N NaOH<sub>aq</sub> до образуване на утайката. Получената суспензия се концентрира под вакуум и се изпарява ацеотропно с толуол. Прибавят се тионил хлорид (100 ml) и DMF (1 капка) и реакционната смес се оставя 1 h на обратен хладник. Реакционната смес се концентрира под вакуум и два пъти изпарява ацеотропно дихлорометан, като се получава 4-(4-пиримидинил)бензил хлорид. Киселинният хлорид се суспендира в дихлорометан (100 ml) и се прибавя на две порции твърд 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин хидрохлорид (0.545 g, 1.5 mmol), след което и триетиламин (2,2 ml, 15 mmol). Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура, след което се концентрира под вакуум. Полученият твърд продукт се разделя между етилацетат (100 ml) и вода (2 x 100 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, като се получава черно масло, което се хроматографира (SO<sub>2</sub>: 40%, 50%, 60%, етилацетат/хексан). Получава се 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазин като бяло твърдо вещество;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.94-3.18 (m, 4H), 3.40-3.83 (m, 4H), 7.49 (d, 2H), 7.83 (m, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.14-8.23 (m, 4H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.26 (s, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 536.

Метил 4-(4-пиримидинил)бензоат се получава, както следва:

4(3H)-пиримидон (7.00 g, 72.8 mmol) се нагрява на обратен хладник в тионил хлорид (50 ml) и DMF (3 ml) за 1 h. Не се получава бистър разтвор, затова се прибавя следваща порция тионил хлорид (50 ml) и реакционната смес се нагрява още един час на обратен хладник. Реакционната смес се концентрира под вакуум. Прибавя се етер (500 ml) и твърдият продукт се изстъртва. Полученият жълт продукт се филтрува и промива с етер. Във филтрата се получава утайка, която се филтрува и промива с етер. Образува се утайка във филтрата, която се филтрува и се получава 4-хлоропиримидин като светлокафяв твърд продукт (4.97 g);

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.62 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 115.

b) 4-карбоксивензен борна киселина (10.22 g, 61.2 mmol) в метанол (70 ml) и концентрирана сярна киселина се нагриват на обратен хладник в продължение на една нощ. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум. Полученото масло се разделя между етилацетат (200 ml) и вода (200 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, като се получава съответният метилов естер като твърд бял продукт (9.85 g);

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.85 (s, 3H), 7.89 (s, 4H), 8.19 (s, 2H); MS (M-H)<sup>+</sup> 179.

c) 1,1'-бис-(дифенилфосино)фероцен (2.48 g, 4.5 mmol) и паладий II ацетат (1.0 g, 4.5 mmol) се разбърква 30 min при 50°C в толуол (25 ml) в атмосфера на азот, след което реакционната смес се охлажда до стайна температура. Прибавят се метиловият естер на борна киселина от b) по-горе (2.2 g, 11.2 mmol), 4-хлоропиримидин хидрохлорид от а) по-горе (1.69 g, 11.2 mmol) и калиев флуорид (3.9 g, 67 mmol), последвано от вода (25 ml). Реакционната смес се нагрива една нощ на обратен хладник в атмосфера на азот. Реакционната смес се разделя между етилацетат (100 ml) и вода (100 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, като се получава черно масло, което се хроматографира (SiO<sub>2</sub>: 100% етилацетат). Получава се кафяв твърд метил 4-(4-пиримидинил)бензоат;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.91 (s, 3H), 8.13-8.36 (dd, 4H), 8.19 (dd, 1H) 8.94 (d, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 215.

Пример 2. Метил 4-(4-пиримидинил)бензоат (0.72 g, 3.4 mmol) се разбърква 1 h при стайна температура в етанол (100 ml) и 2N NaOH<sub>aq</sub> (20 ml). Прибавя се 1N HCl<sub>aq</sub> до образуване на утайка. Получената суспензия се концентрира под вакуум и се изпарява азеотропно с толуол. Прибавят се тионил хлорид (100 ml) и DMF (1 капка) и реакционната смес се нагрива на обратен хладник 1 h. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се изпарява азеотропно с толуол, като се получава 4-(4-пиримидинил)бензоат. Киселинният хлорид се суспендира в дихлорометан (100 ml) и се прибавя на една порция твърд 4-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-2-метоксикарбонилпиперазин

хидрохлорид (1.0 g, 2.7 mmol), след което и триетиламин (3.8 ml, 27 mmol). Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура и се концентрира под вакуум. Полученият твърд продукт се разделя между етилацетат (200 ml) и вода (2 x 200 ml).

Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, като се получава кафяв твърд продукт, който се хроматографира (SO<sub>2</sub>: 100%, етилацетат). Получава се 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-3-метоксикарбонил-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазин като твърдо тяло бяло вещество, което се хроматографира (SO<sub>2</sub>: 30%, 40%, 60%, 65% етилацетат/хексан) и се получава бяло кристално вещество;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.75 (m, 1H), 2.92-4.64 и 5.35 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.80-10 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.14-8.31 (m, 5H), 8.51 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.26 (s, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 551.

Пример 3. 4-(4-пиридил)бензоена киселина (238 mg, 1.2 mmol). Реакционната смес се разбърква 15 min при стайна температура, след което се охлажда до 5°C. Прибавя се карбонилдиимидазол (194 mg, 1.2 mmol) и реакционната смес се затопля бавно до стайна температура за 1 h. Твърд 4-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин хидрохлорид (470 mg, 1.2 mmol) се прибавя на една порция и реакционната смес се бърка в продължение на 2 дена при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (50 ml) и се промива два пъти с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 x 50 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученият твърд продукт се хроматографира (SO<sub>2</sub>: 2%, 4%, 6%, 8%, 10% метанол/етилацетат). Получава се твърд бял 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-[4-пиридил]бензоил]пиперазин (90 mg);

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.07 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 7.27 и 7.46 (dd, 4H), 7.18 и 8.64 (dd, 4H), 7.34 (m, 2H), 8.17 (dd, 2H), 8.39 (dm, 1H), 8.47 (s, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 536.

4-(4-пиридил)бензоена киселина се получава, както следва:

a) 4-цианопенилборна киселина (1.49 g, 10 mmol), 4-бромопиримидинхидрохлорид (1.97 g, 10 mmol), 10% паладий върху въглен (322 mg) и безводен натриев карбонат (2.15 g, 20 mmol)

се нагряват на обратен хладник в смес от етанол (12 ml) и вода (3 ml) за една нощ под аргон. Реакционната смес се филтрува през кизелгур и се концентрира под вакуум. Полученият бял твърд продукт се разделя между етилацетат (3 x 100 ml) и вода (100 ml). Обединените органични фази се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Полученият твърд продукт се хроматографира (SO<sub>2</sub>; 50%, 60%, 70%, 80% етилацетат/изохексан) и се получава кристален бял 4-(4-пиридил)/бензонитрил (91.60 g);

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.77 (dd, 2H), 7.99 (m, 4H), 8.69 (dd, 2H); MS (M+H)<sup>+</sup> 181.

б) 4-(4-пиридил)бензонитрил (0.5 g, 2.8 mmol) се разтваря в концентрирана сярна киселина (10 ml) и се нагрява при 110°C за една нощ. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се изсипва върху лед/вода. Прибавя се натриев хидроксид на пелети до образуване на утайка. Тя се филтрува и се получава 4-(4-пиридил)бензамид като твърдо бяло вещество (0.40 g).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.77 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.65 (brs, 2H); MS (M-H)<sup>+</sup> 199.

с) 4-(4-пиридил)бензамид (0.35 g, 1.8 mmol) се суспендират в етанол (5 ml). Прибавят се 10% т/т воден разтвор на натриев хидроксид и реакционната смес се нагрява на обратен хладник два часа, след което се охлажда до стайна температура. pH на реакционната се коригира до pH 7 с концентрирана сярна киселина. Чрез филтруване се изолира образуваната бяла утайка от 4-(4-пиридил)бензоена киселина (238 mg);

Пример 4. 4-(2-пиридил)бензоена киселина (199 mg, 1 mol) се суспендират в DMF (5 ml) и се прибавя триетиламин (0.14 ml, 1 mol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 15 min, след което се охлажда до 50°C. Прибавя се карбонил диимидазол (162 mg, 1 mmol) и реакционната смес се затопля бавно до стайна температура в продължение на един час. Прибавя се твърд 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин хидрохлорид (393 mg, 1 mmol) на една порция и реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура, след което се концентрира под вакуум. Суровият продукт се разтваря в етилацетат (50 ml) и се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат

(2 x 50 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученият бял твърд продукт се хроматографира (SiO<sub>2</sub>; 100% етилацетат) и се получава бял твърд 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(2-пиридил)бензоил]пиперазин (92 mg);

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.09 (s, 4H), 3.62 (s, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.51-7.99 (m, 4H), 7.42 и 8.08 (dd, 4H), 8.17 (dd, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 536.

Пример 5. 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-(4-йодобензоил)пиперазин (920 mg, 1.7 mmol), диетил 3-пиридилборан (250 mg, 1.7 mmol), тетрабутил амониев бромид (110 mg, 0.34 mmol), тетракис(трифенилфосфин)па-ладий (0) (69 mg, 0.06 mmol) и калиев хидроксид (286 mg, 5.1 mmol) се нагряват на обратен хладник в сух тетраhydroфуран (100 ml) два часа под азот. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум. Полученият твърд продукт се пречиства с флаш хроматография (SiO<sub>2</sub>; 100% метил-енхлорид, 50% етилацетат/хексан, 100% етилацетат). Полученото масло се разтваря в етилацетат (100 ml) и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml). Етилацетатният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, като се получава бяла пiana, която се превръща в прахообразно вещество с хексан. Този твърд продукт се хроматографира (SiO<sub>2</sub>; 40%, 50%, 60%, 70% етилацетат/хексан) и се получава 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-[4-(3-пиридил)бензоил]пиперазин като бяло твърдо вещество (322.4 mg);

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.1 (s, 4H), 3.6 (s, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.5-7.67 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.09 (dt, 1H), 8.15-8.31 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 492.

1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)пиперазин се получава както следва:

1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-(4-йодобензоил)пиперазин (0.65 mg, 2.1 mmol) се разтварят в дихлорометан (50 ml) и се прибавя триетиламин (2.9 ml, 21 mmol) при стайна температура. Твърд 4-йодобензоил хлорид (0.56 g, 2.1 mmol) се прибавя на една порция и реакционната смес се разбърква 1 h

при стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се разделя между етилацетат (100 ml) и наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml). Етилацетатният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученият твърд продукт се хроматографира ( $\text{SO}_2$ : 50% етилацетат/хексан). Получава се 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-(4-йодобен-зоил)пиперазин като твърд бял продукт (0.97 g).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.05 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 7.11 и 7.74 (dd, 4H), 7.65-7.84 (m, 2H), 8.10-8.28 (m, 3H), 8.47 (s, 1H), MS (M+H)<sup>+</sup> 540.

Пример 6. 4-(2-метил-4-(3-пиридил)бензоил)пиперазин (0.41 g, 1.5 mmol) се разтваря в дихлорометан (50 ml) при стайна температура. Прибавят се 6-хлоронафтален-сулфонил хлорид (0.38 g, 1.5 mmol) и триетил-амин (1 ml, 7.5 mmol) и реакционната смес се разбърква една нощ. Реакционната смес се концентрира под вакуум. Суровият продукт се разтваря в етилацетат (100 ml) и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml). Етилацетатният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученият твърд продукт се хроматографира ( $\text{SiO}_2$ : 50%, 60% етилацетат/хексан) и се получава 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-[2-метил-4-(3-пиридил)бензоил] пиперазин като бяло твърдо вещество (508.4 mg);

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.15 (s, 3H), 2.94-3.25 (m, 6H), 3.78 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.44-7.62 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H), пиридил 5-H), 8.12-8.28 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 506.

4-(2-метил-4-(3-пиридил)бензоил)пиперазин се получава както следва:

а) 4-бромо-2-метилбензоена киселина (11.55 g, 53.7 mmol) се суспендира в тионилхлорид (40 ml). Прибавя се една капка DMF и получената смес се разбърква при 69°C до прекратяване образуването на газ. Реакционната смес се концентрира под вакуум и двукратно се изпарява азеотропно с толуол. Полученото масло се разтваря в дихлорометан (100 ml) и се охлажда до 5°C. Трет-бутил-1-пиперазин карбоксилат (10.0 g, 53.7 mmol) се прибавя на порции в продължение на един час, последвано от триетиламин (37.5 ml, 260 mmol).

Реакционната смес се бърка една нощ при стайна температура и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се разтваря в етилацетат (750 ml) и се промива с воден разтвор на 2N натриева основа и след това със солна луга. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум и се получава кафяво масло. Продуктът се прекристализира из етилацетат/хексан, като се получават бежови кристали (9.01 g);

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 383.

б) Продуктът от а) по-горе (3.83 g, 10 mmol), диетил 3-пиридилборан (1.47 g, 10 mmol), тетрабутил амониов бромид (0.65 g, 2 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0) (0.40 g, 0.35 mmol) и калиев хидроксид (1.68 g, 30 mmol) се нагряват на обратен хладник в сух тетраhydroфуран (75 ml) два часа под азот. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разделя между етилацетат (250 ml) и вода (2 x 500 ml). Етилацетатният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученото масло се подлага на флаш хроматография ( $\text{SiO}_2$ : 100% етилацетат), като се получава трет-бутил 4-[2-метил-4-(3-пиридил)бензоил]пиперазин карбоксилат като кафяво твърдо вещество (1.78 g).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.41 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H); MS (M+H)<sup>+</sup> 382.

в) Продуктът от б) по-горе (1.66 g, 4.35 mmol) се разтваря в дихлорометан (50 ml) при стайна температура. Прибавя се трифлуороцетна киселина (10 ml) и реакционната смес се разбърква един час при стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум, след което се разделя между етилацетат и 2N разтвор на натриева основа. Етилацетатният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Получава се 4-[2-метил-4-(3-пиридил)бензоил]пиперазин като безцветно масло (410 g).

Пример 7. Разтвор на 4-(4-пиридил)бензоена киселина (398 mg), хидроксибензотриазол

(338 mg) и дициклохексилкарбодимид (453 mg) се разбърква при стайна температура 1 h, след което към получената бяла суспензия се прибавя 1-(6-хлорнафт-2-илсулфонил)пиперазин (621 mg) и разбъркването продължава още 16 h при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и филтърът се концентрира под вакуум до пенообразен продукт, който частично се пречиства с флаш хроматография със силикагел (Merck ART 9385) при 3 psi и елуиране с 2.5% об/об метанол в дихлорометан, съдържащ 0.1% SG 0.88 амонячен разтвор. Получава се бяла пяна (473 mg). Част от тази пяна (110 mg) се пречиства чрез препаративна високоефективна течна хроматография с колона Дупатах<sup>®</sup> C-18 60Å и елуиране с 0,1% трифлуороцетна киселина във воден ацетонитрил при градиент 30%-70% ацетонитрил. Разтворът се лиофилизира, като се получава бяла пяна. Така е получено основното вещество 1-(6-хлорнафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридил)бен-зоил] пиперазин като сол на трифлуороцетна киселина (83.5mg); т.т. 175-176°C

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> при 373° K): δ 3.17 (t, 4H), 3.47 (t, 4H), 7.47 (d, 2H), 7.62-7.86 (m, 6H), 8.08-8.48 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.66 (d, 2H); MS: m/z 492/494 (M+H)<sup>+</sup> (1Cl).

Пример 8. 4-(2-метил-4-пиридил)бензоена киселина (62 mg), 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин (94 mg) и 1-(3-диметил-аминопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид (61 mg) се разтварят в DMF (2.5 ml) и полученият разтвор се разбърква 16 h при стайна температура. Излишъкът от DMF се отстранява под вакуум, прибавя се вода (10 ml) и образуваната утайка се филтрува, промива се изчерпателно със студена вода и се суши над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Полученото твърдо вещество се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (Merck ART 9385) при 3 psi и елуиране с 2.5% об/об метанол в дихлорометан. Получава се 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(2-метил-4-пиридил)бензоил] пиперазин (99 mg); т.т. 204-205°C;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.48 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 3.57 (bs, 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); MS: m/z 550/552 (M+H)<sup>+</sup> (1 Br).

4-(2-метил-4-пиридил)бензоена киселина се получава както следва:

а) Изоамил нитрит (7.9 g) се прибавя

бавно към разтвор на етил 4-аминобензоат (4.95 g) в 2-пиколлин (100 ml) при стайна температура. Получената реакционна смес се нагрява при 100°C два часа, след което излишъкът от 2-пиколлин се отстранява под вакуум, като се получава черно масло. Получената смес от изомери се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (Merck ART 9385) при 3 psi и елуиране с 25% об/об етилацетат в изохексан. Така е получен етил 4(2-метил-4-пиридил)бензоат (0,2 g) като кафява смола с достатъчна чистота за продължаване на синтеза;

<sup>1</sup>H NMR (330 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.32 (t, 3K), 2.53 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.52 (d, 1H); MS: m/z 242 (M+H)<sup>+</sup>.

б) Етил 4-(2-метил-4-пиридил)бензоат (185 mg) се разтваря в метанол (7.5 ml) и 1.0M NaOH (3.75 ml) и се нагрява 3 h при 60°C. Получената смес се концентрира до малък обем, прибавя се вода (10 ml), разтворът се неутрализира до pH с 1.0 M HCl, получената утайка се филтрува и суши над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и се получава 4-(2-метил-4-пиридил)бензоена киселина като светлокафяво твърдо вещество (73 mg); т.т. 293-294°C;

<sup>1</sup>H NMR (330 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.52 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.52 (d, 1H); MS: m/z 214 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 9. 4-(4-пиридазинил)бензоена киселина (300 mg), 1-(6-бромонафт-2-ил)пиперазин (484 mg) и 1-(3-диметил-аминопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид (317 mg) се разтварят в DMF (7.5 ml) и полученият разтвор се разбърква 16 h при стайна температура. Прибавя се вода (50 ml) и образуваната утайка се филтрува, промива се добре със студена вода и се суши над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Така е получен 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридазинил)бензоил] пиперазин (535 mg) т.т 128-130°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> при 373°K): 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); MS: m/z 537/539 (M+H)<sup>+</sup> (1 Br).

4-(4-пиридазинил)бензоена киселина се получава както следва:

а) Разтвор на натриев нитрит (1.44 g) във вода (3 ml) се прибавя бавно при



разбъркване към разтвор на етил 4-аминобензоат (3.3 g) в 48% флуороборна киселина (9.4 ml) при 0°C. След последното прибавяне сместа се разбърква още 0.5 h при 0°C, след което се филтрува и промива със студена флуороборна киселина (5.0 ml), след това с етанол и накрая с диетилов етер. Полученият сух етил (4-дiazониев тетрафлуороборат)бензоат (4.60 g) се смесва с калиев ацетат (3.40 g) и 18-краун-6 (0.23 g), след което се прибавя пиридазин (25 ml) при стайна температура. Сместа бързо потъмнява с отделянето на азот. След 16 h разбъркване при стайна температура, излишъкът пиридазин се отстранява под вакуум и така полученият черен остатък се разтваря в етилацетат (50 ml). Органичният слой се суши с магнезиев сулфат и се концентрира до черен остатък. Сместа от получените изомери се пречиства чрез флаш хроматография върху силикагел (Merck ART 9385) и елуиране с етилацетат, като се получава етил 4-(4-пиридазинил)бензоат (1.04 g); т.т. 110-112°C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 9.28 (d, 1H), 9.50 (d, 1H); MS: m/z 229 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Етил 4-(4-пиридазинил)бензоат (580 mg) се разтваря в метанол (12.5 ml) и 1M NaOH (12.7 ml) и се нагрява 4 h при 60°C. Получената смес се концентрира до малък обем, след което се прибавя

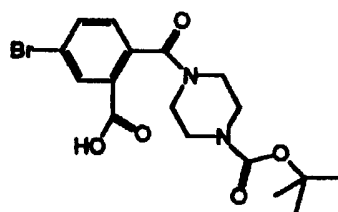
вода (25 ml), разтворът се неутрализира до pH с 1M HCl, получената утайка се филтрува и суши над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Получава се 4-(4-пиридазинил)бензоена киселина като светлокафяво твърдо вещество (503 mg); т.т. >330°C;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.05 (m, 5H), 9.32 (q, 1H), 9.67 (s, 1H); MS: m/z 201 (M+H)<sup>+</sup>.

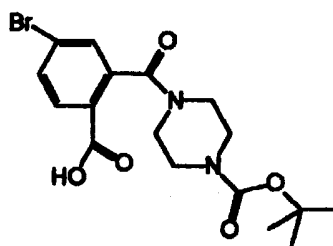
Пример 10. 6-бромонафт-2-илсулфонил хлорид (470 mg) се прибавя на една порция към смес от 1-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин (500 mg) и триетиламин (311 mg) в дихлорометан (5 ml) при стайна температура. След 10 min сместа се концентрира под вакуум и полученият остатък се пречиства чрез флаш хроматография при 3 psi върху силикагел (Merck ART 9385) и елуиране първоначално с дихлорометан, след това с 1% и 2% об/об метанол в дихлорометан. Получава се 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин (866 g) като пяна;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.03 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.94 (bs, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (dd, 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 (dd, 2H); MS: m/z 594/596 (M+H)<sup>+</sup> (1B r).

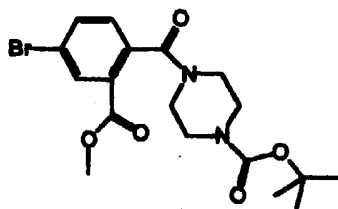
1-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин се получава както следва:



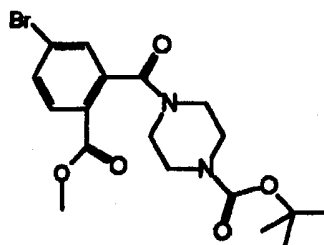
структура "C"



структура "D"



структура "E"



структура "F"

Разтвор на трет-бутилоксикарбонил-пиперазин (14.4 g) в хлороформ (20 ml) се прибавя на капки към разтвор на 4-бромофталов анхидрид (17.5 g) в хлороформ (50 ml) при стайна температура. Реакционната смес се разбърква 1 h при 60°C, след което се концентрира под вакуум до получаване на масло. Получава се смес от изомери (31.9 g) (структури "C" и "D").

Калиев карбонат (10.7 g) и диметил сулфат (9.71 g) се прибавят към разтвор на изомерната смес от киселини (C+D) в ацетон (60 ml) и сместа се разбърква 2 h при стайна температура. Разтворът, съдържащ естерите (E+F), се филтрува и филтратът се концентрира под вакуум до смола (33 g), която се пречиства чрез препаративна високоефективна течна хроматография с PhaseSep NP Silica, 15-35  $\mu$  m, 60 Å при елуиране с 25%-50% об/об етил-ацетат в изохексан. Така е получен изомерът със структура E (12.8 g); т.т. 131-132°C;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9H), 3.14 (t, 2H), 3.36 (bs, 2H), 3.56 (bs, 2H), 3.77 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H); MS:  $m/z$  427/429 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (1 Br).

Разтвор на съединението със структура "E" (4.27 g) в сух DMF (40 ml) се барбутира с аргон 5 min, след това се прибавя тетракистрифенилфосфин паладий (0) (1.15 g), бистрифенилфосфин паладий дихлорид (0.70 g) и сребърен (I) оксид (2.32 g) и сместа се разбърква 5 min при 100°C, след това се прибавя триметил-(4-пиридил)-станан (3.63 g) и нагряването продължава още 15 min при 100°C. Сместа се охлажда и разбърква 20 h при стайна температура. Филтрува се през кизелгур и се концентрира под вакуум до черен остатък, който се разбърква с 1.0 M калиев флуорид (20 ml) 1 h и се екстрахира с етилацетат (3 x 25 ml). Екстрактите се сушат с магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират до черно масло, което частично се пречиства чрез флаш хроматография при 3 psi със силикагел (Merck ART 9385) и елуиране с 25% и 50% об/об етилацетат в изохексан, след това с 2% и 4% об/об метанол в дихлорометан. Окончателно пречистване се постига чрез течна хроматография при средно налягане при 10 psi (BIOTAGE®P45) и елуиране с етилацетат, при което се получава 1-трет-бутоксикарбонил-4-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин (1-94 g); т.т. 144-146°C

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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 (dd, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.73 (d, 2H); MS:  $m/z$  370 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

2.2. моларен разтвор на HCl в диетилов етер (2.9 ml) се прибавя към разтвор на съединение със структура "B" (1.05 g) в дихлорометан (10 ml) и сместа се разбърква 4 h при стайна температура. Отдекантира се течността и смолата с диетилов етер се превръща в бял прахообразен продукт, който се обработва с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, след което се екстрахира с етилацетат (3 x 10 ml). Обединените органични екстракти се сушат с магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират и се получава съединение със структура 1-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин (500 mg) като бяла паяна;

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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 (dd, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.53 (dd, 2H); MS:  $m/z$  326 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 11. Към суспензия на 4-(4-пиридил)бензоена киселина (натриева сол) (190 mg, 0.86 mmol) в дихлорометан (10 ml) при разбъркване се прибавя оксалил хлорид (0.2 ml, 2.3 mmol) и DMF (каталитично количество). След 2 h бъркане се добавя допълнително количество оксалил хлорид (0.2 ml, 2.3 mmol) и DMF (каталитично количество) и суспензията се разбърква още 4 h. Отстранява се разтворителят под вакуум и остатъкът след сушене се суспендира в дихлорометан (20 ml). Прибавя се 2-(хидроксиметил)-4-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин (300 mg, 0.78 mmol) и триетиламин (0.36 mg, 2.5 mmol). След една нощ разбъркване при стайна температура реакционната смес се разрежда с дихлорометан (20 ml) и вода (20 ml). Образува се изобилна утайка, която се филтрува, суши и пре-кристализира от етилацетат (10 ml), като се получава 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-3-хидроксиметил-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин като безцветно твърдо вещество (250 mg);

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3-4 (b, 9H), 7.2 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.8 (m, 4H), 8.2 (t, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.6 (d, 2H); има и сигнали за етилацетат (1 mol еквивалент); MS: ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 566/568 (1 Br);

елементен анализ: намерено: C, 56.8; H 4.9; N, 6.3%;  $C_{27}H_{24}BrN_3SO_4 \cdot C_4H_8O_2$

изчислено: C, 56.9; H, 4.9 N 6.4%.

3-(хидроксиметил)-4-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин се получават както следва: 3-(хидроксиметил)пиперазин моноацетат (1.1 g, 6.25 mmol) и триетиламин (2.2 ml, 2.5 eq) се разбъркват при стайна температура в дихлорометан (50 ml); и суспензията се третира с 6-бромонафт-2-илсулфонил хлорид (2.0 g, 6.5 mmol). Сместа се разбърква една нощ и след това се разрежда с дихлорометан (50 ml); разтворът се промива последователно с вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и солен разтвор. След сушене (PS хартия) и изпаряване се получава безцветна пяна (1 g), която се хроматографира ( $SiO_2$ ; дихлорометан:метанол 19:1 об/об). Получава се 2-(хидроксиметил)-4-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин като безцветна пяна (670 mg), която се използва без допълнително пречистване,

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.3 (t, 1H), 2.5 (dt, 1H), 2.9-3.1 (m, 3H), 3.5 (dd, 1H), 3.6 (m, 3H), 7.6-8.04 (m, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H); MS: (M+H)<sup>+</sup> 385/387 (1 Br).

Пример 12. Суспензия на 4-(4-пиридил)бензоена киселина (133 mg, 0.67 mmol) в диметилформамид (5 ml) се третира при разбъркване с 1-хидроксibenзотриазол хидрат (108 mg, 0.8 mmol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (153 mg, 0.8 mmol) и 1-(5-хлоробензофуран-2-илсулфонил)пиперазин (201 mg, 0.67 mmol). След една нощ бъркане разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се хроматографира (Merck ART 9385 силикагел, елуиране с дихлорометан, съдържащ 2% об/об метанол), като се

получава 1-(5-хлоробензофуран-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин като безцветно твърдо вещество (40 mg);

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.2-3.4 (bs, 4H), 3.6-4.0 (bs, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.7 (m, 3H), 8.7 (d, 2H); MS: (M+H)<sup>+</sup> 482/484.

1-(5-хлоробензофуран-2-илсулфонил)пиперазин се получава както следва:

Разтвор на пиперазин (1.15 g, 13.4 mmol) и триетиламин (4.7 ml, 46.5 mmol) се разбърква в дихлорометан (30 ml) и се охлажда до ~5°C. Прибавя се разтвор на 5-хлоробензофуран-2-илсулфонил хлорид (1.69 g, 7.8 mmol) в дихлорометан (10 ml). Бъркането продължава 15 min и реакционната смес се затопля до стайна температура за около 2 h при разбъркване. Към реакционната смес се прибавя вода и се отделя органичният слой, който се промива с вода (два пъти), солен разтвор (един път), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява до жълта смола. Тя се хроматографира (Merck ART 9385 силикагел, елуиране с дихлорометан, съдържащ нарастващо количество метанол от 10% об/об), като се получава жълто твърдо вещество; с диетилов етер се получава прахообразен 5-хлоробензофуран-2-илсулфонил пиперазин като безцветно твърдо вещество (1.11 g), което се използва без допълнително пречистване;

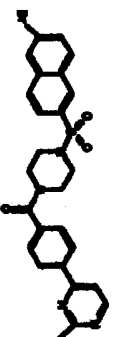
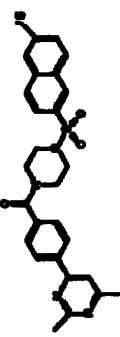
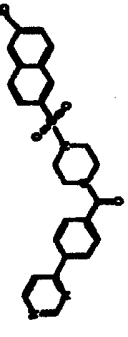
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.8-3.0 (t, 4H), 3.2-3.4 (t, 4H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.7 (s, 1H); MS: (M+H)<sup>+</sup> 301/303.

Необходимият изходен продукт 5-хлоробензофуран-2-илсулфонил хлорид се получава, както е описано в EP 0 355 827 (Mochida, Производни на хидантоин).

Пример 13. Следващите примери са описани в таблица 1.

ТАБЛИЦА

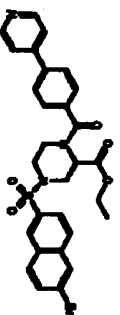
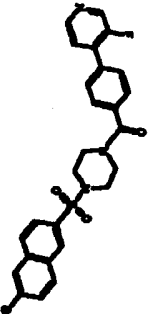
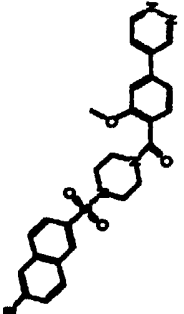
1

| No. | Съединение                                                                         | Метод                                                                                                                                                            | MS: m/z                              | <sup>1</sup> H NMR (MHz, разтворител)                                                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   |  | 4-(2-метилпиридин-4-ил)бензойна киселина <sup>1</sup> + 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин                                                                    | 551/553 (M+H) <sup>+</sup><br>(1 Br) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.66 (s, 3H), 3.08 (br, 4H), 3.53 (br, 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)     |
| 2   |   | 4-(2,6-диметилпиридин-4-ил)бензойна киселина <sup>1</sup> и 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)пиперазин: при реакцията се използва 1-(3-диметилпиридин-3-ил)карбонилат | 565/567 (M+H) <sup>+</sup><br>(1 Br) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.46 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.08 (br, 4H), 3.55 (br, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.80 (m, 3H), 8.16 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)     |
| 3   |   | 4-(4-пиридинил)бензойна киселина и 1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)пиперазин: при реакцията се използва 1-(3-диметилпиридин-3-ил)карбонилат                          | 493/495 (M+H) <sup>+</sup><br>(1 Cl) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.0-3.2 (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), 8.9 (d, 1H), 9.25 (s, 1H) |

<sup>1</sup>Получена се съгласно метод, описан в Пример 1 и 1(c), от изходен продукт 2-метил-4-хлоропиридин

<sup>2</sup>Получена се съгласно метод, описан в Пример 1(c), от изходен продукт 2,6-диметил-4-хлоропиридин и следваща хидролиза на естера

ТАБЛИЦА 1 (продължение)

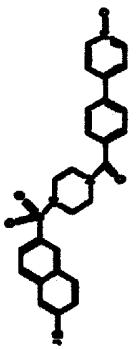
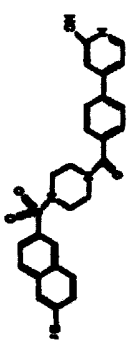
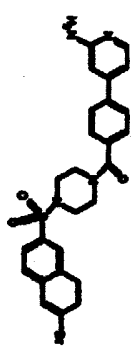
| No. | Съединение                                                                          | Метод                                                                                                                                                                     | MS: m/z                                 | <sup>1</sup> H NMR (MHz, разтворител)                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4   |  | 4-(4-пиридил)бензойни хлорид и 4-(6-бромофенил)-2-хлосулфонил-2-етоксикарбонил пиперазин                                                                                  | 608/610<br>(M+H) <sup>+</sup><br>(1 Вг) | (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.6-3.2 (t 3H), 2.3-2.56 (b, 1H), 2.56-2.74 (b, 1H), 3.60-3.82 (m, 2H), 4.16-4.40 (m, 3H), 4.40-4.56 (m, 1H), 5.44-5.56 (b, 1H), 7.38-7.56 (m, 4H), 7.56-7.70 (d, 2H), 7.70-7.82 (dd, 2H), 7.82-7.94 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.64-8.72 (d, 2H) |
| 5   |    | 4-(3-флуоро-4-пиридил)бензойна киселина <sup>3</sup> и 1-(6-бромофенил)-2-хлосулфонил пиперазин: при реакцията се използва 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодипептид   | 554/556<br>(M+H) <sup>+</sup><br>(1 Вг) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.15 (s, 4H), 3.48-3.88 (bm, 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)                                                                                                                   |
| 6   |    | 2-метоксис-4-(4-пиридил)бензойна киселина <sup>4</sup> и 1-(6-бромофенил)-2-хлосулфонил пиперазин: при реакцията се използва 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодипептид | 567/569<br>(M+H) <sup>+</sup><br>(1 Вг) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 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 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.64 (m, 1H)                                                       |

<sup>3</sup>Получава се съгласно метод, описан в Пример 1(с), от 3-флуоро-4-хидропиридин и съединява хидролиза на естера.

<sup>4</sup>Получава се съгласно методите, описани в Пример 9 (а) и (b), от 4-амино-2-метоксибензоат

ТАБЛИЦА

1 (продължение)

| No. | Съединение                                                                          | Метод                                                                                                                                                                                        | MS: m/z                                 | <sup>1</sup> H NMR (MHz, разтворител)                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7   |  | 4-(1-oxo-4-пиридинил) бензойна киселина <sup>7</sup> и 1-(6-бромоцифр-2-пиридинил) пиперезин: при реакцията се използва 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимилид и 1-хлорокарбенилтриазол | 552/554<br>(M+H) <sup>+</sup><br>(1 Br) | (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 3.15 (q, 4H), 3.75 (b, 4H), 7.45 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (t, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.12 (q, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.30 (q, 1H)                                            |
| 8   |    | 4-(2-циано-4-пиридинил) бензойна киселина <sup>7</sup> и 1-(6-бромоцифр-2-пиридинил) пиперезин: при реакцията се използва 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимилид                        | 561/563<br>(M+H) <sup>+</sup><br>(1 Br) | (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 3.15 (q, 4H), 3.72 (b, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.60-7.80 (m, 5H), 7.86 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.13 (q, 1H), 8.30 (q, 1H), 8.79 (q, 1H)                                                     |
| 9   |    | 4-(2-циано-4-пиридинил) бензойна киселина <sup>7</sup> и 1-(6-бромоцифр-2-пиридинил) пиперезин: при реакцията се използва 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимилид                        | 551/553<br>(M+H) <sup>+</sup><br>(1 Br) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3.06 (b, 4H), 3.20-3.80 (b, 4H+H <sub>2</sub> O), 7.15 (q, 1H), 7.18 (q, 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 (q, 1H), 8.47 (q, 1H) |

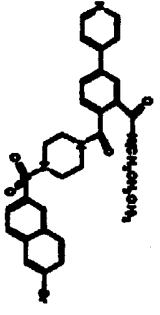
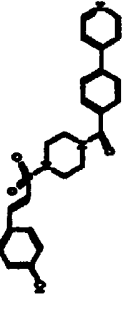
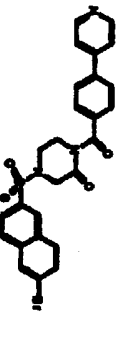
<sup>7</sup>Получава се от 4-(4-пиридинил)бензойна киселина, както е описано в Пример 3(e), чрез естерифициране, последвано от окисление с 3-хлоропероксобензойна киселина и следваща хидролиза на естера

<sup>8</sup>Получава се от 4-хлоро-2-пиридинил и 4-карбоксифенилборна киселина с палладиев катализатор, бис-(три-о-толилфосфин)палладиев хлорид

<sup>9</sup>Получава се от 2-(N'-трет-бутоксикарбонилмалони)-4-бромоцифр-2-пиридинил и 4-карбоксифенилборна киселина и палладиев катализатор, [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дипалетиламинат

ТАБЛИЦА

1 (продължение)

| No. | Съединение                                                                         | Метод                                                                                                                                                                            | MS: m/z                           | <sup>1</sup> H NMR (MHz, разтворител)                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10  |  | 1-(6-бромонафт-2-ил)пиридин-4-(4-пиридил)бензоксипиперезин <sup>9</sup> ; и димеризовани: при реакцията се използва 1-(3-дметилпиридинил)-3-етилкарбодимид и 1-хидроксипиперидин | 667/669 (M+H) <sup>+</sup> (1 Br) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , при 373 K): 8.3.18 (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 (s, 1H), 8.63 (m, 2H) |
| 11  |   | 4-(4-пиридил)бензойна киселина и 1-[(E)-4-хлоростирилуил]пиридин <sup>10</sup> ; при реакцията се използва 1,3-дипирилоксили карбодимид и 1-хидроксипиперидин                    | 468/470 (M+H) <sup>+</sup> (1 Cl) | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.3.20 (m, 4H), 3.65 (bs, 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, 1H)                                                       |
| 12  |   | 6-бромонафт-2-илуилхлорид и 2-оксо-1-[(4-пиридил)бензоксипиперезин] <sup>10</sup>                                                                                                | 552 (M+H) <sup>+</sup>            | (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.3.64 (dd, 2H), 4.00 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.70-7.95 (m, 4H), 7.97-8.05 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.30 (s, 1H)                                                             |

<sup>9</sup>Получава се от естера, описан в Пример 10, чрез хидролиза с основа

<sup>10</sup>Описан в WO96/100022 Ex57, стр. 109, последен параграф

<sup>10</sup>Получава се чрез реакция на 4-(4-пиридинил)бензоил хлорид и 1-трет-бутоксимарбовил-3-оксопиперезин и следващо третиране с трифлуороцетна киселина

## Патентни претенции

## 1. Съединение с формула I

A-B-X<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)-L<sup>1</sup>-T<sup>2</sup>(R<sup>3</sup>)-X<sup>2</sup>-Q I  
в която:

A е 5- или 6-членен моноциклен ароматен пръстен, съдържащ 1, 2 или 3 азотни атома в пръстена, евентуално заместени с един, два или три атома или групи, избрани от хало, оксо, карбокси, трифлуорометил, циано, amino, хидрокси, нитро, C<sub>1-4</sub> алкил (например метил или етил), C<sub>1-4</sub> алкокси (например метокси или етокс), C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил, C<sub>1-4</sub> алкиламино (например метиламино или етиламино) или ди-C<sub>1-4</sub> алкиламино (например диметиламино или диетиламино);

B е фениленов пръстен, евентуално заместен с един или два заместителя, избрани от:

хало, трифлуорометил, трифлуорометокси, циано, нитро, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил и C<sub>2-4</sub> алкинил; заместител -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Y<sup>1</sup>, където n е 0-4 и Y<sup>1</sup> е избран от хидрокси, amino, карбокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>2-4</sub> алкенилокси, C<sub>2-4</sub> алкинилокси, C<sub>1-4</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub> алкиламино, пиролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, 1-оксотииоморфолино, 1,1-диоксотииоморфолино, пиперизин-1-ил, 4-C<sub>1-4</sub> алкилпиперизин-1-ил, C<sub>1-4</sub> алкилтио, C<sub>1-4</sub> алкилсулфинил, C<sub>1-4</sub> алкилсулфонил, C<sub>2-4</sub> алканоиламино, бензамидо, C<sub>1-4</sub> алкилсулфонамидо и фенилсулфонамидо,

заместител -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Y<sup>2</sup>, където n е 0-4 и Y<sup>2</sup> е избран от карбокси, карбамоил, C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил, N-C<sub>1-4</sub> алкилкарбамоил, N,N-ди-C<sub>1-4</sub> алкилкарбамоил, пиролидин-1-илкарбонил, пиперидинокарбонил, морфолинокарбонил, тиоморфолинокарбонил, 1-оксо-тиоморфолинокарбонил, 1,1-диоксотииоморфолинокарбонил, пиперазин-1-илкарбонил, 4-C<sub>1-4</sub> алкилпиперазин-1-илкарбонил, C<sub>1-4</sub> алкилсулфонамидокарбонил, фенилсулфонамидокарбонил и бензилсулфонамидокарбонил,

заместител с формула -X<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>, където X<sup>3</sup> е група с формула CON(R<sup>5</sup>), CON(L<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>), C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>O, O, N(R<sup>5</sup>) или N(L<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>), L<sup>2</sup> е C<sub>1-4</sub> алкилен, Y<sup>2</sup> включва изцяло дефинираните непосредствено по-горе значения и всеки R<sup>5</sup> независимо е водород или C<sub>1-4</sub> алкил; и заместител с формула -X<sup>3</sup>-L<sup>3</sup>-Y<sup>1</sup>, където X<sup>3</sup> е група с формула CON(R<sup>5</sup>), CON(L<sup>3</sup>-Y<sup>1</sup>), C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>O, O, N(R<sup>5</sup>) или N(L<sup>3</sup>-Y<sup>1</sup>), L<sup>3</sup> е C<sub>2-4</sub> алкилен, Y<sup>1</sup> включва всяко дефинирано непосредствено по-

горе значение и всеки R<sup>5</sup> независимо е водород или C<sub>1-4</sub> алкил, където която и да е хетероциклена група в заместител на B евентуално има 1 или 2 заместители, избрани от карбокси, карбамоил, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил, N-C<sub>1-4</sub> алкилкарбамоил, N,N-ди-C<sub>1-4</sub> алкилкарбамоил, и където всяка фенилова група в заместител B евентуално има 1 или 2 заместители, избрани от хало, трифлуорометил, циано, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>2-4</sub> алкенилокси и C<sub>2-4</sub> алкинилокси;

T<sup>1</sup> е N; T<sup>2</sup> е N; и групата, представена с T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, L<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> е 1,4-пиперазиндинилов пръстен, евентуално заместен с един или два заместителя, избрани от хидрокси, оксо, карбокси и C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил; или един от следните:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR<sup>1</sup>, -CO-R, -CO-NRR<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-NRR<sup>1</sup>;

където n е 0, 1 или 2, предпочита се n да е 1 или 2;

R и R<sup>1</sup> се избират независимо от водород, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, хидрокси, C<sub>1-4</sub> алкил, карбокси, C<sub>1-4</sub> алкил и C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил, C<sub>1-4</sub> алкил или където е възможно R или R<sup>1</sup> могат заедно да образуват 5- или 6-членен, евентуално заместен, наситен или частично ненаситен (предпочита се наситен) хетероциклен пръстен, който може да включва допълнително към азота, с който са свързани R или R<sup>1</sup>, 1 или 2 допълнителни хетероатоми, избрани от азот, кислород или сяра.

X<sup>1</sup> е CO;

X<sup>2</sup> е S(O)<sub>2</sub>;

Q е фенил, нафтил, фенил, C<sub>1-4</sub> алкил, фенил, C<sub>2-4</sub> алкенил, фенил, C<sub>2-4</sub> алкинил или хетероциклено множество, съдържащо до 4 хетероатома, избрани от азот, кислород или сяра и Q е евентуално заместен с един, два или три заместителя, избрани от хало, трифлуорометил, трифлуорометокси, циано, хидрокси, amino, нитро, трифлуорометилсулфонил, карбокси, карбамоил, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>2-4</sub> алкенилокси, C<sub>2-4</sub> алкинилокси, C<sub>1-4</sub> алкилтио, C<sub>1-4</sub> алкилсулфинил, C<sub>1-4</sub> алкилсулфонил, C<sub>1-4</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub> алкиламино, C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил, N-C<sub>1-4</sub> алкилкарбамоил, N,N-ди C<sub>1-4</sub> алкилкарбамоил, C<sub>2-4</sub> алканоил, C<sub>2-4</sub> алканоиламино, хидрокси-C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> алкил, карбокси, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub>



алкоксикарбонил  $C_{1-4}$  алкил, карба-моил  $C_{1-4}$  акил, N- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил  $C_{1-4}$  алкил, N,N-ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил  $C_{1-4}$  алкил, фенил, хетеро-арил, фенокси, фенилтио, фенил-сулфинил, фенилсулфонил, бензил, бензоил, хетеро-арилокси, хетероарилтио, хетероарил-сулфинил, и хетероарилсулфонил и където е посочено хетероариловият заместител или хетеро-арило-вата група в хетероарил съдържащия заместител е 5-членен или 6-членен моноциклен хетероарилов пръстен, съдържащ до 3 хетеро-атома, избрани от азот, кислород и сяра, и където този фенил, хетероарил, фенокси, фенилтио, фенилсулфинил, фенилсулфонил, хетеро-арилокси, хетероарилтио, хетероарил-сулфинил, хетероарилсулфонил, бензил или бензоил заместител, има евентуално 1,2 или 3 заместителя, избрани от хало, трифлуорометил, циано, хидрокси, amino, нитро, карбокси, карбамоил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $C_{1-4}$  алкиламино,  $C_{1-4}$  алкокси-карбонил, N- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил, N,N-ди- $C_{1-4}$  алкилкарбамоил и  $C_{2-4}$  алканоиламино; и техни фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където A е пиридил, пиримидинил и пиридазинилов пръстен.

3. Съединение с формула I съгласно претенция 2, където A е 4-пиримидинил или 4-пиридил.

4. Съединение с формула I съгласно всяка претенция от 1 до 3, където B е p-фенилен.

5. Съединение с формула I съгласно дефиницията в претенция 1, където A е пиридил, пиримидинил или пиридазинил;

B е p-фенилен; и

Q е стирил или нафтил, евентуално заместен с флуоро, хлоро или бромо, или фенил, евентуално заместен с флуорофенил, хлорофенил или бромфенил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

6. Съединение с формула I, избрано от: 1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил] пиперазин;

1-(6-хлоронафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил] пиперазин;

1-(6-бромонафт-2-илсулфонил)-4-[4-(4-пиридазинил)бензоил] пиперазин;

и техни фармацевтично приемливи соли.

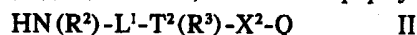
7. Съединение с формула I съгласно всяка претенция 1 до 6 за използване в медицинската терапия.

8. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула I съгласно всяка претенция 1 до 6 и фармацевтично приемлив разтворител или носител.

9. Използване на съединение с формула I съгласно всяка претенция от 1 до 6 за получаване на медикамент, използван за предизвикване на инхибиторен ефект към Фактор  $X_a$ .

10. Метод за получаване на съединение с формула I съгласно дефиницията в претенция 1, включващ:

а) за получаване на съединенията с формула I реакция, обикновено в присъствие на подходяща основа, на амин с формула II



и киселина с формула III



или тяхно реактивоспособно производно;

б) реакцията на съединение с формула Z-B-X<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)-L<sup>1</sup>-T<sup>2</sup>(R<sup>3</sup>)-X<sup>2</sup>-Q VII

където Z е заместена група и активирано производно на пръстен A;

с) чрез образуване на пръстен A в съединения с формула VII, където Z е функционална група, способна да се циклизира;

д) реакция на съединение с формула VIII A-B-X<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)-L<sup>1</sup>-NH(R<sup>3</sup>) VIII

и съединение с формула IX



където Z е замествана група; или

е) за получаване на съединения с формула I чрез свързване на T<sup>2</sup> към Q и получаване по този начин на -T<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-Q множество; може да се използва метод, аналогичен на описания за вариант (а) на метода за получаване на B-X<sup>1</sup>-T<sup>1</sup> множеството.

45

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Курукафова

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 42324

Тираж: 40 ВН