

(19)



(10) **LT 3284 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3284**

(21) Paraiškos numeris: **IP475**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 04 02**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **871262, 1992 04 23, US**

(72) Išradėjas:

Mark E. Duggan, US
George Hartman, US
Melissa S. Egbertson, US
Nathan Ihle, US
Laura M. Turchi, US
William F. Hoffman, US

(73) Patent savininkas:

MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, US

(74) Patentinis patikėtinis:

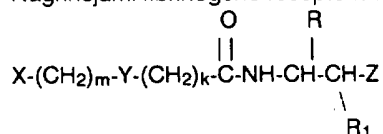
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Fibrinogeno receptoriaus antagonistai

(57) Referatas:

Nagrinėjami fibrinogeno receptoriaus antagonistai, kurių formulė:



kurie naudojami fibrinogeno susirišimo su trombocitais inhibavimui ir trombocitų agregacijos inhibavimui.

Šis išradimas yra susijęs su fibrinogeno receptoriaus antagonistų, kurių formulė I, atradimu ir panaudojimu fibrinogeno susirišimo su trombocitais inhibavimui ir trombocitų agregacijos inhibavimui, taikant žinduoliams, dažniausiai žmonėms.

Trombocitų sąveika su koaguliacine ir fibrinolitine sistema palaikant hemostazę gali tapti patogenine ir gali būti tikslinga jos išvengti arba reikalinga gydyti. Fibrinogeno receptoriaus antagonistai, aprašomi I formule, yra naudingi gydant įvairias ligas, susijusias su trombocitų agregacija ir fibrino susidarymu.

Susidomėjimas trombocitų inhibitoriais vėl išaugo ryšium su geresniu trombocitų ir trombozės rolės supratimu kraujagyslių patogenezeės procesuose, įskaitant nestabilią stenokardiją, aštrų miokardo infarktą ir insultą.

Trombocitai yra panašios į ląsteles, neturinčias branduolio dalelės, aptinkamos visų žinduolių kraujyje, kurios dalyvauja kraujo koaguliacijoje. Fibrinogenas yra glikoproteinas, kuris įeina į kraujo plazmos sudėtį. Fibrinogenas dalyvauja trombocitų agregacijoje ir fibrino susidaryme kraujo krešėjimo metu. Trombocitai nusėda ant kraujagyslių mikropažeidimų, kur veikia daug fiziologinių antagonistų, inicijuojančių trombocitų agregaciją, užsibaigiančią trombocitinio kamščio susiformavimu, kuris apriboja kraujo praradimą. Jeigu trombocitinis kamštis susidaro kraujagyslių viduje, pažeidžiama normali kraujo cirkuliacija.

Trombocitų membranų receptoriai vaidina svarbiausią vaidmenį trombocitų adhezijos ir agregacijos procesų metu. Yra žinoma, kad fibrinogeno sąveika su trombocitų membranos komplekso IIb/IIIa receptoriumi yra esminė normaliai trombocitų veiklai.

Zimmerman ir kt., JAV patente Nr. 4 683 291 aprašo peptidus, naudojamus fibrinogeno-trombocitų, trombo-
citų-trombocitų ir tarpląstelinės sąveikos tyrime.
5 Aprašomi peptidai buvo naudingi, norint sustabdyti arba išvengti trombo arba krešulio susidarymą kraujyje.

Piershabache ir kt., JAV patente Nr. 4 589 881 pateikia seką 11.5 kDa polipeptidinio fibronektino fragmento,
10 kuris suteikia fibronektinui aktyvumą.

Ruoslahti JAV patente Nr. 4 614 517 aprašo tetra-
peptidą, kuris pakeičia ląstelių adhezinių aktyvumą
įvairiems substratams, ir Fig. 1 pateikia polipeptidus,
15 kurie susintetinti Ruoslahti ir kt., siekiant nustatyti mažiausią peptidą, pasižymintį poveikiu į ląstelių adhezinių aktyvumą. Ruoslahti ir kt. JAV patente Nr. 4 578 078 aprašo analogiškus tetrapeptidus.

20 Piershabacher ir kt., Proc. Natl. Acad. Sci USA, vol. 81, pp. 5985-5988, October, 1984, aprašo fibronektino ląstelių atpažinimo centro variantus, kurie išlaiko prisijungimą skatinantį aktyvumą. Piershabacher ir kt. tolesniuose tyrimuose nustatė ląstelių adheziją
25 skatinantį aktyvumą eilėje struktūrų, artimų Arg-Gly-Asp-Ser peptidui ir parodė, kad arginino, glicino ir aspartato amino rūgščių liekanos negali būti pakeistos netgi į panašias amino rūgštis, tačiau serinas gali būti pakeistas į keletą amino rūgščių neprarandant
30 aktyvumo.

Ruoslahti ir kt., Science, Vol. 238, pp., 491-497, October 23, 1987, aptaria ląstelių adhezijos baltymus. Jie atskirai pabrėžia, kad "fibronektino prisijungimo
35 prie ląstelių domeno amino rūgščių sekos nustatymas ir jo dublikacija su sintetiniais peptidais leidžia

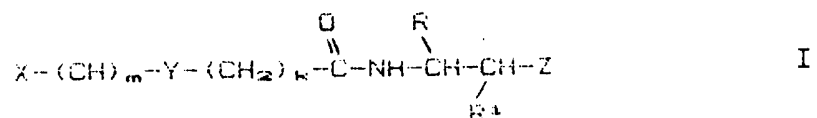
išskirti seką Arg-Gly-Asp (GRD) kaip esminę struktūrą, kuria ląstelės atpažįsta fibronektinę".

Cheresh, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 84, pp. 6471-6475, September 1987, aprašo Arg-Gly-Asp specifinį adhezijos receptorių, kuris dalyvauja prisijungiant fibrinogenui ir fon Willebrandt faktoriui.

Adams ir kt. JAV patente Nr. 4 857 508 aprašo tetrapeptidus, kurie inhibuoja trombocitų agregaciją ir trombo susidarymą.

Todėl šio patento tikslas yra pasiūlyti fibrinogeno receptoriaus antagonistus, kurie būtų naudingi inhibuojant fibrinogeno susirišimą su trombocitais ir inhibuojant trombocitų agregaciją. Kitu aspektu šis patentas yra susijęs su naujų junginių - fibrinogeno receptoriaus antagonistų pateikimu. Kiti šio patento tikslai apima fibrinogeno susirišimo su trombocitais ir trombocitų agregacijos metodų pateikimą, naudojant naujas medžiagas kaip fibrinogeno receptoriaus antagonistus. Šie ir kiti tikslai yra pasiekiami būdais, aprašytais žemiau.

Šiame išradime pateikiami junginiai - fibrinogeno receptoriaus antagonistai, kurių formulė:



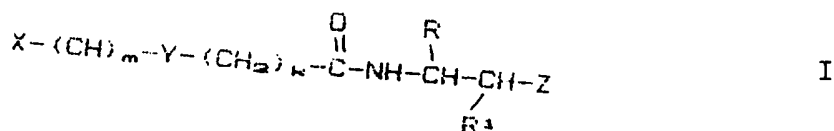
naudojami fibrinogeno susirišimo su trombocitais ir trombocitų agregacijos inhibavimui. Aukščiau paminėtos medžiagos gali būti naudojamos, siekiant paveikti fibrinogeno receptorių, panaudojant metodą, kuris apima terapiškai efektyvaus, bet netoksinio tokio junginio kiekio įvedimą žinduoliams, dažniausiai, žmonėms.

Vaistinė kompozicija, susidedanti iš tinkamo farmacinio užpildo ir disperguoto jame efektyvaus, bet netoksiško tokios medžiagos kiekio, yra kitas šio išradimo požymis.

5

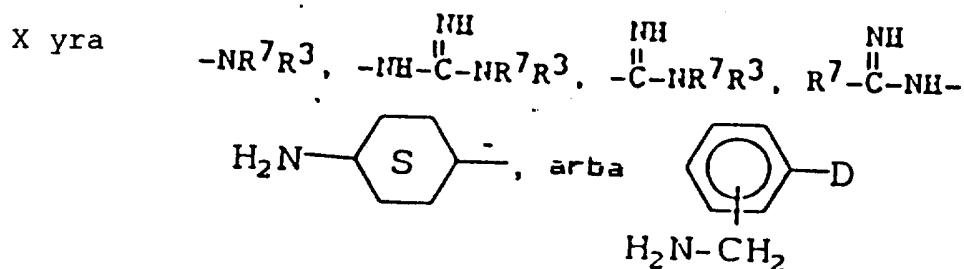
Junginiai - fibrinogeno receptoriaus antagonistai, aprašomi I formule yra naudojami metode, paremtame fibrinogeno ir trombocitų susirišimo ir trombocitų agregacijos inhibicija. Fibrinogeno receptoriaus antagonistai, pateikti šiame išradime yra iliustruojami junginiais, kurių formulė:

15

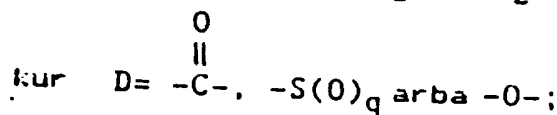


kurioje

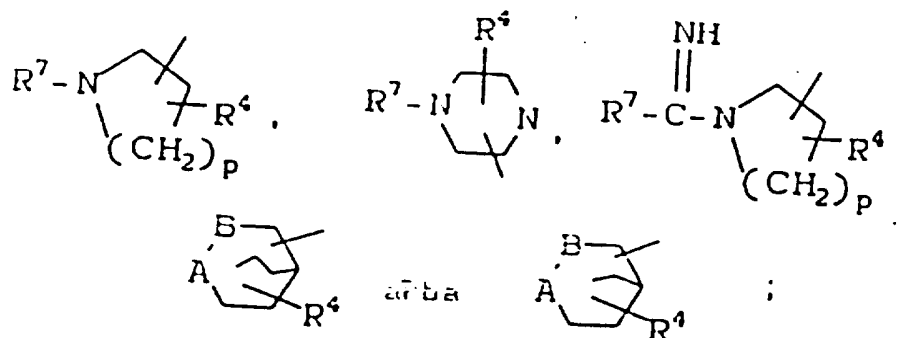
20



25



30

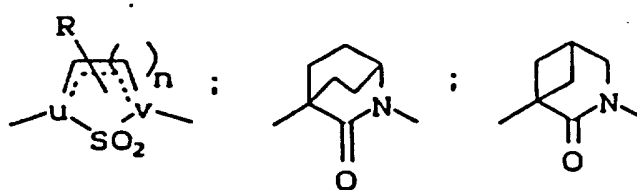


35

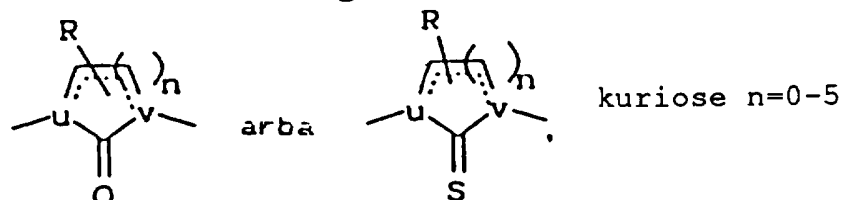
kuriuose A=N ir B=-CH₂-, arba A=-CH- ir B=NR⁷;

Y yra

5

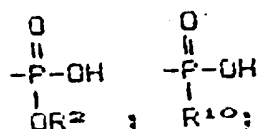


10



Z yra CO_2R^2 ;

15



kuriose R^{10} yra C_{1-8} alkilas, arilas, aril C_{1-8} alkilas;

u yra $-\text{CH}-$, $-\text{C}-$, arba $-\text{N}-$;

20

v yra $-\text{CH}-$, $-\text{C}-$, arba $-\text{N}-$;

R ir R^1 yra nepriklausomai

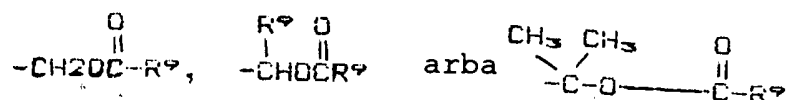
25

vandenilis, arilas, kur arilas yra apibrėžiamas kaip mono- arba policiklinė aromatinė sistema, susidedanti iš 5 arba 6 narių žiedo, turinčio 0, 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš azoto, deguonies ir sieros; ir fenilo, pakeisto arba nepakeisto viena arba daugiau grupių, pasirinktų iš vandenilio, fluoro, chloro, bromo, jodo, ciano, trifluormetilo, C_{1-3} alkoksilo, C_{1-5} alkilkarboniloksilo, C_{1-5} alkoksikarboksilo, C_{1-5} alkilo, amino C_{1-5} alkilo, hidroksikarbonil C_{0-5} alkilo, arba hidroksikarbonil C_{1-5} alkoksilo, C_{0-6} alkilo-, pakeistu arba nepakeistu viena arba daugiau grupių, pasirinktų iš fluoro, chloro, bromo, jodo, hidroksilo, C_{1-5} alkilkarbonil (C_{0-8} alkil)amino, aril C_{1-5} alkilkarbonil (C_{0-8} alkil)amino, ariloksilo, C_{1-10} al-

35

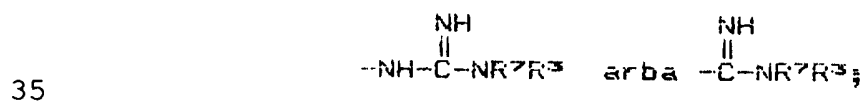
koksilo, C_{1-5} alkoksikarbonilo, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, C_{1-5} alkil-karboniloksilo, C_{3-8} cikloalkilo, aril, okso, amino, C_{1-6} alkilo, C_{1-3} alkilamino, amino C_{1-3} alkilo, aril C_{0-5} alkilaminokarbinilo, fenil C_{1-3} alkilamino, 5 aminokarbonil C_{0-4} alkilo, C_{1-8} alkil-sulfonil(C_{0-8} alkil)amino, aril C_{0-10} alkilsulfonil-(C_{0-8} alkil)alkilsulfonilo, C_{0-8} alkilosulfonilo, hidroksikarbonil- C_{0-5} alkilo, C_{1-8} alkiloksikarbonil (C_{0-8} alkil)amino, aril C_{0-10} alkiloksikarbonil (C_{0-8} alkil)amino, C_{0-8} alkilamino-karbonil 10 (C_{0-8} alkil)amino, aril C_{0-8} alkilaminokarbonil (C_{0-8} alkil)amino, C_{0-8} alkilaminokarboniloksilo, aril C_{0-10} alkilaminokarboniloksilo, C_{0-8} alkilaminosulfonil (C_{0-8} alkil)amino, aril C_{0-8} alkilaminosulfonil (C_{0-8} alkil)amino, C_{0-8} alkilaminosulfonilo, arba aril C_{0-8} alkilaminosulfonilo, su sąlyga, kad prijungti prie anglies atomo R 15 arba R^1 turi tik vieną hetero atomą;

R^2 vandenilis, C_{1-12} alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba keliomis C_{1-6} alkilo grupėmis, 20



kur R^9 = šakotas arba nešakotas C_{1-6} alkilas, arba 25 fenilas ir kur R^9 , kada yra daugiau negu vienas, gali būti tas pats arba skirtingas;

R^7 , R^3 ir R^4 yra nepriklausomai vandenilis, C_{1-12} alkilas, pakeistas arba nepakeistas su viena arba daugiau C_{1-6} 30 alkilo grupėmis, aril C_{0-4} alkilas, arba ciano, su sąlyga, kad tai R^7 ir R^3 yra nepriklausomai ciano, X yra



k yra 1-4;

m yra 1-4;

p yra 1-6;

5

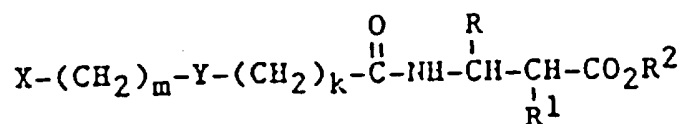
q yra 0-2;

arba farmacijoje priimtinos jų druskos, arba jų optiniai izomerai.

10

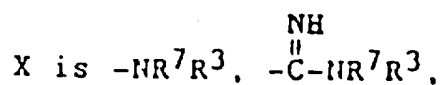
Tinkamiausi pateikto išradimo junginiai turi šias formules:

15

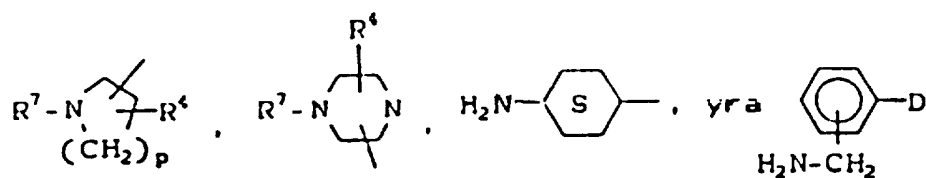


I

kurioje



20



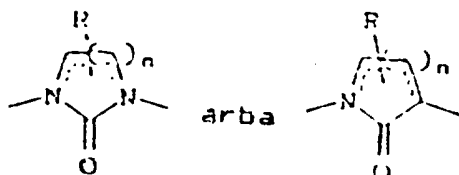
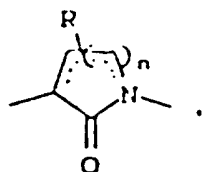
25

kuriose $D = \overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-, -S(O)_q-, \text{ arba } -O-;$

30

Z yra CO_2R^2

Y yra

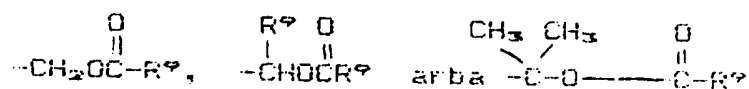


kur n yra 1, 2 arba 3;

R ir R^1 yra nepriklausomai parinkti iš fenilo, tiofeno, imidazolo, naftilo, indolo, indazolo, tionafteno iš
 5 pakeistų arba nepakeistų hidroksilu, halogenu, hidroksikarbonil C_{0-5} alkilu, C_{1-3} alkilu, pakeistu arba nepakeistu viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš arilo, ariloksilo, C_{1-10} alkoksilo, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, aril C_{0-5} alkilaminokarbonilo, vandeniliu,
 10 C_{0-6} alkilu, pakeistu arba nepakeistu viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš halogeno, hidroksilo, C_{1-6} alkilsulfonilamino, aril C_{0-6} alkilsulfonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilo, aril C_{0-6} alkilsulfonilo, C_{1-6} alkilkarbonilamino, aril C_{1-5} alkilkarbonilamino, ariloksilo,
 15 C_{1-10} alkoksi, C_{1-5} alkoksikarbonilo, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, C_{1-5} alkilkarboniloksilo, C_{3-8} cikloalkilo, arilo, okso, amino, C_{1-6} alkilo, C_{1-3} alkilamino, amino C_{1-3} alkil, aril C_{0-5} alkilaminokarbonilo, fenil C_{1-3} alkilamino, aminokarbonil C_{0-4} alkilo, arba hidroksikarbonil C_{0-5}
 20 alkilo, su sąlyga, kad anglies atomas, prie kurio prijungtas R arba R^1 , turi tik vieną hetero atomą,

R^2 yra vandenilis, C_{1-12} alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba keliomis C_{1-6} alkilo grupėmis,

25



kuriose R^9 = šakotas arba nešakotas C_{1-6} alkilas, arba
 30 fenilas ir kuriose R^9 , kada yra daugiau negu vienas, gali būti tas pats arba skirtingas;

R^7 , R^3 ir R^4 yra nepriklausomai vandenilis, arba C_{1-3} alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba
 35 daugiau C_{1-6} alkilo grupėmis;

k yra 1-4;

m yra 1-4;

q yra 0 arba 2;

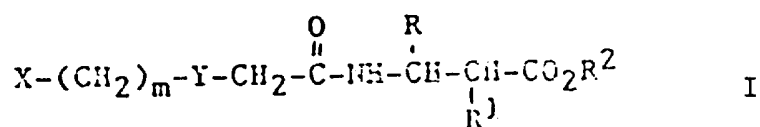
5

p yra 1-3;

arba farmacijoje priimtinos jų druskos, arba jų optiniai izomerai.

10

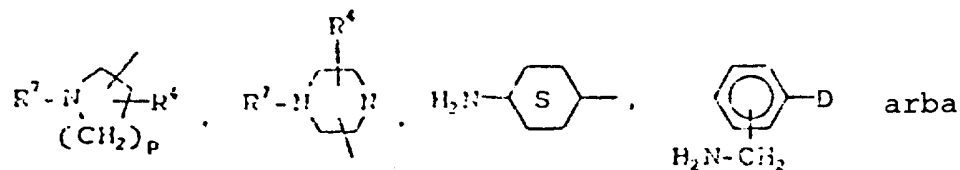
Tinkamiausi pateikto išradimo junginiai turi šias formules:



15

X yra

20



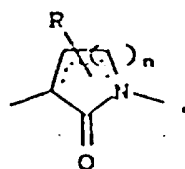
25

kuriose d = -O-, -S-, arba $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$,

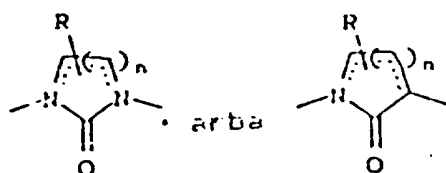
Z yra CO_2R^2

Y yra

30



35



kur n yra 1, 2 arba 3;

R ir R^1 yra nepriklausomai parinkti iš fenilo, tiofeno, imidazolo, naftilo, indolo, indazolo, tionafteno iš
 5 pakeistų arba nepakeistų hidroksilu, halogenu, hidroksikarbonil C_{0-5} alkilu, C_{1-3} alkilu, pakeistu arba nepakeistu viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš arilo, ariloksilo, C_{1-10} alkoksilo, C_{0-5} alkilamino-
 10 karbonilo, aril C_{0-5} alkilaminokarbonil, vandeniliu, C_{0-6} alkilu, pakeistu arba nepakeistu viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš halogeno, hidroksilo, C_{1-5} alkilsulfonilamino, aril C_{1-5} alkilkarbonilamino, aril-
 oksilo, C_{1-10} alkoksilo, C_{1-5} alkoksikarbonilo, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, C_{1-5} alkilkarboniloksilo, C_{3-8} ciklo-
 15 alkilo, arilo, okso, amino, C_{1-6} alkil, C_{1-3} alkilamino, amino C_{1-3} alkil, aril C_{0-5} alkilaminokarbonil, fenil C_{1-3} alkilamino, aminokarbonil C_{0-4} alkilo, arba hidroksi-
 karbonil C_{0-5} alkilo, su sąlyga, kad anglies atomas, prie kurio prijungtas R arba R^1 , turi tik vieną hetero
 20 atomą,

R^2 yra vandenilis;

R^7 , R^3 ir R^4 yra vandenilis;
 25

m yra 1-4;

p yra 2-4;

30 arba farmacijoje priimtinos jų druskos, arba jų optiniai izomerai.

Šiame išradime naudojami tokie sutrumpinimai:

35 Bn, benzilas; MMM, N-metilmorfolinas; HOBt, 1-hidroksibenzotriazolas; EDC, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimidohidrochloridas; DMF, dimetilformami-

das; BOC, t-butiloksikarbonilas; pTSA, p-toluolsulfo-
ninė rūgštis; DMS, dimetilsulfidas; TFA, trifluoacto
rūgštis; THF, tetrahidrofuranas; TBDMS, t-butildime-
tilsililas.

5

Junginio, pažymėto I formule, farmacijoje priimtinos
druskos apima junginio, pažymėto I formule, įprastas
nenuodingas druskas arba ketvirtines amonio druskas,
sudarytas, pavyzdžiui, iš nenuodingų neorganinių ir
10 organinių rūgščių. Pavyzdžiui, tokios įprastos
nenuodingos druskos apima tuos junginius, kurie gauti
iš neorganinių rūgščių, tokių, kaip druskos, bromo,
sieros, sulfamino, fosforo, azoto ir panašių; ir
druskas gautas iš organinių rūgščių, tokių, kaip acto,
15 propano, gintaro, glikolio, stearino, pieno, obuolių,
vyno, citrinos, askorbino, pamoinė, maleino, hidro-
maleino, fenilacto, glutamino, benzoinė, salicinė,
sulfanilinė, 2-acetoksibenzoinė, fumaro, toluensul-
foninė, metansulfoninė, etano disulfoninė, oksalo,
20 izetioninė ir panašių.

Farmacijoje taikomos druskos, aprašytos šiame išradime,
gali būti susintetintos iš junginio, pažymėto I
formule, turinčio bazinę arba rūgštinę liekaną,
25 žinomais cheminiais metodais. Pagrindiniai, druskos buvo
gautos reaguojant laisvoms bazėms arba rūgštims su
stechiometriniais kiekiais arba pertekliumi neorganinės
arba organinės rūgšties arba bazės, kurios druską
norima gauti, tinkamame tirpiklyje arba įvairių
30 tirpiklių mišinyje.

Farmacijoje naudojamos I formule pažymėtų rūgščių
druskos lengvai gaunamos įprastu būdu, veikiant I
formule, pažymėtas rūgštis atitinkamu kiekiu bazės,
35 tokios, kaip šarminių arba žemės šarminių metalų
hidroksidai, pvz., natrio, kalio, ličio, kalcio arba
magnio, arba organinės bazės, tokios kaip aminos, pvz.,

dibenziletildiaminas, trietilaminas, piperidinas, pirolidinas, benzilaminas ir panašiomis, arba ketvirtiniu amonio hidroksidu, tokiu kaip tetrametilamonio hidroksidu ir pan.

5

Junginiai, aprašomi I formule, yra naudojami fibrinogeno susirišimo su trombocitais inhibavimui, trombocitų agregacijos inhibavimu, besiformuojančių trombozų arba embolių gydymui ir kaip preventyvinė priemonė prieš trombozų arba embolių susidarymą bei kaip ląstelių susiliejoimo proceso, tokio kaip spermatozoido ir kiaušialąstės susiliejoimas, mediatoriai, sukeliantys žinduolių apvaisinimo inhibiciją. Šie junginiai yra naudingi kaip farmaciniai agentai žinduoliams, ypatin-
10 gai žmonėms. Junginiai, aprašyti šiame išradime, gali būti taikomi pacientams, kuriems yra pageidautina apsaugoti nuo trombozės, inhibuojant fibrinogeno susirišimą su trombocitų membranos glikoproteinų komplekso IIb/IIIa receptoriais. Junginiai, aprašyti
15 šiame išradime taip pat gali būti naudojami siekiant išvengti arba moduluoti miokardo infarkto, nestabilios stenokardijos ir trombolitinio insulto vystymąsi aštrioje arba chroniškoje formoje. Be to, jie gali būti naudingi periferinių arterijų chirurgijoje (arterijų
20 transplantacija, miego arterijos endarterektomija) ir širdies kraujagyslių chirurgijoje, kada išorinis poveikis arterijoms ir organams ir/arba trombocitų sąveika su dirbtiniais paviršiais sukelia trombocitų agregaciją ir suardymą. Agreguoti trombocitai gali
25 sudaryti trombus arba tromboembolus. Junginiai, aprašyti šiame išradime, gali būti taikomi chirurginiams pacientams, siekiant išvengti trombozų arba tromboembolių susidarymo.

30

35 Širdies kraujagyslių chirurgijoje, siekiant prisotinti kraują deguonimi, paprastai naudojama ekstrakorporalinė kraujo apytaka. Trombocitai limpa prie ekstra-

- korporalinio šunto sienelių. Adhezija priklauso nuo sąveikos tarp GPIIb/IIIa, esančio ant trombocito membranos ir fibrinogeno, absorbuoto ant šunto paviršiaus. (Gluszek et al., Amer.J. Physiol., 1987, 252:H, pp 615-621). Trombocitai, atsipalaidavę nuo 5 dirbtinių paviršių pasižymi blogesnėmis hemostatinėmis funkcijomis. Junginiai, aprašyti šiame išradime gali būti taikomi siekiant išvengti adhezijos.
- 10 Kitos šių junginių taikymo sritys apima apsaugojimą nuo trombocitų trombozės, etromboembolijos, reokliuzijos ir restenozės trombolitinės terapijos metu arba po jos, ir apsaugojimą nuo trombocitų trombozės, tromboembolijos, reokliuzijos ir restenozės po koronarinių ir kitų 15 arterijų angioplastijos bei po koronarinių arterijų aplinkinio šuntavimo procedūrų.
- Junginiai, aprašomi I formule, gali būti taikomi žinduoliams kaip vaistinė kompozicija, kuri yra 20 netoksinė ir turi terapiškai efektyvų veikliosios medžiagos kiekį, sutinkamai su standartine farmacinė praktika, dažniausiai kartu su farmaciškai tinkamais nešikliais arba atskiedikliais, kartais su žinomais adjuvantais, tokiais, kaip alūnas. Junginiai gali būti 25 vartojami oraliniu arba parenteraliniu būdu, įskaitant įvedimą į veną, į raumenis, į kūno ertmes, į odą, po oda ir vietinį taikymą.
- Oralinio fibrinogeno antagonistų naudojimo atveju, 30 sutinkamai su šiuo išradimu, pasirinkti junginiai gali būti naudojami, pavyzdžiui, tablečių arba kapsulių formoje, arba vandeninio tirpalo arba suspensijos, formoje. Oralinio vartojimo tablečių atveju, paprastai pridedami įprastiniai užpildai, įskaitant laktozę ir 35 kukurūzų krakmolą bei sutepantys agentai, tokie kaip magnio stearatas. Oralinio vartojimo kapsulių forma atveju, naudingi atskiedikliai apima laktozę ir sausą

5 kukurūzų krakmolą. Kada oraliniam naudojimui yra reikalingos vandeninės suspensijos, aktyvus ingradientas yra maišomas su emulguojančiais ir suspenduojančiais agentais. Jeigu norima, pridedama saldumą, ir/arba aromata suteikiančių medžiagų.

10 Tuo vartojimo atveju, kada preparatas įvedamas į raumenis, kūno ertmes, į veną ir po oda, paprastai yra paruošiami sterilios aktyvaus ingrediento buferiniai tirpalai, kurie turi turėti atitinkamą pH reikšmę. Intraveninio vartojimo atveju turi būti kontroliuojama bendra ištirpusių medžiagų koncentracija, siekiant gauti izotoninį preparato tirpalą.

15 Šis išradimas taip pat apima vaistines kompozicijas, susidedančias iš terapiškai efektyvaus, bet netoksiško veikliojo junginio I formule kiekio kartu su farmaciškai tinkamu užpildu arba atskiedikliu (arba be jų), naudojamas susirgimų, susijusių su trombocitų
20 agregacija, fibrino susidarymu, trombo ir embolių susidarymu, gydymui ir išvengimui.

Kompozicijos, aprašytos šiame išradime apima fibrinogeno receptoriaus antagonistų junginius, aprašytus
25 šiame išradime, kartu su farmaciškai tinkamais užpildais, pvz., druskos tirpalu prie pH 7.4, taikomus siekiant gauti trombocitų agregacijos inhibiciją. Šios kompozicijos taip pat gali būti naudojamos kartu su antikoagulantais, tokiais, kaip heparinas arba
30 varfarinas (warfarin). Šios kompozicijos taip pat gali būti naudojamos kartu su trombolitiniais agentais, tokiais kaip plazminogeno aktyvatoriai arba streptokinazė, siekiant išvengti trombocitų agregacijos aštresnėje formoje. Kompozicijos taip pat gali būti
35 naudojamos kartu su antitromboziniais agentais, tokiais kaip aspirinas. Kompozicijos yra tirpios vandeniniuose

tirpaluose, todėl gali būti efektyviai taikomos tirpalų forma.

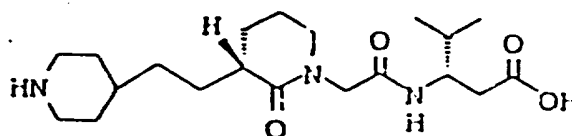
- 5 Naudojant junginius, aprašomus I formule, kaip fibrinogeno antagonistus, žmonių gydymui, dienos norma paprastai yra nustatoma gydančiojo gydytojo, atsižvelgiant į amžių, svorį ir individualaus paciento reakciją bei į paciento ligos požymių aštrumą.
- 10 Viename iš taikymo pavyzdžių, atitinkamas junginio kiekis yra įvedamas oralinių būdu infarktiniam pacientui prieš angioplastiją arba po jos. Įvedimas atliekamas prieš angioplastiją arba po jos ir atitinka
- 15 kiekį, kuris yra pakankamas, kad būtų galima išvengti trombocitų agregacijos, pvz., tokį kiekį, kuris leidžia pasiekti pastovią koncentraciją plazmoje, apytikriai 0.01-100 μM , dažniausiai, apytikriai, 0.01-10 μM .
- 20 Šis išradimas taip pat apima vaistinę kompoziciją, į kurią įeina junginiai, aprašyti šiame išradime, kartu su audinių plazminogeno faktoriaus aktyvatoriumi arba streptokinaze. Šis išradimas taip pat apima metodą trombo lizavimo pagreitinimui ir reokliuzijos išvengimui, į kurią įeina efektyvaus kiekio kompozicijų,
- 25 aprašytų šiame išradime, paskyrimas pacientui.
- 30 Šis išradimas pateikia metodą fibrinogeno susirišimo su kraujo trombocitais inhibavimui, trombocitų agregacijos inhibavimui, trombo arba embolių susidarymo gydymui, ir trombo arba embolių susidarymo išvengimui, tinkamą žinduoliams, ir apimantį terapiškai efektyvaus, bet netoksiško junginių, aprašytų šiame išradime, kiekio, kartu su farmaciškai tinkamais užpildais arba skiedikliais (arba be jų), taikymą.
- 35 Šis išradimas, be to, taip pat pateikia metodą fibrinogeno susirišimo su kraujo trombocitais

inhibavimui, trombocitų agregacijos inhibavimui, trombo
 arba embolių susidarymo gydymui, ir trombo arba embolių
 susidarymo išvengimui, tinkamą žinduoliams, apimanti
 5 terapiškai efektyvaus, bet netoksiško junginių,
 aprašytų šiame išradime, kiekio taikymą, kartu su
 trombolitiniais agentais, tokiais kaip audinių
 plazminogeno aktyvatorius arba streptokinazė,
 antikoaguliantais, tokiais kaip heparinas arba
 10 varfarinas (Warfarin), arba antitromboziniais agentais,
 tokiais kaip aspirinas, kartu su farmaciškai tinkamais
 nešikliais arba skiedikliais (arba be jų).

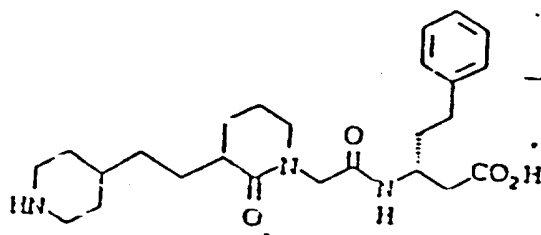
Toliau pateikti junginiai ir atitinkamos IK_{50} reikšmės
 (koncentracijos, kurios inhibuoja agregaciją 50%,
 15 palyginti su kontrole be šių junginių) iliustruoja ši
 išradimą.

Junginys

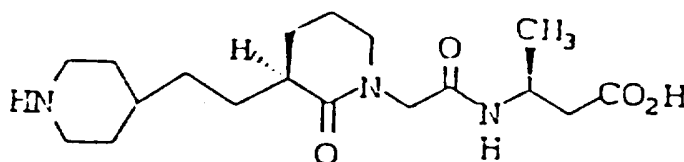
IK_{50}



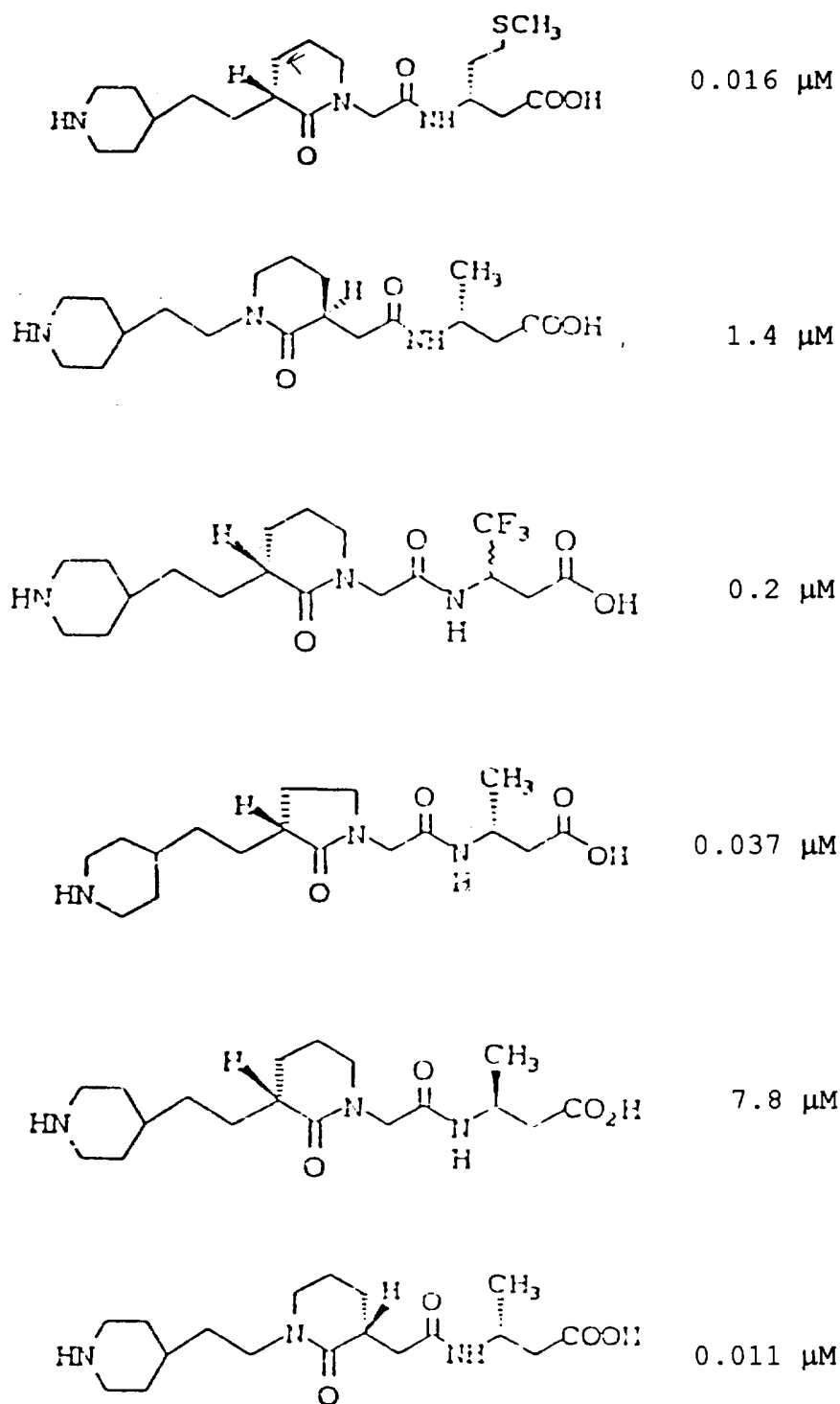
0.097 μM

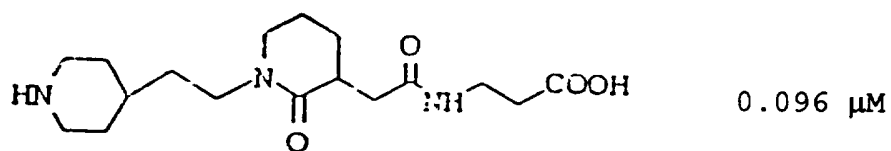
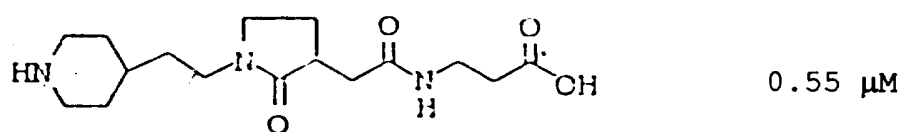
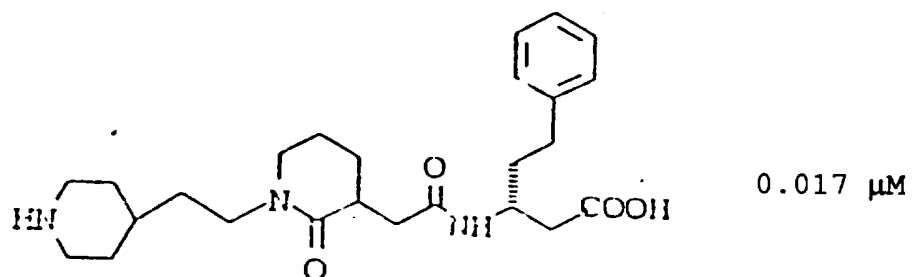
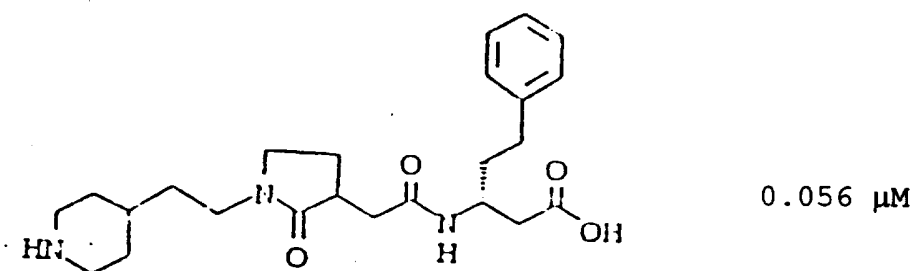
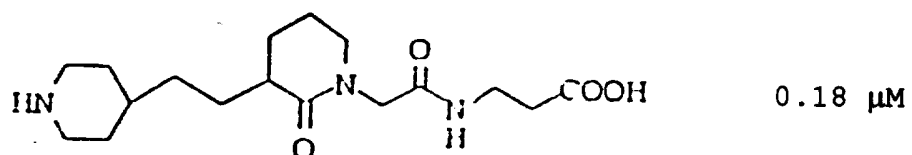
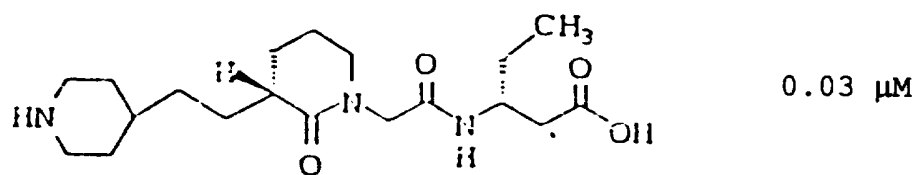


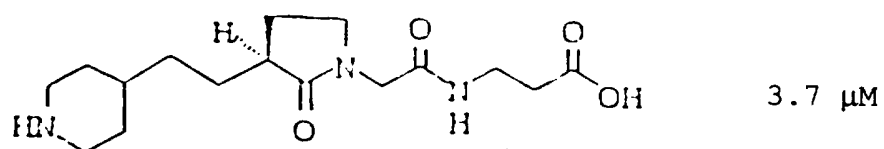
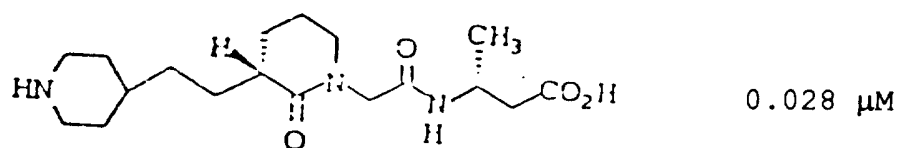
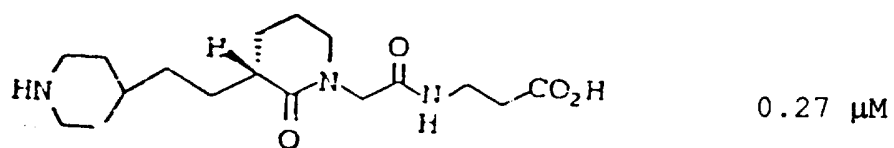
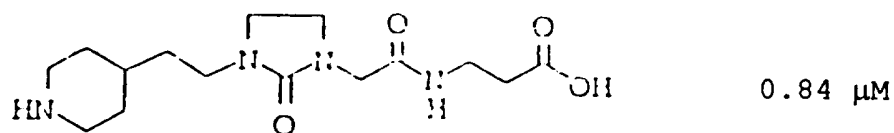
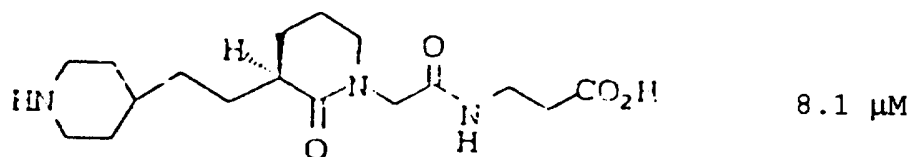
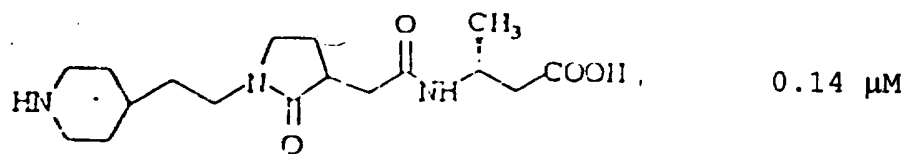
0.031 μM

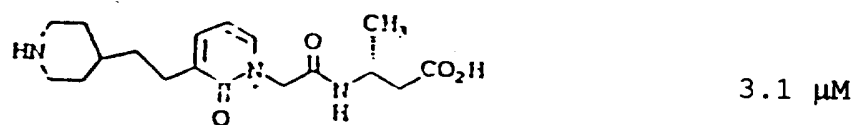
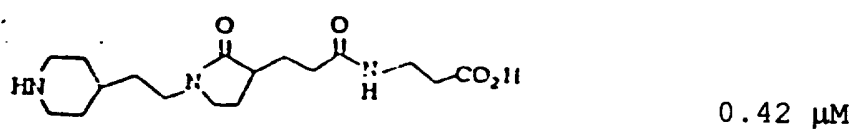
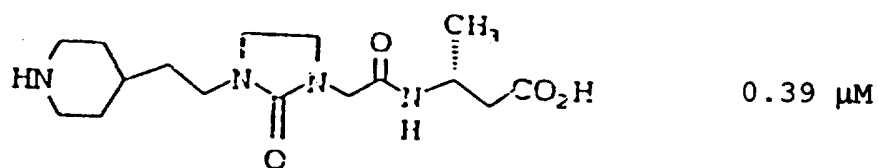
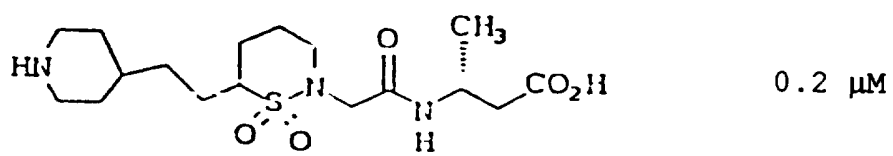
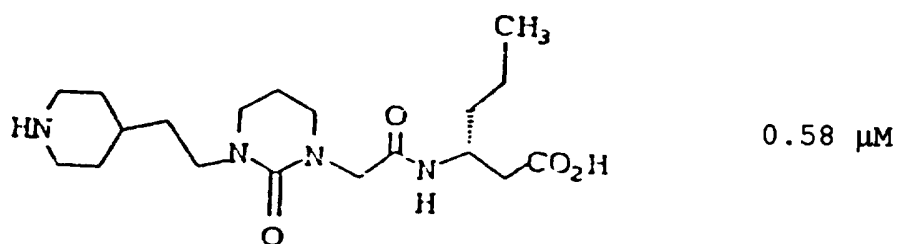
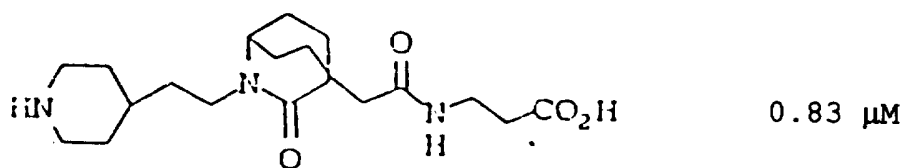


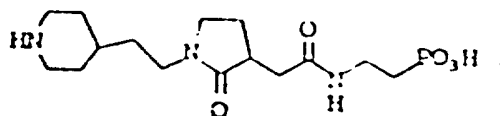
100 μM









0.55 μ M

Junginiai, aprašyti šiame išradime gali būti gauti pagal vieną iš toliau pateiktų bendrų metodikų:

5 I SCHEMA

Arilo arba alkilo alkoholis yra apsaugomas, jeigu tai yra reikalinga, ir oksiduojamas iki atitinkamo aldehido, naudojant oksalilo chloridą/DMSO, piridino chlorochromatą arba panašius reagentus. Paprastai oksidacija yra atliekama 0.5-6 val. halogeną turinčių angliavandenilių tirpikliuose, tokiuose, kaip CH_2Cl_2 , nuo -78°C iki kambario temperatūros. Gautam aldehydui reaguojant su karboalkoksimetileno fosforanu gaunamas reikalingas nesotus esteris. Paprastai reakcija yra atliekama 1-18 val. halogeną turinčiuose angliavandeniliniuose tirpikliuose, tokiuose, kaip CH_2Cl_2 , $0-60^\circ\text{C}$ temperatūroje. Veikiant šį esterį chiraliniu aminu, tokiu, kaip R-(+)-metilbenzilaminas, gaunamas diastomerinis aminų mišinys, kuris paprastai gali būti atskiriamas chromatografijos pagalba.

2 SCHEMA

Amino alkoholis yra apsaugojamas per N, naudojant BOC arba panašias tinkamas grupes, tokias, kaip CBZ, FMOC ir pan. ir veikiant jodu, gaunamas alkilhalogenidas. Paprastai šiam tikslui naudojamas jodas ir Ph_3P , o reakcija yra atliekama nuo 5 min. iki 10 val. aromatinuose tirpikliuose, tokiuose, kaip benzenas arba toluenas kartu su halogeną turinčiais angliavandeniliais, $0-50^\circ\text{C}$ temperatūroje. veikiant NaN_3

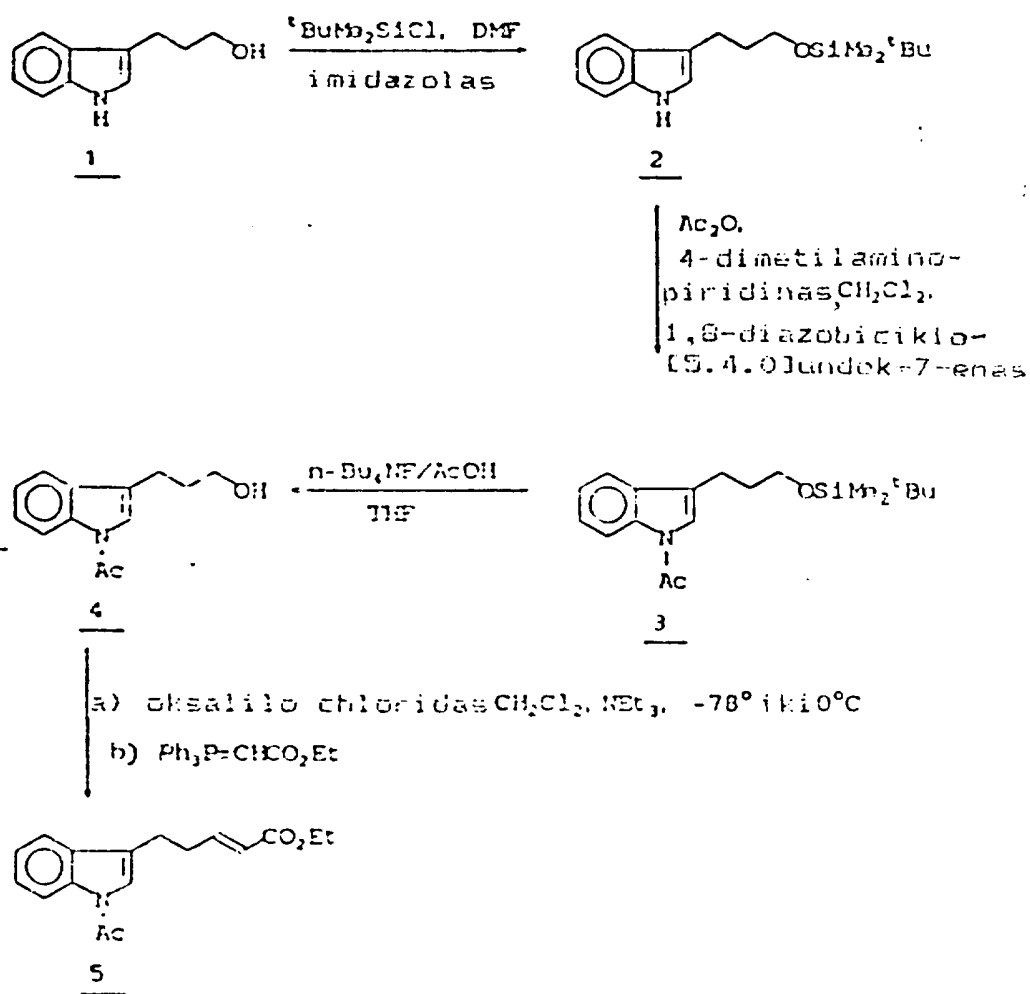
arba panašiais azidą pernešančiais reagentais, gaunamas alkilazidas, kurį katalitiškai redukuojant 0.5-1 val. alkoholiuose (EtOH, CH₃OH) kambario temperatūroje gaunamas atitinkamas aminos.

5

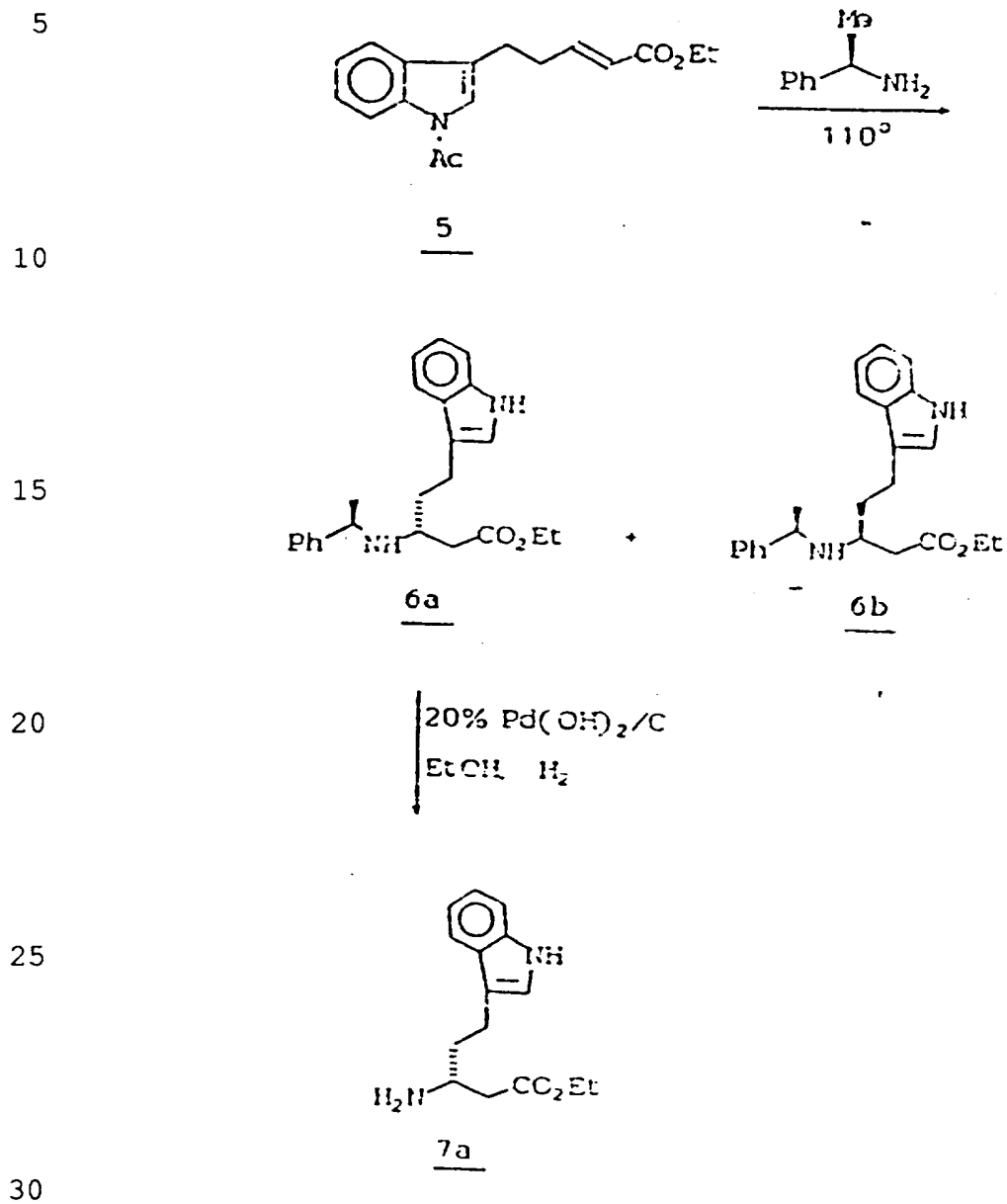
3 SCHEMA

- 10 Ciklinių amidų arba karbamido tarpinių junginių alkilinis vykdomas esant tinkamoms bazėms, tokioms, kaip LiN(TMS)₂ arba paprastiems aminams, tokiems, kaip EtN(i-Pr)₂ ir atitinkamiems alkilintiems agentams, tokiems, kaip alkilas alkilo jodide arba bromidas etilo bromacetate. Dviejų pakaitų įvedimas tarpiniame junginyje gaunamas pakartojant deprotonavimo/alkilinimo procedūrą. Naudojant alkilinimui alkilo reagentus ir 15 toliau oksiduojant RuCl₃/NaO₄ arba KMnO₄ arba kitais tinkamais reagentais gaunama galinė karboksilinė rūgštis. Ši rūgštis toliau gali būti sujungta amidine jungtimi su C-galiniais chiraliniais ar nechiraliniais aminais ir taip gaunami sekantys tarpiniai junginiai. 20 Paprastai prijungimo reakcija atliekama DMF arba halogeną turinčiuose angliavandeniliniuose tirpikliuose, tokiuose, kaip CH₂Cl₂, panaudojant standartinius reagentus, tokius, kaip DCC, EDC, izobutilo 25 chloroformiatą ir pan. Galutinis tarpinių junginių deblokavimas paprastai susideda iš katalizuojamos bazėmis esterių hidrolizės ir N-deblokavimo, katalizuojamo rūgštimis.
- 30 Junginiai, aprašomi I formule, yra gaunami pagal reakcijų schemas, pateiktas žemiau. 1 junginys, 3-indolpropanolis, yra komercinis Aldrich Chemical produktas.

1 SCHEMA

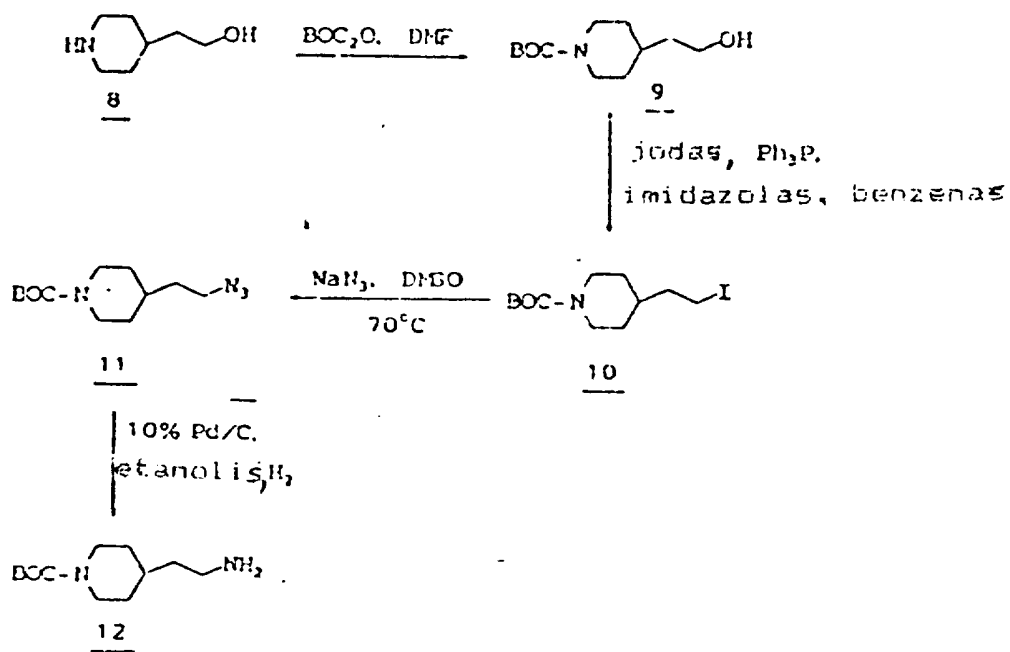


1 SCHEMA tęsinys

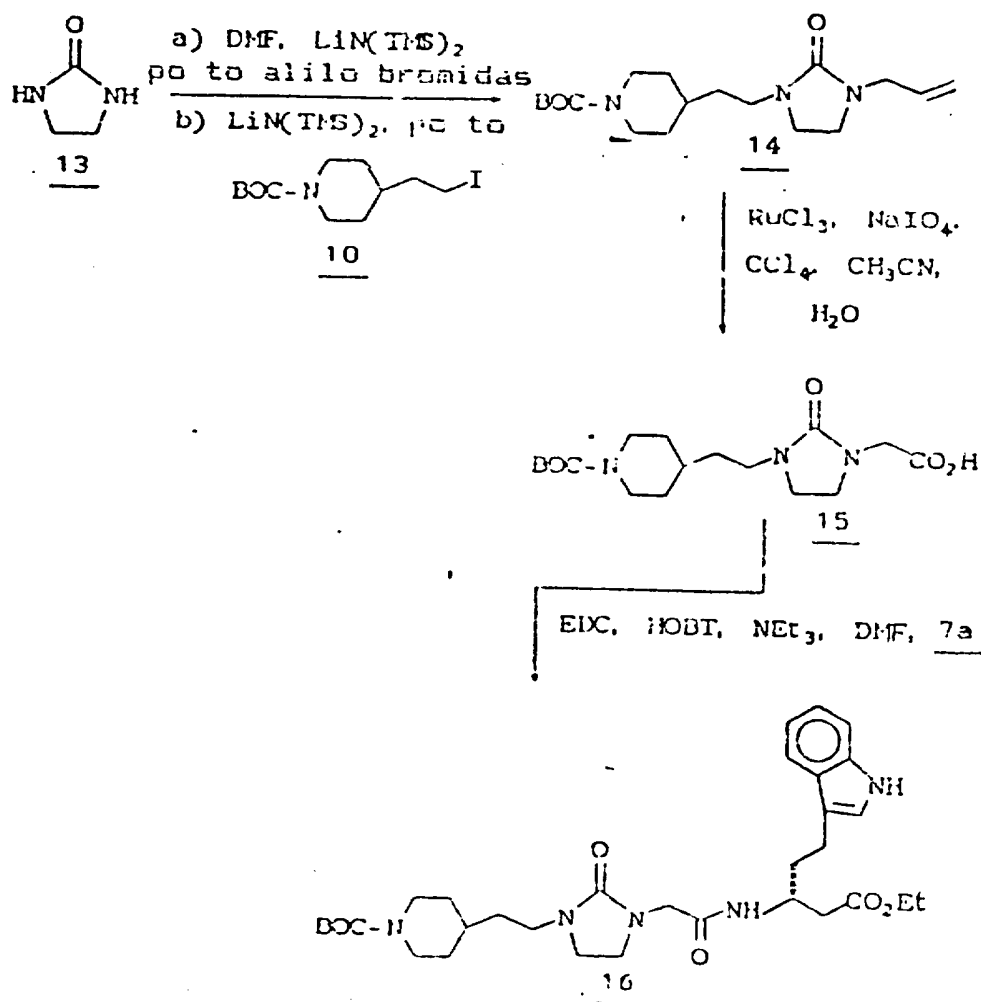


8 junginys yra American Tokyo Kansei, Inc. komercinis produktas.

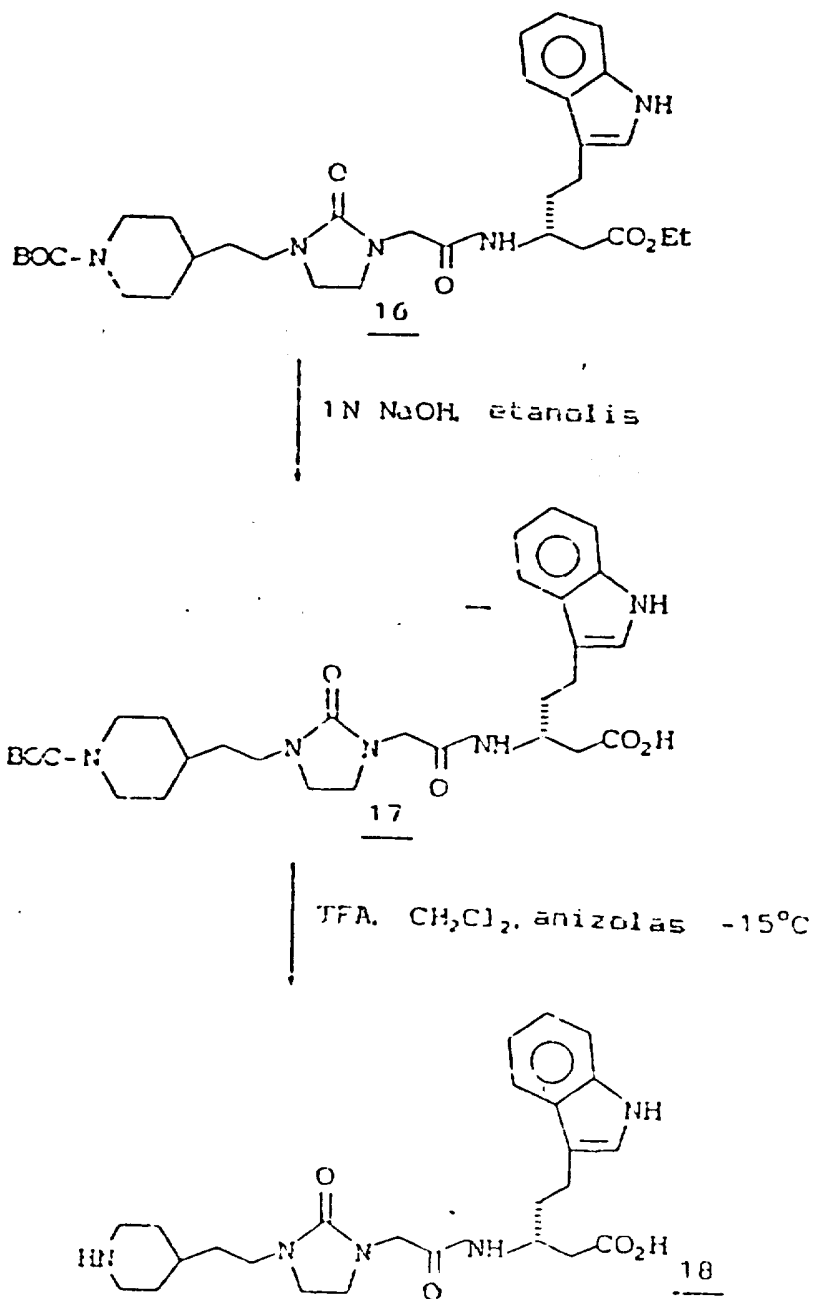
2 SCHEMA



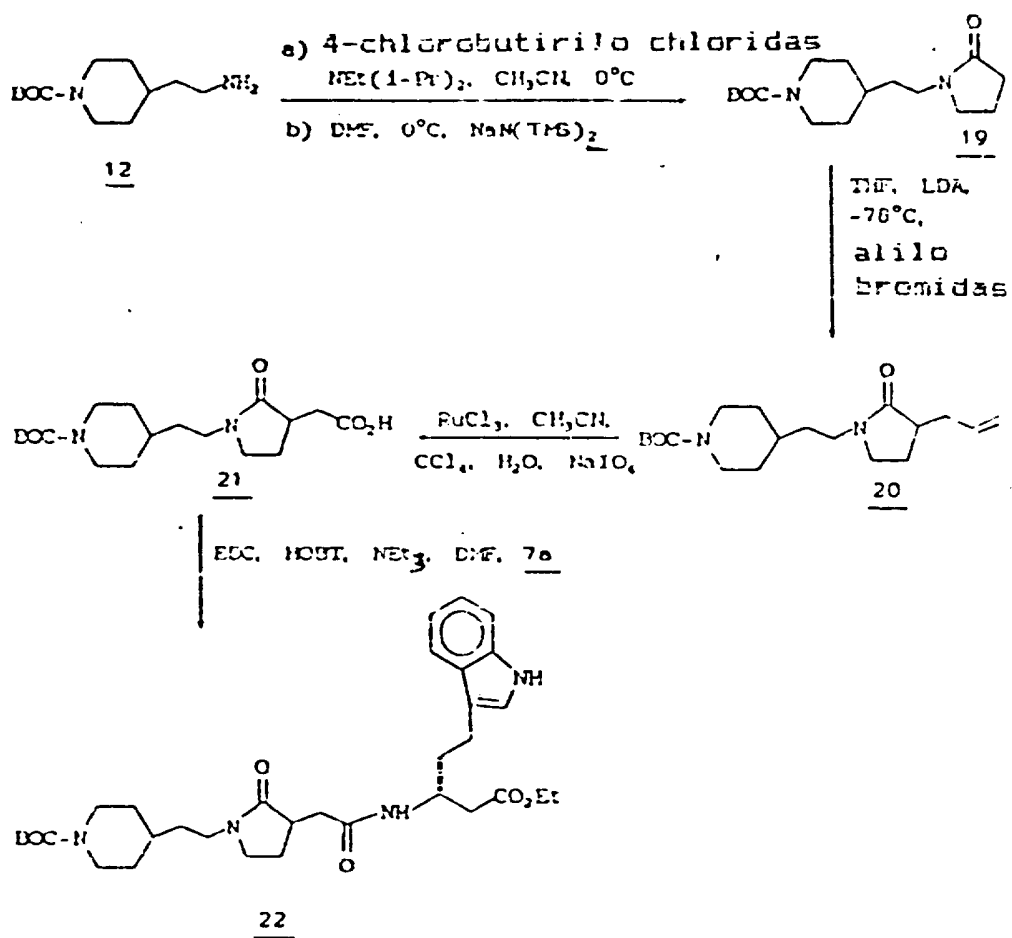
3 SCHEMA



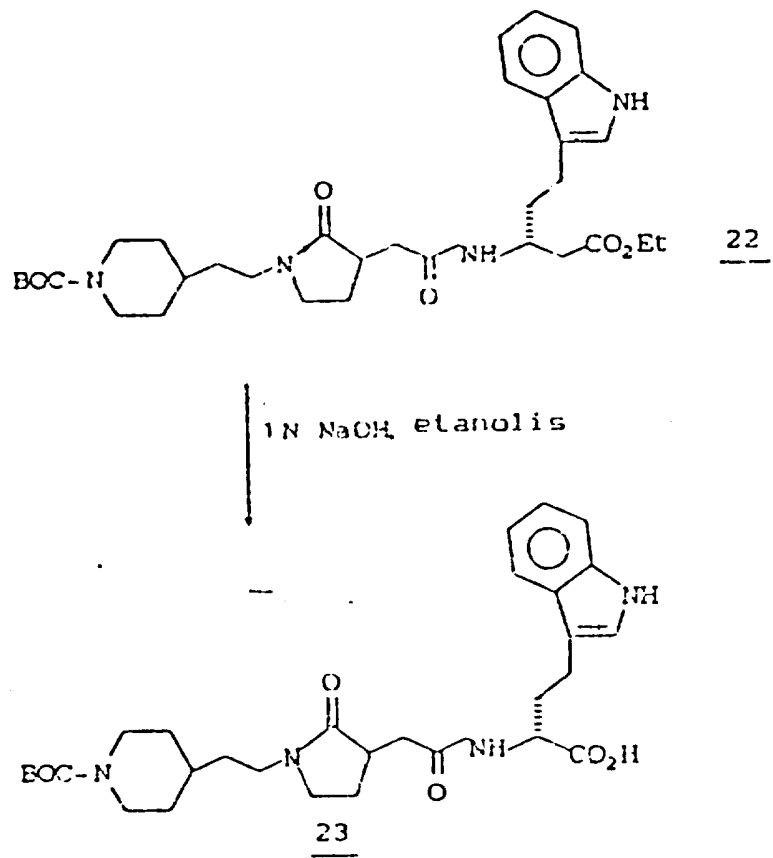
3 SCHEMA tęsinys



4 SCHEMA



4 SCHEMA tęsinys

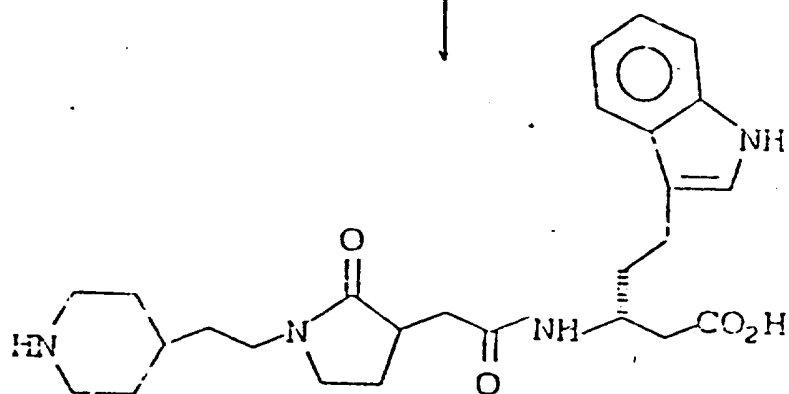


4 SCHEMA tęsinys

23

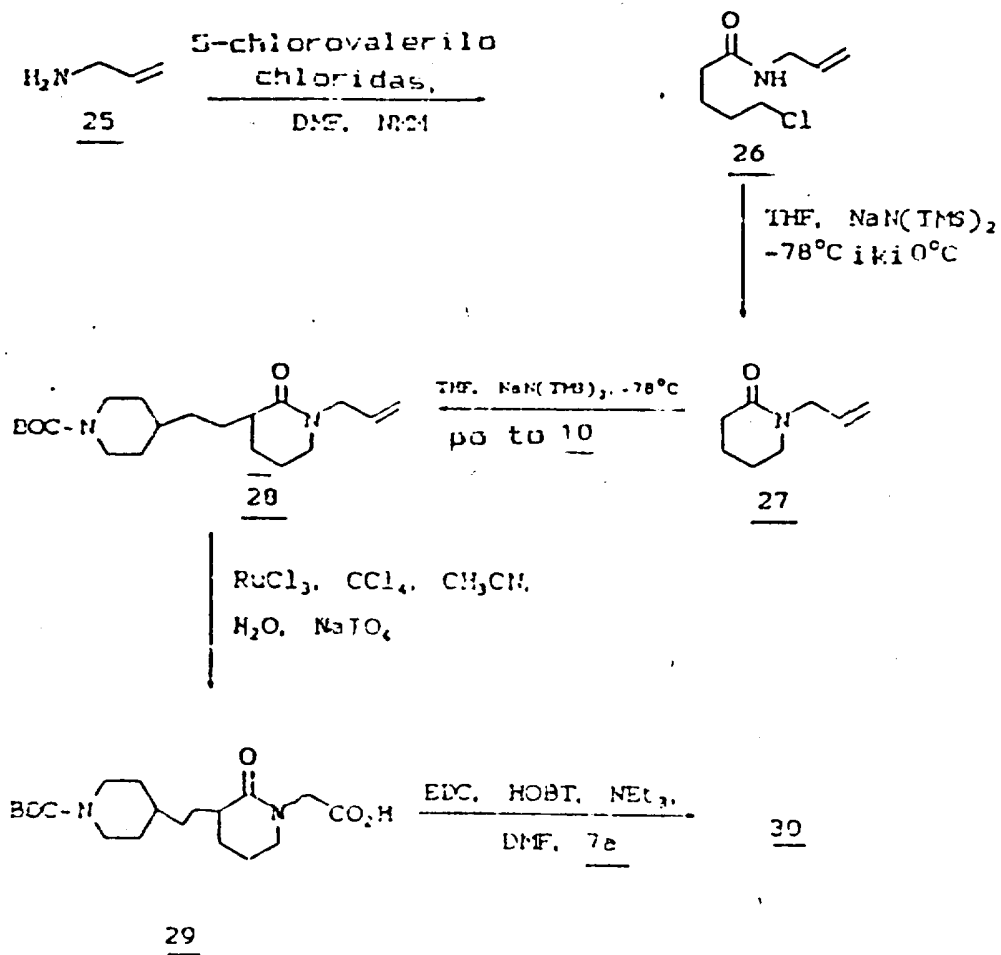
TFA, CH₂Cl₂

-15°C, anizolas

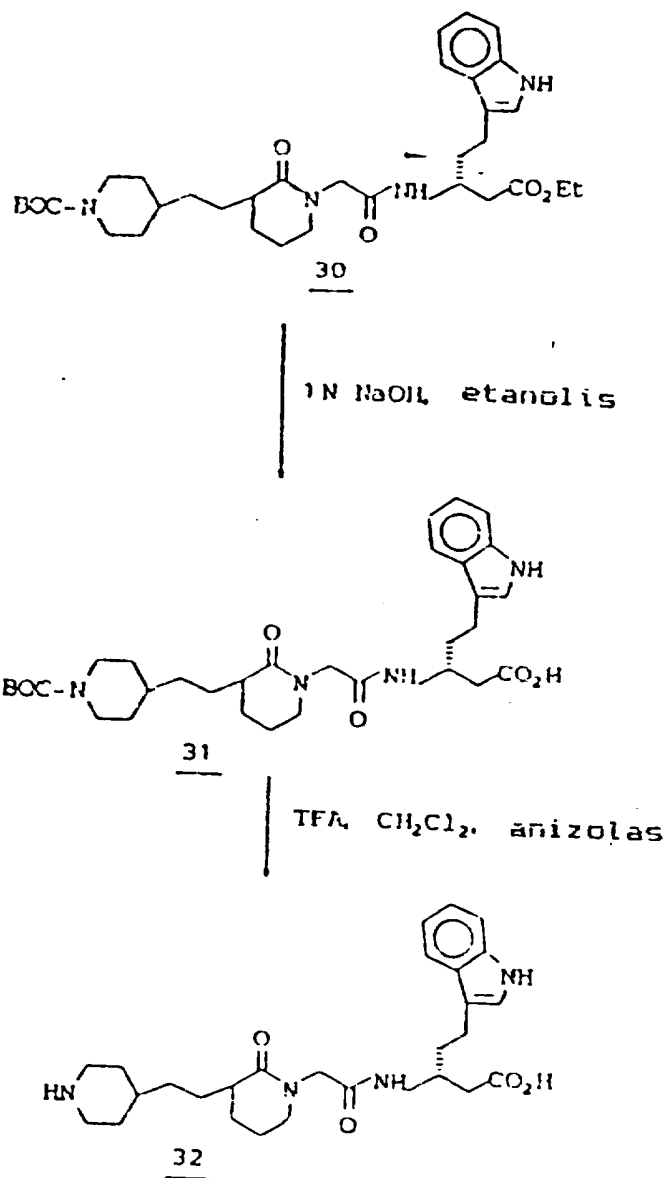


24

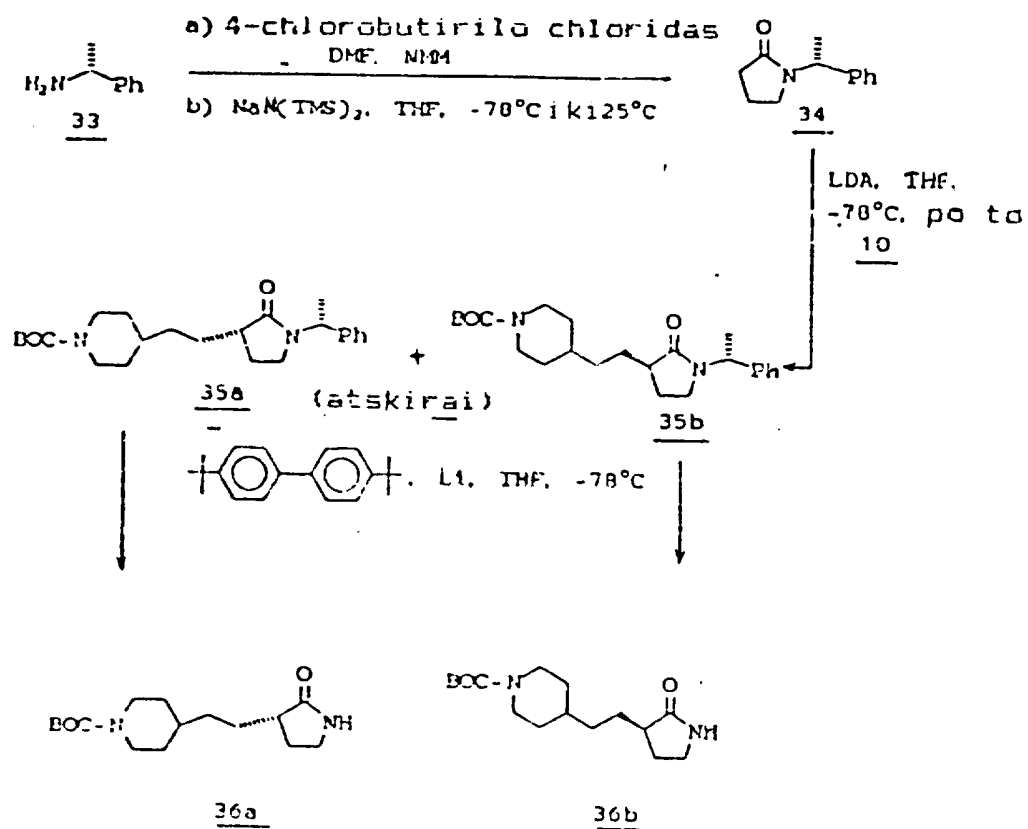
5 SCHEMA



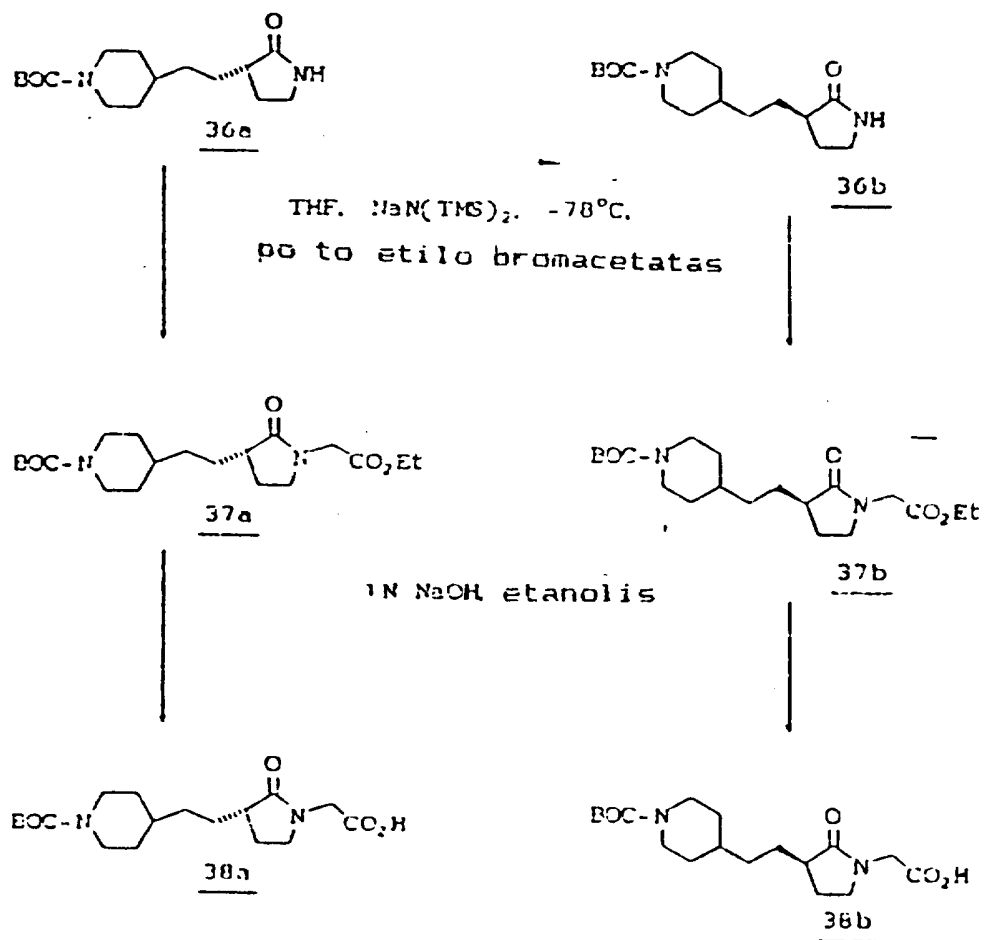
5 SCHEMA t siny s



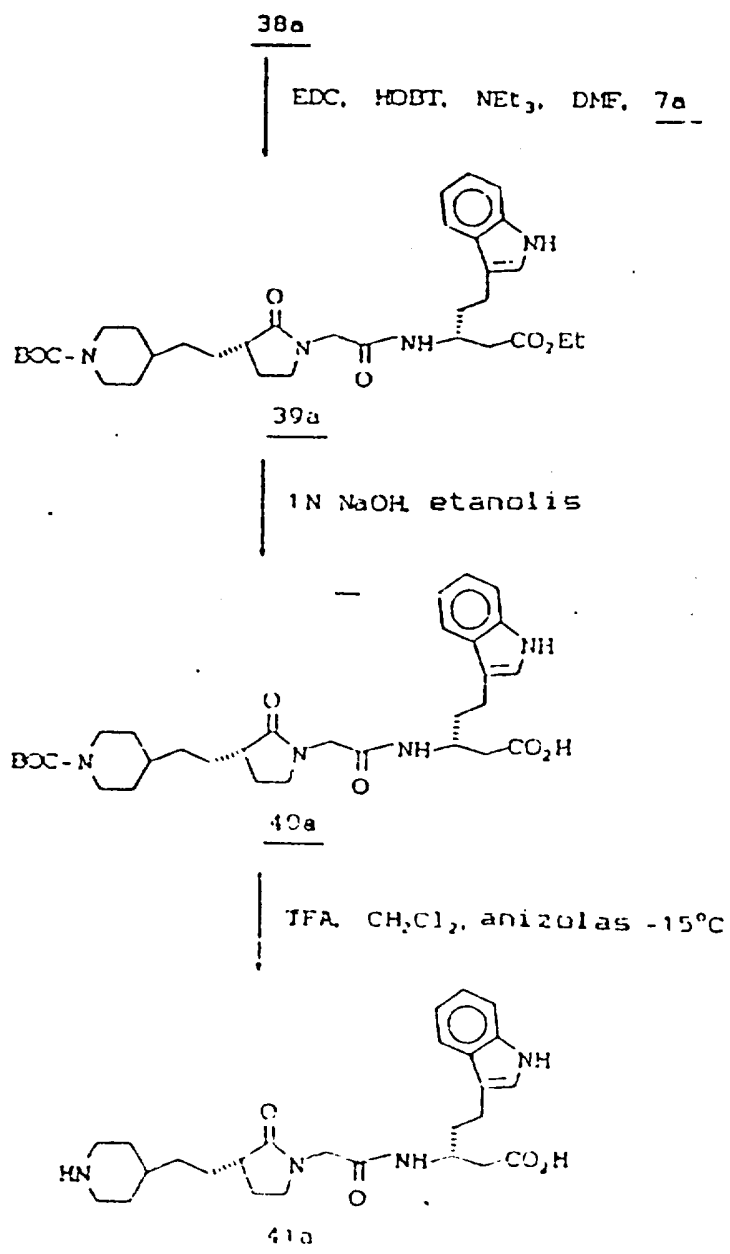
6 SCHEMA



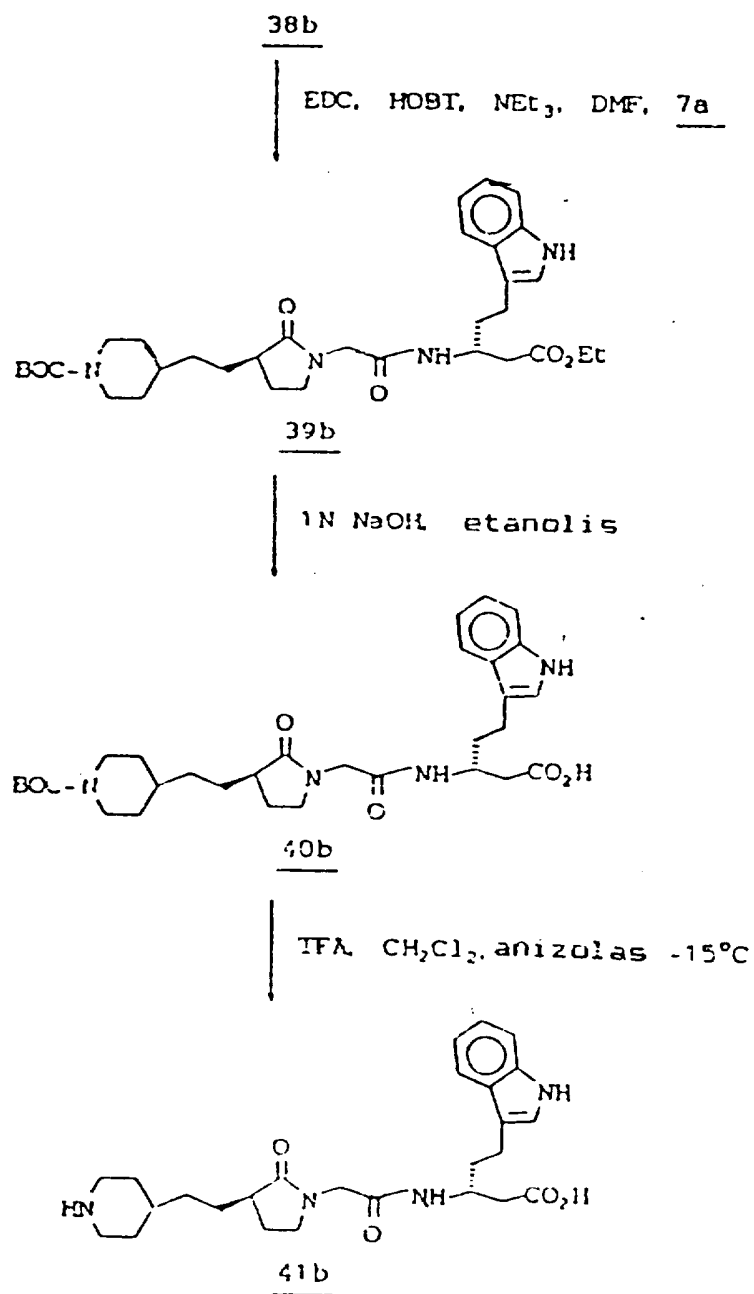
6 SCHEMA tęsinys



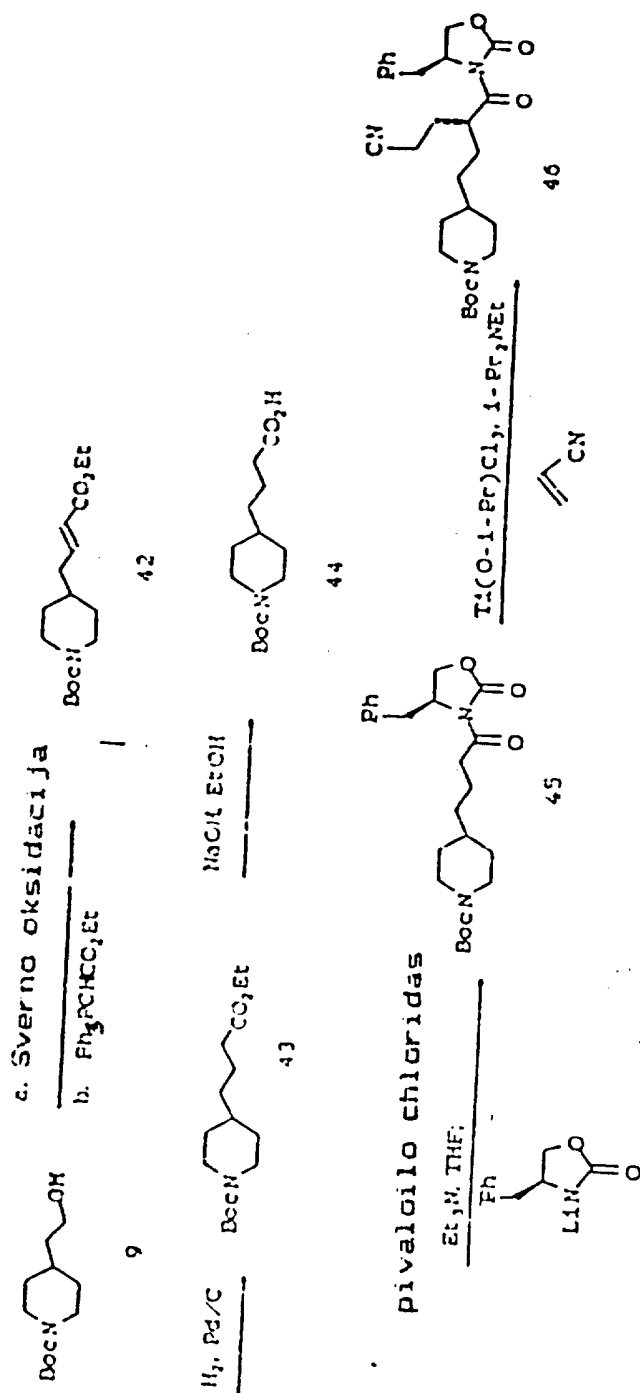
6 SCHEMA tęsinys



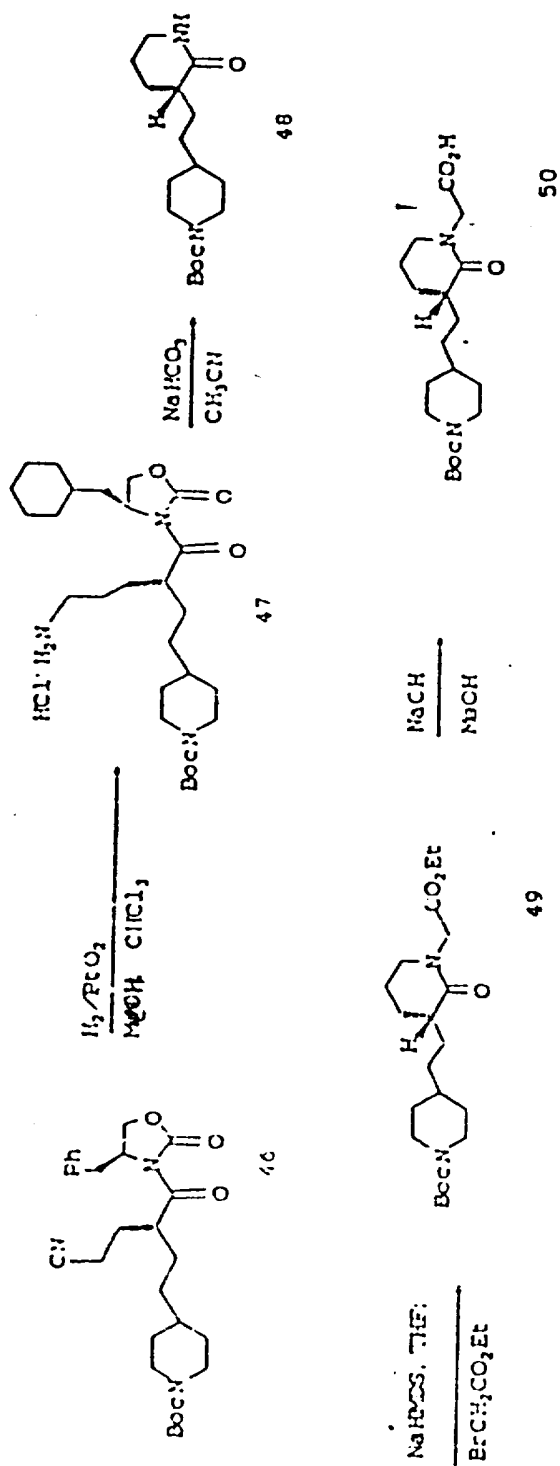
6 SCHEMA tęsinys



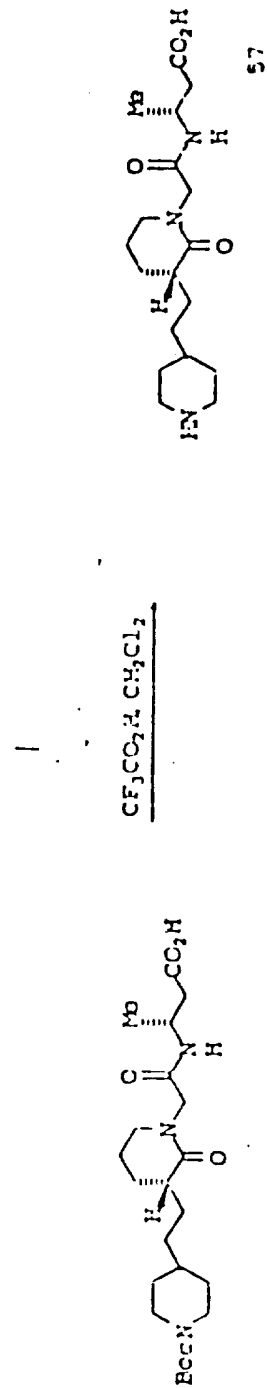
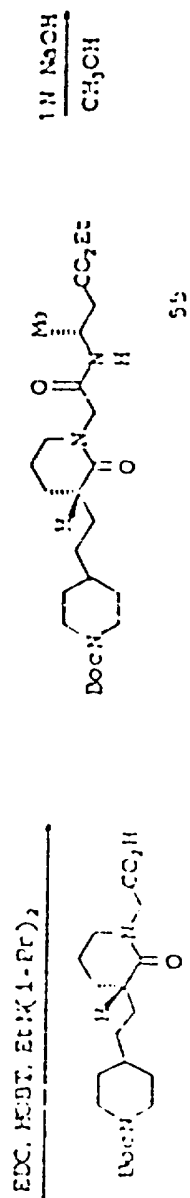
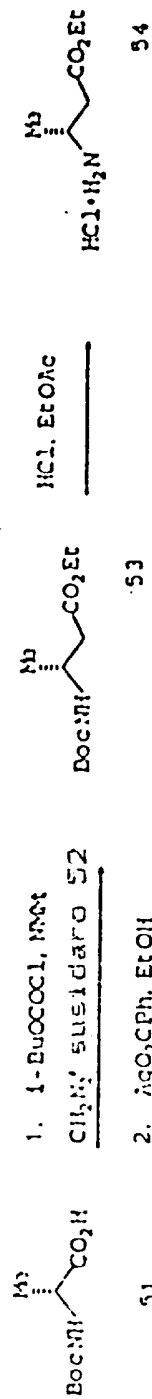
7 SCHEMA



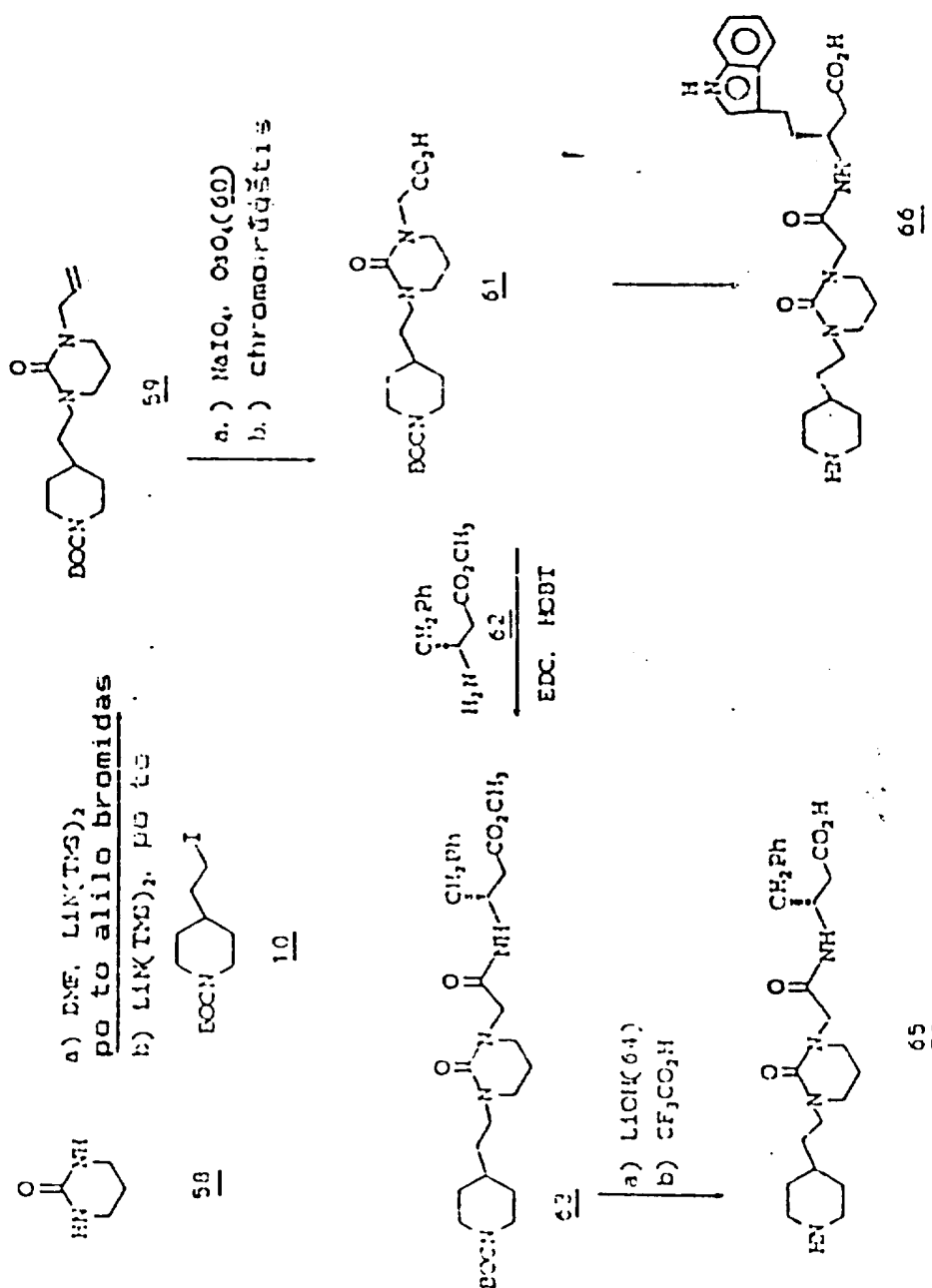
7 SCHEMA t  sinys



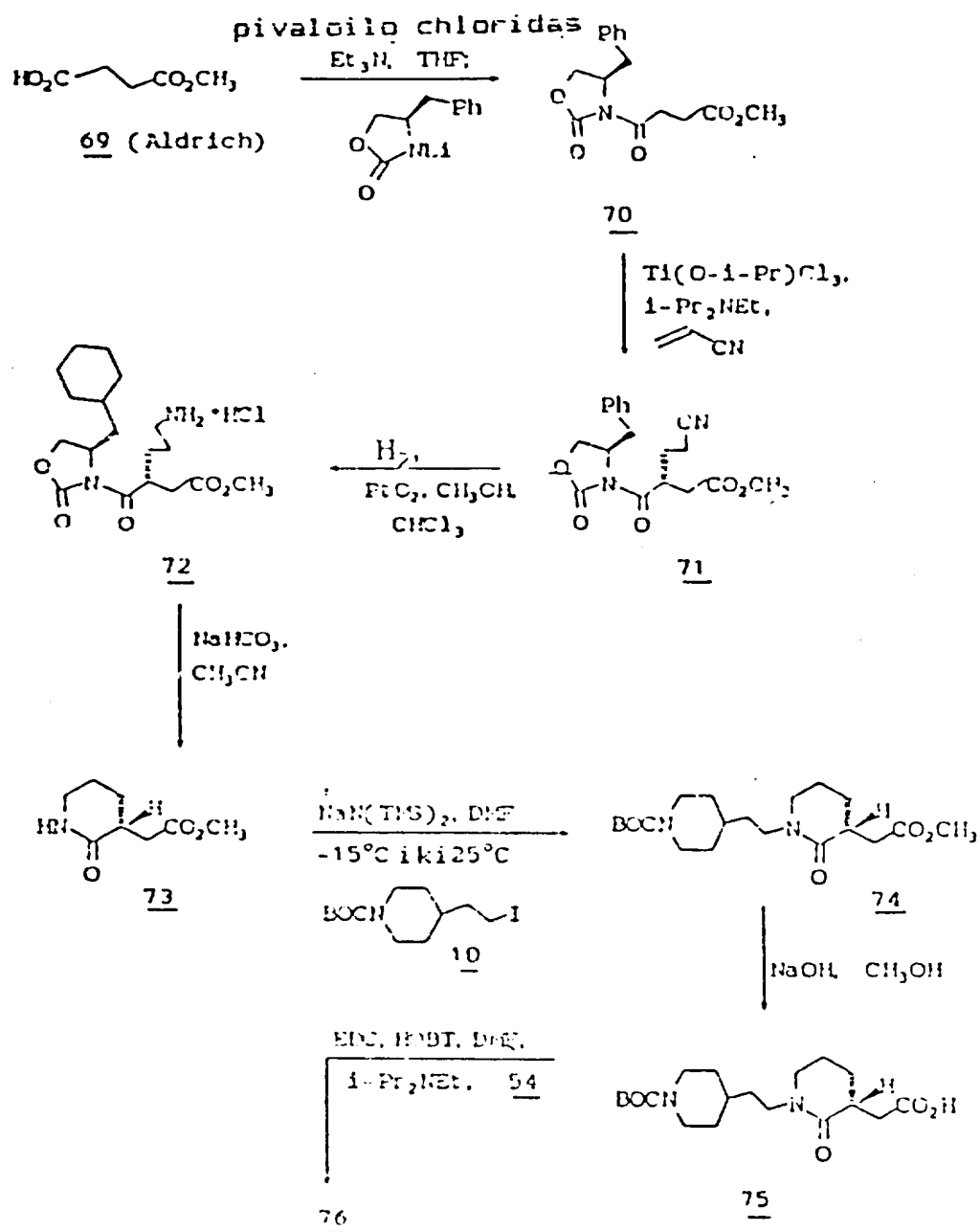
7 SCHEMA təşinys



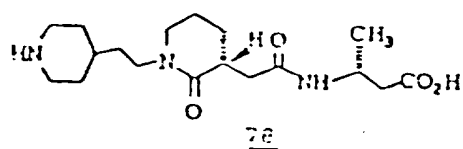
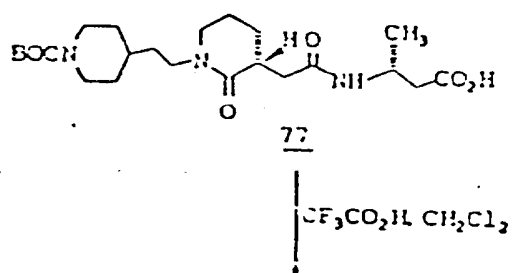
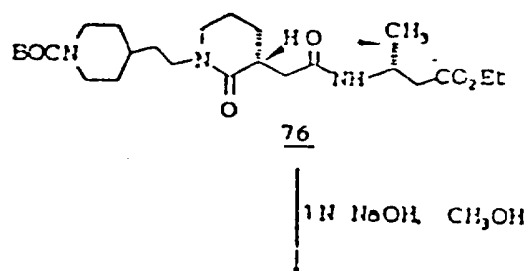
8 SCHEMA



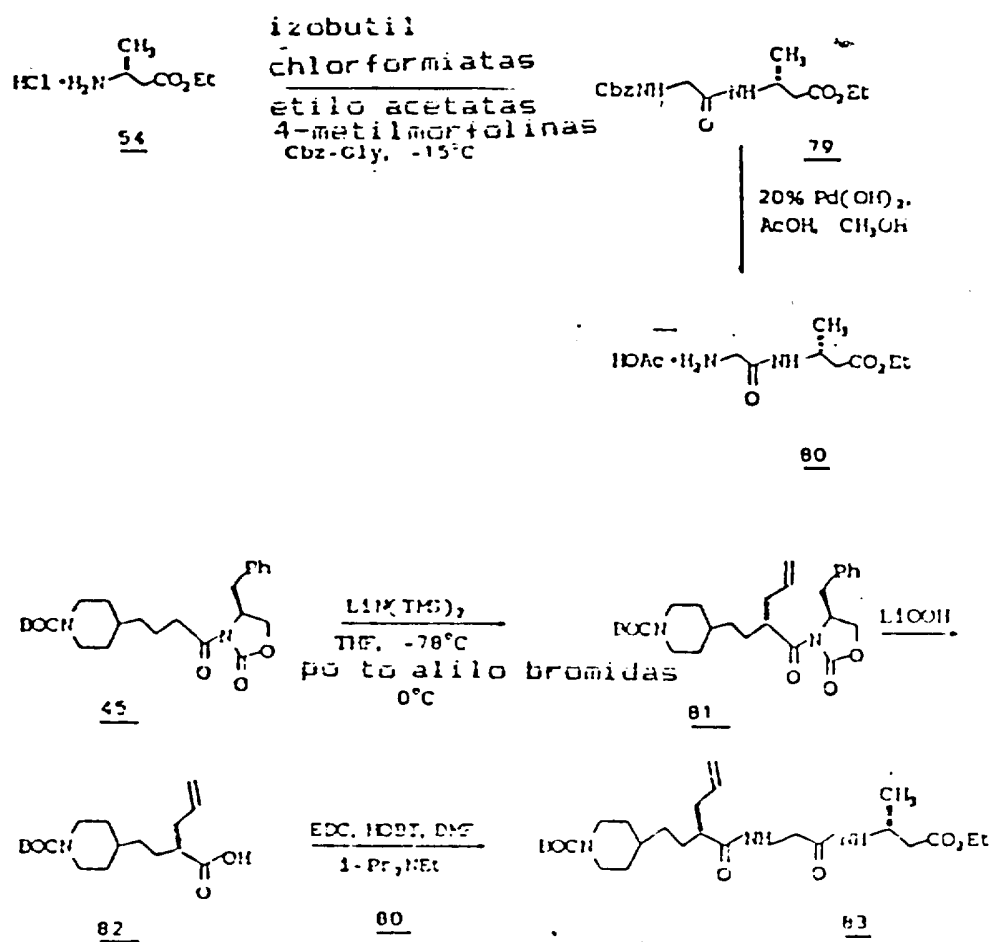
9 SCHEMA



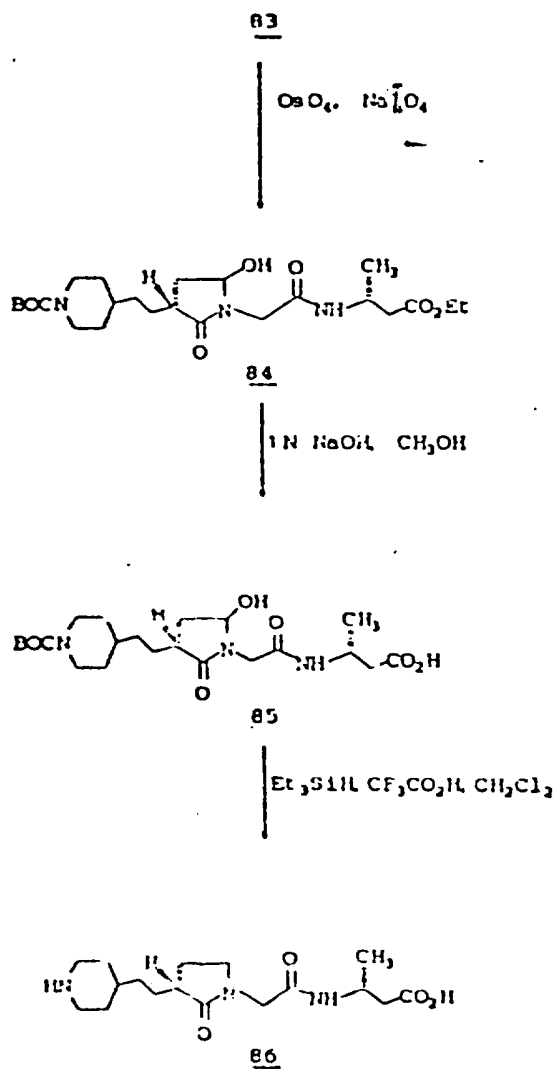
9 SCHEMA tēsiny



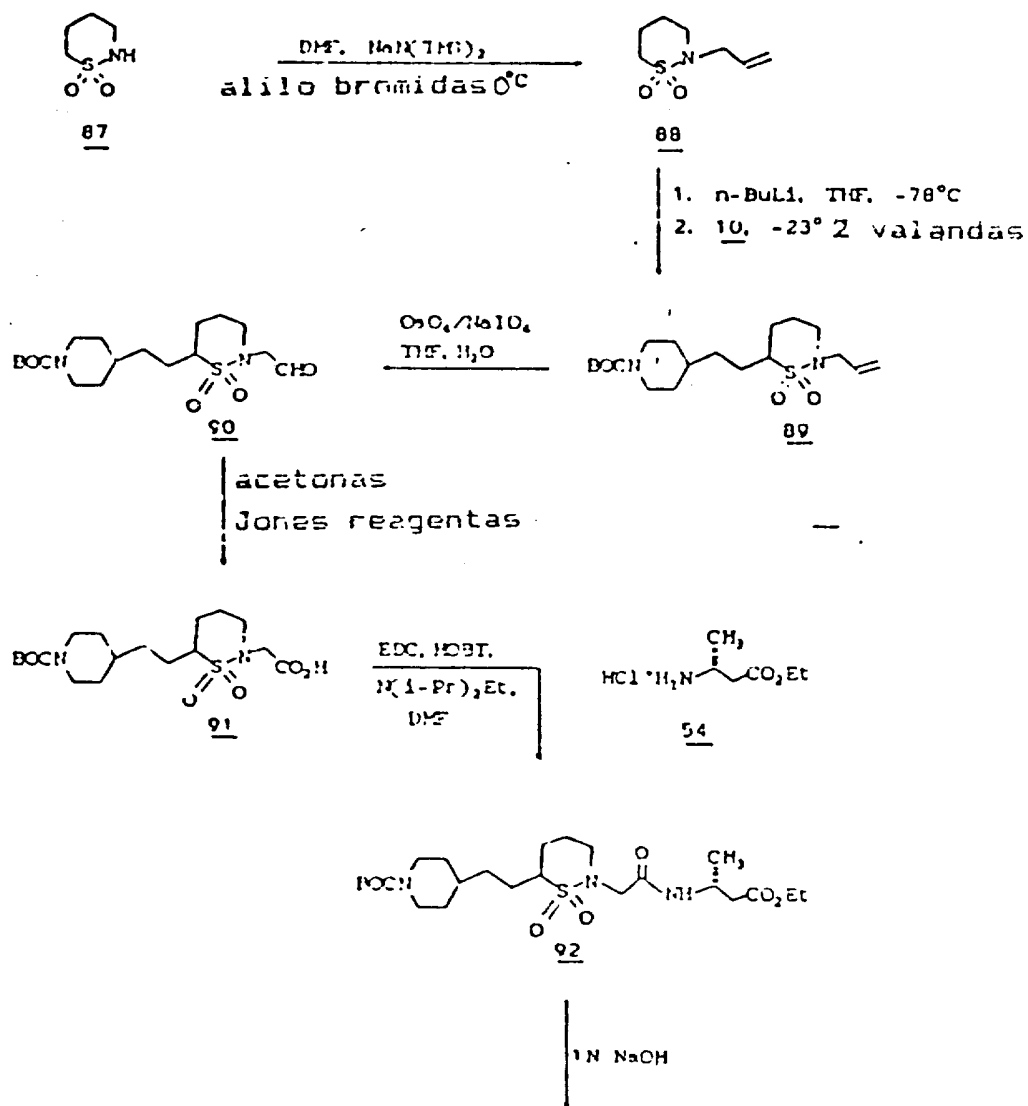
10 SCHEMA



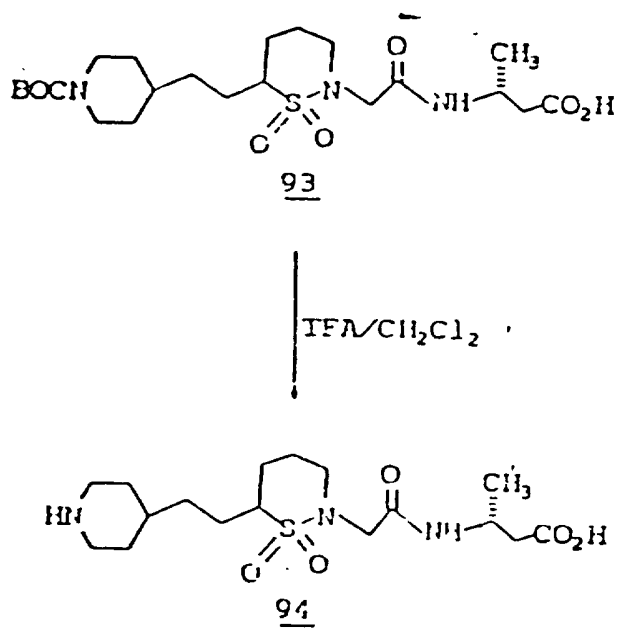
10 SCHEMA tęsinys



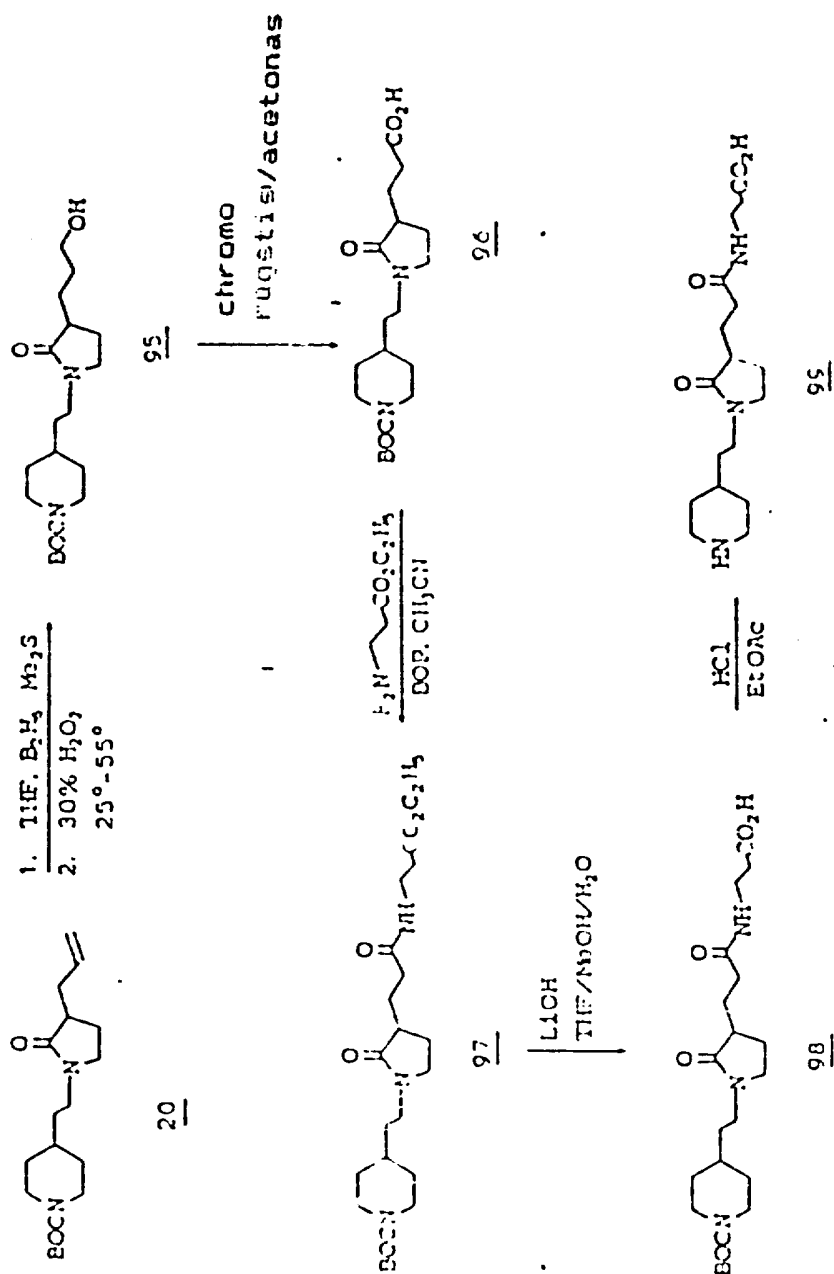
11 SCHEMA



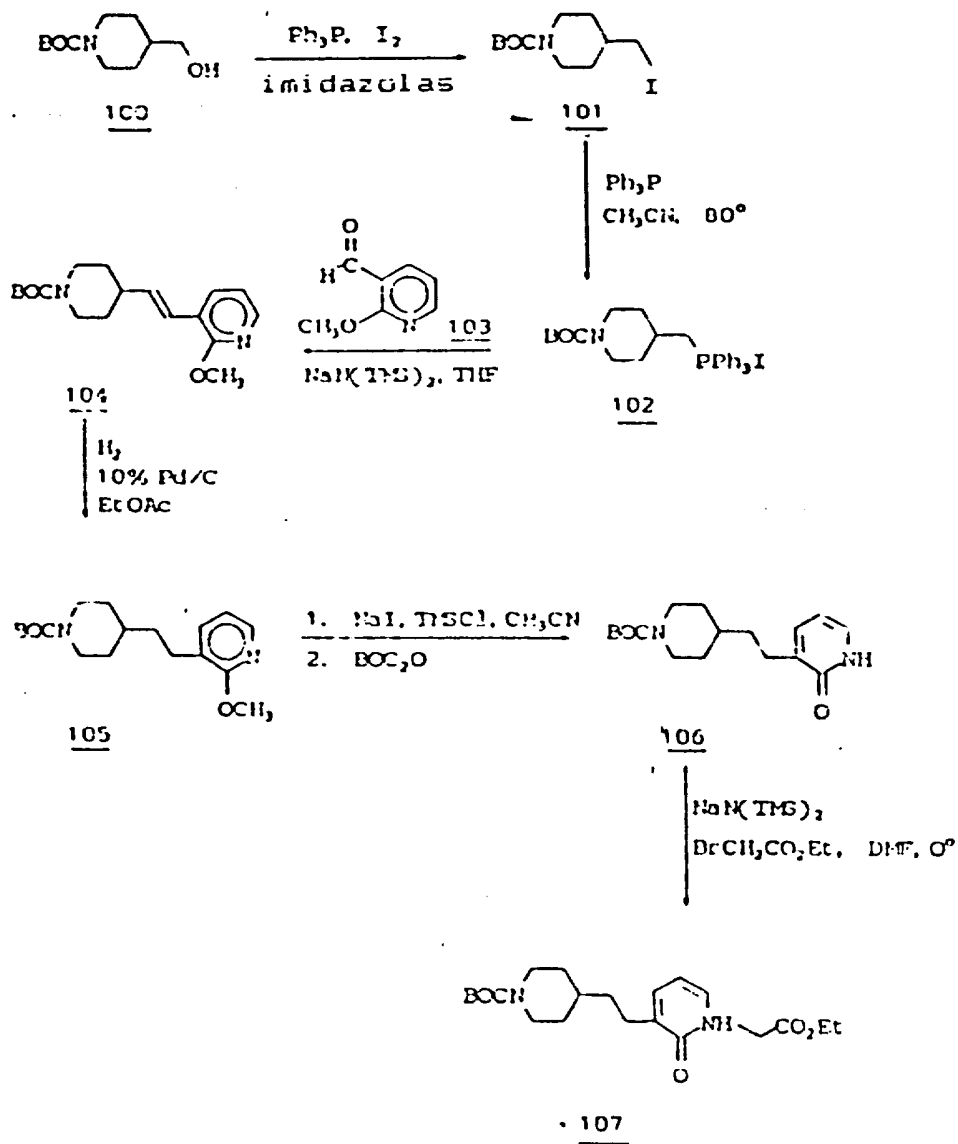
11 SCHEMA tęsinys



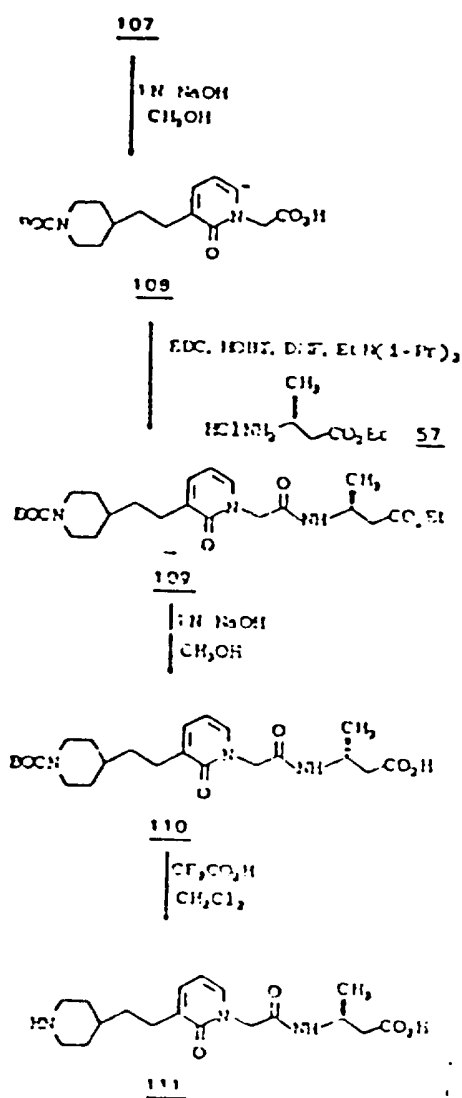
12 SCHEMA



13 SCHEMA



13 SCHEMA t siny s

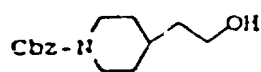


14 SCHEMA



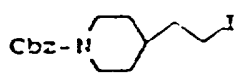
8

benzilchlorformatas, THF
 $\text{K}(\text{i-Pr})_2$, Et. -15°C



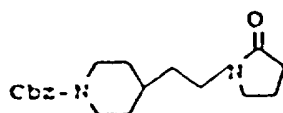
112

PF_5 , imidazolas, I_2



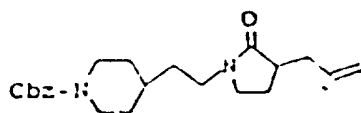
113

$\text{Na}(\text{H}_2\text{S})_2$, DMF,



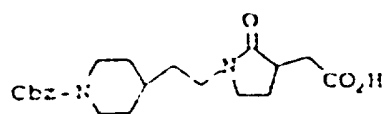
114

LDA, NEt₃, -78°C
 po to alilo bromidas



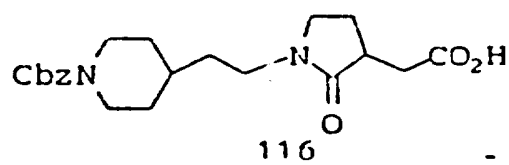
115

CCl_4 , CH_3CN , H_2O
 RuCl_3 , NaIO_4

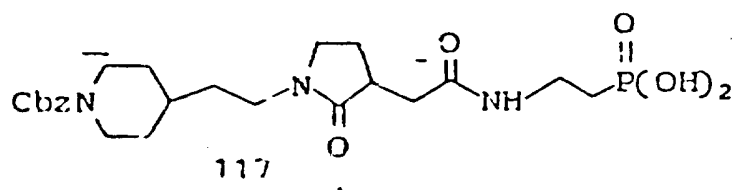
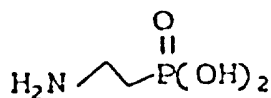


116

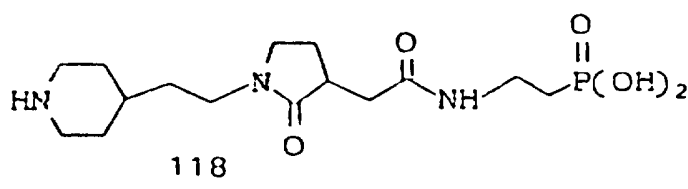
14 SCHEMA tėsiny



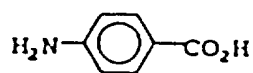
izobutilchlorformiatas, NEt_3 , dioksanas
po to H_2O , Na_2CO_3 .



CH_3OH , HOAc , $\text{Pd}(\text{OH})_2$

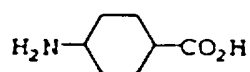


15 SCHEMA



119

↓ Zr... Chem Der. 76, 1019 (1943)



120

↓ a) SOCl₂, CH₃OH

b) benzilchloroformiatas, DMF

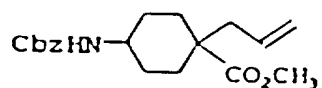
N(1-Pr)₂Et



121

↓ LDA, THF, -78°C

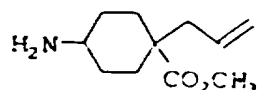
po to alilo bromidas



122

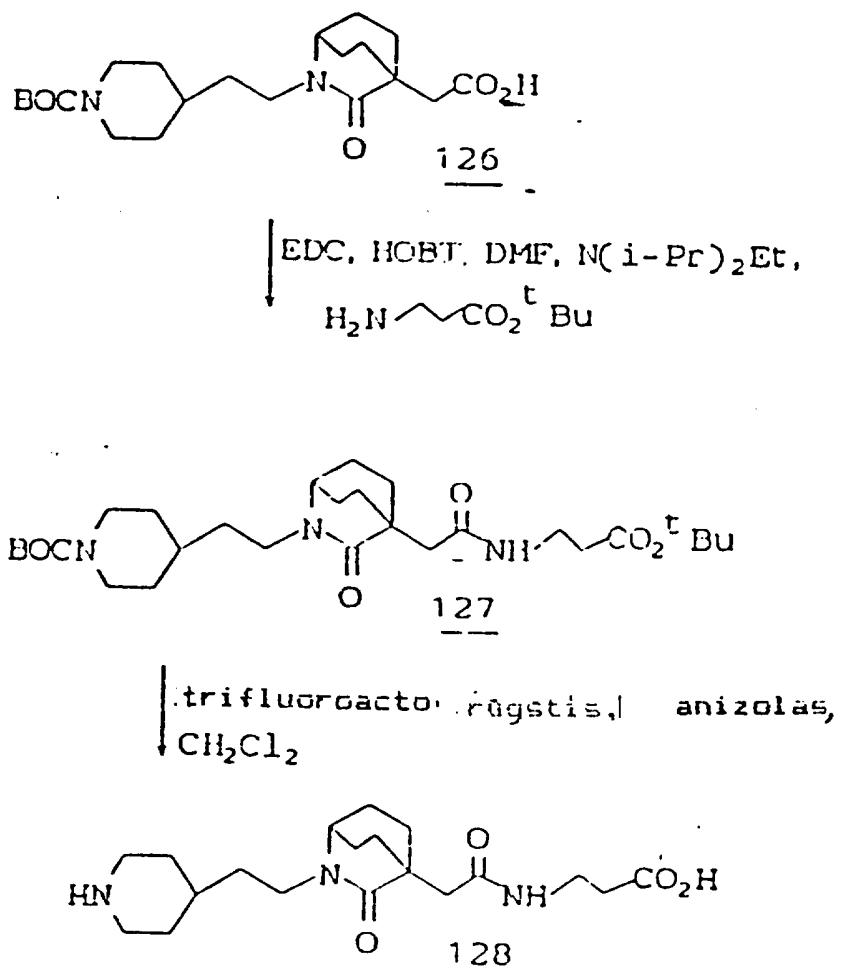
↓ trifluoroacto rūgštis, anizolas

CH₂Cl₂, 0°C

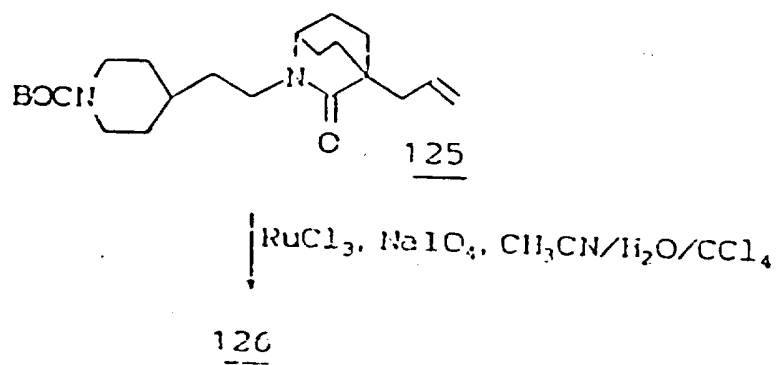
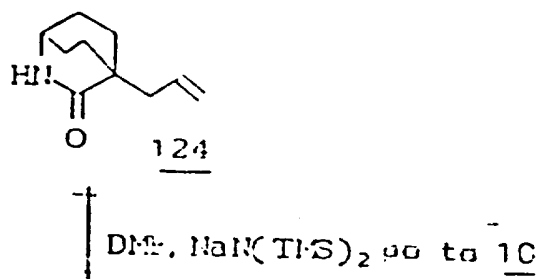
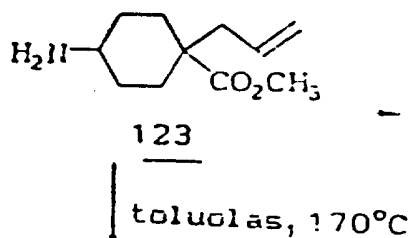


123

15 SCHEMA tęsinys



15 SCHEMA tęsinys



3-(Indol-3-il)propanol-tret-butyl-dimetilsilil eterio
(2) gavimas

Į maišomą tirpalą, susidedantį iš 3-indolopropanolio 1
5 (15 g, 86 mmol), DMF (200 ml) ir imidazolo (12.8 g,
0.19 mol) 0°C temperatūroje pridedamas tret-butildi-
metilsililchloridas (14.2 g, 95 mmol) ir nuimama
šaldymo vonia. Po 20 valandų reakcijos mišinys
10 praskiedžiamas eteriu ir po to plaunamas H₂O (2 kartus)
ir druskos tirpalu, džiovinamas MgSO₄, sukonden-
truojamas ir gaunamas sililo eteris 2 (29 g) gintarinės
alyvos pavidalu. PSC R_f=0.54 (20% etil acetatas/
heksanas);

15 ¹H BMR (CDCl₃) δ 8.07 (pls, 1H), 7.77 (d, J=7Hz, 1H),
7.49 (d, J=7Hz, 1H), 7.33 (t, J=7Hz, 1H), 7.26 (t, 7Hz,
1H), 7.12 (s, 1H), 3.84 (t, J=6Hz, 2H), 2.95 (t, J=7Hz,
2H), 2.08 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.22 (s,
H).

20

N-Acetil-3(Indol-3-il)propanol-tret-butyl-dimetilsililo
eterio (3) gavimas

Tirpalas, susidedantis iš indolo 2 (29 g, 86 mmol),
25 CH₂Cl₂ (450 ml), 1,8-diazobiciklo[5.4.0]undek-7-eno (38 ml,
0.26 mol), 4-dimetilaminopiridino (1 g, 8.5 mol) ir
acto anhidrido (32 ml, 0.34 mol) 1 savaitę maišomas
kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys sukonden-
truojamas ir po to praskiedžiamas eteriu. Eterinis
30 tirpalas plaunamas H₂O, 5% KHSO₄ ir druskos tirpalu,
džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Greitaeigės
chromatografijos pagalba (silicio oksidas, 5%
etilacetatas/heksanas) gaunamas produktas 3 (27 g)
geltonos alyvos pavidalu. PSC R_f=0.54 (20% etilace-
35 tatas/heksanas).

N-Acetil-3-(indol-3-il)propanolio (4) gavimas

I sililo eterio 3 (27 g, 81 mmol) suspensiją THF (270 ml), maišant kambario temperatūroje, supilamas santykiu 1:1 sumaišytas 1M n-Bu₄NF tirpalas THF(244 ml, 0,24 mmol) ir
5 AcOH (14 ml, 0,24 mmol). Po 20 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir po to 2 kartus praplaunamas H₂O, druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentravus gaunama geltona kristalinė medžiaga - alkoholis 4 (19 g). PSC R_f=0.35 (60% etilacetatas/
10 heksanas);

¹H BMR (CDCl₃) δ 8.42 (m, 1H), 7.36 d, J=7Hz, 1H), 7.36 (t, J=7Hz, 1H), 7.29 (t, J=7Hz, 1H) 7.27 (7d, t, J=7Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.76 (t, J=7Hz, 2H), 2.82 (t, J=7Hz,
15 2H), 2.61 (s, 3H), 2.00 (m, 2H).

5-(N-Acetil-indol-3-il)pent-2-enoinės rūgšties etilo esterio gavimas (5)

20

I maišomą oksalio chlorido (11.3 ml, 0.13 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (400 ml) -78⁰ C temperatūroje sulašinamas sausas DMSO (12.4 ml, 0.17 mol). Po 5 minučių dujos nustojo skirtis ir buvo supiltas alkoholio 4 (19 g, 87 mmol)
25 tirpalas THF (40 ml). Po 30 min., pridedamas NEt₃, siekiant gauti tirštą masę. Prieš sudedant (karbetoksi-metilen) trifenilforaną (33.3 g, 96 mmol), šaldymo vonia yra atjungiama ir maišoma 15 min. Po 2 val., reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir po to 2
30 kartus praplaunamas H₂O, 5% KHSO₄, druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Po greitaigės chromatografijos (20% etilacetato/heksanas) gaunama balta kieta medžiaga (14 g) - olefinas 5.

35 PSC R_f=0.54 (60 % etilacetatas/heksanas);

¹H BMR (CDCl₃) δ 8.42 (m, 1H), 7.50 d, J=7Hz, 1H), 7.34 (t, J=7Hz, 1H), 7.28 (t, J=7Hz, 1H) 7.19 (pls, 1H), 7.03 (dt, J=18 ir 7Hz, 1H), 5.88 (d, J=18Hz, 1H), 4.19 (kv, J=7Hz, 2H), 2.87 (t, J=7Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.28 (t, J=7Hz, 3H).

N-(R)-alpha-metil-3(R)-[2-indol-3-il)etilβ-alanino etilo esterio (6a) ir N-(R)-alpha-metilbenzil-3(S)-[2-indol-3-il)β-alanino etilo esterio (6b) gavimas

Olefino 5 (2.77 g, 9.7 mmol) ir R-(O-alpha-metil-benzilamino mišinys (95.03 ml, 39 mmol) šildomas šaldymo įrenginiu 110⁰C temperatūroje 40 valandų. Atšaldytas reakcijos mišinys užnešamas ant greitaeigės chromatografijos kolonėlės (silicio oksidas, 40:2:1 heksanas:etilacetatas:2-propanolis). (R,R) izomeras (1.19 g) eliuojasi pirmas kaip klampi geltona alyva, kuri sukietėja laikant. Perkristalinus iš heksano buvo gauta kristalinė medžiaga. (R,S) izomeras 6b (1.55 g) eliuojasi vėliau kaip geltona alyva, turinti, apytikriai, 10% (R,R) izomero 6a. 6a: R_f=0.52 (60% etilacetatas/heksanas);

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (pls, 1H), 7.52 (dd, J=7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.16 (tm, J=7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (tm, J=7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (pl d, J=2.4, 1H), 4.10 (kv, J=7.1 Hz, 2H), 3.90 (kv, J=6.6 Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.68 (ABX dt, J=16, 7.9 Hz, 1H), 2.53 (ABX dd, J=14.5, 5.9 Hz, 1H), 2.42 (ABX dd, J=14,6, 5.3 Hz, 1H), 1.79 (kv, J=7.5 Hz, 2H), 1.33(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H).

6b:R_f=0.42 (60% etilacetatas/heksanas);

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (pls, 1H), 7.57 (dd, J=7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dm, J=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m), 7.11 (tm, J=7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (pl d,

J=2.2, 1H), 4.02-4.15 (ABX m, 2H), 3.89 (kv, J=6.6 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (ABX ddd, J=15, 9.7, 5.9 Hz, 1H), 2.69 (ABX ddd, J=15, 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.47 (ABX dd, J=15.0,

5

5.1 Hz, 1H), 2.40 (ABX dd, J=15.0, 7.7, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.1, 0.7 Hz, 3H).

10 3(R)-[2-indol-3-il)etilβ-alanino etilo esterio (7a) gavimas

Aminas 6a (996 mg, 2.74 mmol) ištirpinamas 10 ml etanolio. Pridėjus Pearlmano katalizatoriaus (20% PdOH₂C, 128 mg) kolba pripildoma vandenilio ir palaikomas baliono slėgis. Po 16 valandų pridedama papildoma katalizatoriaus porcija (122 mg) ir prileidžiama vandenilio. Po 4 valandų pavyzdys filtruojamas per celitą ir sukonzentravus gaunamas aminas 7a (707 mg, 99%, 95% grynumo). :R_f=0.22 (10:1 NH₃ prisotintas CHCl₃:EtOAc) etilacetatas/heksanas);

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (pl s, 1H), 7.60 dt, J(8.9, 0.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (td, J=7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (pl d, J=2.2 Hz, 1H), 4.15 (kv, J=7.1, 2H), 3.72 (kv, J=7.0, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.53 (ABX dd, J=15.6, 4.0 Hz, 1H), 2.33 (ABX dd, J=15.6, 8.8 Hz, 1H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.25 (kv, J=7.1 Hz, 3H).

30

N-BOC-4-piperidinetanolio (9) gavimas

I maišomą 4-piperidinetanolio 8 (18.7 g, 0.14 mol) tirpalą DMF (200 ml) prie 0°C pridedama N-tret-butoksikarbonilo anhidrido (31 g, 0.14 mol). Po 1 val. atjungiama šaldymo vonia ir reakcijos mišinys maišomas

35

20 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir po to 2 kartus praplaunamas H_2O , druskos tirpalu, išdžiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunamas 9 (26 g, 62) bespalvės alyvos pavidalu. PSC $R_f=0.25$ (40% etilacetatas/heksanas);

1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (pls, 2H), 3.72 (t, $J=7Hz$, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.75-1.10 (m, 7H), 1.46 (s, 9H).

10 N-BOC-4-piperidino etilo azido (10) gavimas

Tirpalas, susidedantis iš 10 (5.0 g, 14.7 mmol), DMSO (75 ml) ir NaN_3 (1.9 g, 29.4 mmol) šildomas 2 val. prie $70^\circ C$. Atšaldytas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas 2x vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunamas 11 (3.6 g, (96%) bespalvės alyvos pavidalu. PSC $R_f=0.75$ (30% etil-acetatas/heksanas);

20 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (m, 2H), 3.36 (t, $J=7Hz$, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.15 (m, 2H).

N-BOC-4-piperidino etilamino (12) gavimas

25 Mišinys, susidedantis iš 11 (1.1 g, 4.3 mmol), 10% Pd/C (0.16 g) ir etanolio maišomas vandenilio atmosferoje (1 atm) 1.5 val. Po to reakcijos mišinys perfiltruojamas per celito filtrą ir sukonzentravus filtratą gaunamas negrynas 12 alyvos pavidalu. PSC $R_f=0.18$ ((9:1:1 $CH_2CH_2/CH_3OH/HOAc$);

35 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (m, 2H), 2.78 (t, $J=7Hz$, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (m, 2H).

1-[2-(N-BOC-4-piperidin-4-il)etil]-3-propen-2-il-(2-imidazolidinono) (14) gavimas

I 13 (1.5 g, 17 mmol) tirpalą DMF (75 ml) kambario temperatūroje maišant dedamas LiN-(TMS)₂ (1M 17 ml heksano), kol susidaro nuosėdos. Tada į reakcijos mišinį pridedamas alilo bromidas (1.6 ml, 19 mmol). Po 15 min. į reakcijos mišinį vėl pridedama LiN-(TMS)₂ (14 ml), po to, po 5 min. pridedama jodido 10 (5.9 g, 17 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 20 val. ir praskiedžiamas eteriu. Eterinis sluoksnis 2 kartus praplaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Po greitaigės chromatografijos (40% etilacetatas/heksanas) gaunamas 14 (0.8 g, 15%) bespalvės alyvos pavidalu.

PSC R_f=0.75 (70% etil-heksanas);

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.72 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.15 (m, 2H).

1-[2-(N-BOC-4-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-(2-imidazolidinono) (15) gavimas

I stipriai maišomą 14 tirpalą (450 mg, 1.4 mmol) CCl₄, acetonitrile ir vandenyje, kambario temperatūroje pridedama RuCl₃ (12 mg, 4.4 mol) ir NaIO₄. Po 60 val. reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito filtrą ir praplaunamas etilo acetatu. Filtratas ekstrahuojamas sočiu NaHCO₃, vandeninė fazė parūgštinama iki pH 3 su 5% KHSO₄. Parūgštinta vandeninė fazė toliau 2 kartus ekstrahuojama etilo acetatu, organinis sluoksnis išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Po greitaigės chromatografijos (silikagelis, CH₂Cl₂/CH₃OH/HOAc) gaunamas 15 (60 mg, 12%) bespalvės alyvos pavidalu.

PSC $R_f=0.29$ (9.5:0.5:0.5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$);

5 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (m, 2H).

10 1-[2-(N-BOC-4-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-(2-imidazolidinon)-3-acetil-39(R)-[2-(indol-3-il)-etil] β -alanino etilo esterio (16) gavimas

15 Į mišinį, susidedantį iš 15 (60 mg, 0.17 mmol), 7a (66 mg, 0.25 mmol), HOBT (30 mg, 0.22 mmol) ir DMF (1.1 ml) 0°C temperatūroje maišant pridedama ESD (0.42 mg, 0.22 mmol), po to atjunginama šaldanti vonia. Po 20 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, praplaunamas vandeniu, 5% KHSO_4 tirpalu, druskos tirpalu, organinis sluoksnius išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po greitaigės chromatografijos (silikagelis, etilo acetatas) gaunamas 20 16 (35 mg, 35%) bespalvės alyvos pavidalu.

PSC $R_f=0.20$ (etilo acetatas);

25 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (pls, 1H), 7.57 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.05 (pls, 1H), 6.89 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.13 (kv, $J=7$ Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=18$ Hz, 2H), 30 3.43-3.20 (m, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (d, $J=5$ Hz, 2H), 2.00-1.05 (m, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (t, $J=7$ Hz, 3H).

35 1-[2-(N-BOC-4-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-(2-imidazolidinon)-3-acetil-39(R)-[2-(indol-3-il)-etil] β -alanino (17) gavimas

Mišinys, susidedantis iš 16 (30 mg, 50 μ mol), 1N NaOH (0.2 ml) ir etanolio maišomas kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir 5% KHSO₄ tirpalu, organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentravus gaunamas 17 (30 mg, 100%) bespalvės alyvos pavidalu.

PSC R_f =0.74 (9:1:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/HOAc).

10

1-[2-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-(2-imidazolidinon)-3-acetil-39(R)-[2-(indol-3-il)-etil]β-alanino (18) gavimas

15 Į tirpalą, susidedantį iš 17 (30 mg, 50 μ mol), dichlormetano (300 μ l) ir anizolo (15 μ l, 100 μ mol) -15^o temperatūroje maišant pridedama TFA (0.3 ml). Po 20 min. reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir likusi TFA pašalinama destiliuojant aceotropinį mišinį su toluolu. Po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 20 10:0.8:0.8 metanolis/NH₄/vanduo) gaunamas 18 (15 mg, 66%) baltos kietos medžiagos pavidalu.

PSC R_f =0.16 (10:0.8:0.8 metanolis/NH₄OH/vanduo);

25

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, J= Hz, 1H), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95 (t, J=8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (t, J=8 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.50-3.10 (m, 8H) 2.86 (m, 2H), 2.70 (d, J=6 Hz, 2H), 30 2.32 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

1-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-(2-pirolidinono) (19) gavimas

35

Į tirpalą, susidedantį iš 12 (2.7 g, 11.8 mmol), acetoniolio (60 ml) ir diizopropiletilamino (4.1 ml,

23.6 mmol) maišant 0° temperatūroje pridedama 4-chlorbutirilo chlorido (2.6 ml, 23.6 mmol), po to nuimama šaldymo vonia. Po 5 min. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, 2 kartus praplaunamas vandeniu, druskos tirpalu, organinis sluoksnis išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Nevalytas amidas ištirpinamas (60 ml), atšaldytame iki 0°C ir pridedama NaN(TMS)₂ (1M THF, 11.8 ml). Po 5 min. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, praplaunamas vandeniu, ir druskos tirpalu, organinis sluoksnis išdžiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 70% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 19 (0.4 g, 12%) bespalvės alyvos pavidalu.

PSC R_f=0.29 (70% etilo acetatas/heksanas);

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (m, 2H), 3.39 (t, J=7 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

1-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-propen-2-il(2-pirolidinono) (20) gavimas

I 19 (325 mg, 1.1 mmol) tirpalą THF (5 ml) maišant -78°C temperatūroje sulašinamas LDA (0.5 M 2.4 ml THF). Po 15 min. pridedamas alilo bromidas (0.16 ml, 2.2 mmol), reakcijos mišinys pašomas 78°C temperatūroje 1 val. ir reakcija sustabdoma pridedant HOAc (0.1 ml). Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, praplaunamas vandeniu, ir druskos tirpalu, organinis sluoksnis išdžiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 50% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 20 (160 mg, 45%) alyvos pavidalu.

PSC R_f=0.23 (50% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

- 5 1-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-2-pirolidinono (21) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 14 konversijos i
15 atveju iš 20 (130 mg, 0.4 mmol) buvo gautas po
10 greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 9:0.2:0.2
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$) 21 (80 mg, 48) alyvos pavidalu;

PSC $R_f=0.2$ (9:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$):

- 15 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.90-1.10 (m, 7H), 1.48 (s, 9H).

- 20 [1-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidon-3]-acetil-(2-(indol-3-il)-etil) β -alanino etilo esterio gavimas (22)

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 15 konversijos i
16 atveju, iš 21 (120 mg, 0.35 mmol) buvo gautas po
25 greitaeigės chromatografijos (silikagelis, etilo acetatas) 22 (90 mg, 48) alyvos pavidalu;

PSC $R_f=0.40$ (etilo acetatas):

- 30 ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (bd, 1H), 7.58 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.07 (pls, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (kv, $J=7$ Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.90-2.25 (m, 8H), 2.00-1.00 (m, 8H), 1.48 (s, 9H),
35 1.23 (t, $J=7$ Hz, 3H).

[1-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil] -2-pirolidon-3] -acetil-(2-(indol-3-il)-etil] β -alanino gavimas (23)

5 Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 16 konversijos i 17 atveju, iš 22 (80 mg, 0.14 mmol) buvo gautas 23 (80 mg) analogiškai kaip sekančios reakcijos atveju.

PSC R_f =0.5 (9:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$);

10 [1-[2-piperidin-4-il)etil] -2-pirolidon-3] -acetil-(2-(indol-3-il)-etil] β -alanino gavimas (24)

15 Panaudojant tą pačią metodiką kaip 17 konversijos i 18 atveju, iš 23 (80 mg, 0.14 mmol) po greitaieigės chromatografijos (silikagelis, 10:0.65:0.65 metanolis/ NH_4OH /vanduo) buvo gautas 24 (15 mg, 23%).

PSC R_f =0.53 (10:1:1 metanolis/ NH_4OH /vanduo).

20 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.49 (m, 0.5 H), 3.40 (m, 0.5 H), 3.34-2.95 (m, 6H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.00-1.05 (m, 11 H).

25

5-chlor-valeroil-amino-2-propeno (26) gavimas

Į mišinį, susidedantį iš alilamino 25 (2.0 g, 27 mmol), NMM (8.9 ml, 81 mmol) ir acetonitrilo (140 ml) maišant 30 kambario temperatūroje sudedamas 4-chlor-butirilo chloridas (3.4 ml, 27 mmol). Po 20 val. reakcijos mišinys sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilo acetate, tirpalas praplaunamas vandeniu, 5% KHSO_4 tirpalu, druskos tirpalu, organinis sluoksnis išdžiovinamas 35 MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas 26 (4.1 g, 87%) geltonos alyvos pavidalu.

PSC $R_f=0.170$ (40% etilo acetatas/heksanas).

1-(propen-2-il)-2-piperidono (27) gavimas

5 Į 26 (2.0 g, 11 mmol) tirpalą THF (110 ml) maišant
-78°C temperatūroje srove supilamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1M THF,
11 ml) ir nuimama šaldymo vonia. Po 1.5 val. reakcijos
mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, praplaunamas
10 vandeniu, 5% KHSO_4 ir druskos tirpalu, organinis
sluoksnius išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po
greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 60% etilo
acetatas/heksanas) gaunamas 27 (1.1 g, 72%) alyvos
pavidalu.

15 PSC $R_f=0.15$ (60% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (m, 1H), 5.15, 4.00 (t,
J=7 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.07 (m, 2H),
1.80 (m, 4H).

20

3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-1-pirolidon-3]-1-
acetil-2-piperidono gavimas (28)

Į 27 (1.0 g, 7.2 mmol) tirpalą THF (70 ml) maišant -78°C
25 temperatūroje sulašinamas LDA (0.5 M, 15.8 ml). Po
15 min. pridedamas jodido 10 (2.7 g, 7.9 mmol) tirpalas
THF (5 ml) ir reakcijos mišinio temperatūra lėtai pake-
liama 1 valandos bėgyje iki -30°C. Reakcija sustabdoma
pridedant acto rūgšties (0.2 ml) ir sukonzentruojama.
30 Po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 40% etilo
acetatas/heksanas) gaunamas 28 (1.5 g, 59%) alyvos
pavidalu.

PSC $R_f=0.58$ (etilo acetatas);

35

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (m, 1H), 5.15 (m, 1H),
4.06 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.59 (m, 2H),

2.19 (m, 1H), 2.05-1.25 (m, 11H), 1.48 (s, 9H),
1.10 (m, 2H).

5 3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-1-pirolidon-3]-3-
acetil-2-piperidono (29) gavimas

Į stipriai maišomą mišinį, susidedantį iš 28 (0.84 g,
2.4 mmol), CCl₄ (5 ml), acetonitrilo (5 ml), NaIO₄
(2.1 g, 9.8 mmol) ir vandens (7.5 ml) kambario tempera-
10 tūroje pridedama RuCl₃ (50 mg, 0.2 mmol). Po 20 val.
papildomai pridedama dar viena porcija RuCl₃ (50 mg).
Po 4 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo
acetatu ir pusiau sočiu NaHCO₃. Po sumaišymo ir
sluoksnių atskyrimo, vandeninė fazė parūgštinama 5%
15 KHSO₄ ir ekstrahuojama etilo acetatu. Organinis
sluoksnis praplaunamas druskos tirpalu, išdžiovinamas
MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromato-
grafijos (silikagelis, 9:0.2:0.2 CH₂Cl₂/CH₃OH/HOAc)
gaunamas 29 (280 mg, 30%) alyvos pavidalu.

20

PSC R_f=0.36 (9.5:0.5:0.5 CH₂Cl₂/CH₃OH/HOAc).

[3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-imidazolidinon-1]-
acetil-[3(R)-[2-(indol-3-il)-etil]β-alanino etilo
25 esterio gavimas (30)

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 15 konversijos į
16 atveju, iš 29 (280 mg, 0.76 mmol) po greitaeigės
chromatografijos (silikagelis, 85% etilo acetatas/
30 heksanas) buvo gautas 22 (300 mg, 64%) alyvos pavidalu;

PSC R_f=0.18 (85% etilo acetatas/heksanas);

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (m, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz,
35 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8 Hz, 1H),
7.13 (t, J=8 Hz, 1H), 7.05 (pls, 1H), 6.90 (d, J=9 Hz,
1H), 4.35 (m, 1H), 4.11 (q, J=7 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H),

3.98 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.90-2.50 (m, 6H), 2.33 (m, 1H), 2.00-1.00 (m, 15H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (9t, J=7 Hz, 3H).

- 5 [3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil] -2-imidazolidinon-1] -
acetil-[3(R)-[(2-(indol-3-il)-etil] β-alanino gavimas
(30)

10 Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 16 konversijos i
17 atveju, iš 30 (160 mg, 0.26 mmol) buvo gautas
31 (140 mg, 92%) baltos kietos medžiagos pavidalu.

PSC R_f =0.59 (9:1:1 CH₂Cl₂/metanolis/HOAc).

- 15 [3-[2-piperidin-4-il)etil] -2-imidazolidinon-1] -acetil-
[3(R)-[(2-(indol-3-il)-etil] β-alanino gavimas (32)

20 Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 17 konversijos i
18 atveju, iš 31 (140 mg, 0.24 mmol) po greitaigės
chromatografijos (silikagelis, 10:0.4:0.4 metanolis/
NH₄OH/vanduo) buvo gautas 32 (55 mg, 47%) baltos kietos
medžiagos pavidalu.

PSC R_f =0.46 (10:1:1 metanolis/NH₄OH/vanduo);

25

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, J=8 Hz, 1H), 7.30 (d,
J=8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8 Hz, 1H), 7.02 (pls, 1H),
6.976 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.20 (d, J=16 Hz, 0.5H),
4.12 (d, J=16 Hz, 0.5H), 3.80 (d, J=16 Hz, 0.5H),
30 3.75 (d, J=16 Hz, 0.5H), (s, 2H), 3.50-3.15 (m, 4H),
2.80 (m, 4H), 2.70 (d, J=6 Hz, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H),
2.00-1.20 (m, 15H).

- 35 3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil] -3-acetil-2-pirolidinono
(36a) gavimas

I benzilamino 35a (0.8 g, 2.2 mmol) tirpalą THF (20 ml) -78°C temperatūroje per 2 kartus sudedamas šviežiai paruoštas ličio di-tret-butylbifenilatas (0.5 M 10.8 ml). Po 1 val. reakcija sustabdoma HOAc (0.1 ml) ir
5 sukonzentruojama. Po greitaeigės chromatografijos (5% metanolis/etilacetatas) gaunamas 36a (470 mg, 72%) baltos kietos medžiagos pavidalu.

PSC R_f =0.27 (10% metanolis/etilacetatas);

10

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (m, 1H).

15

Metil-1-acetat-3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-2-pirolidinono (37a) gavimas

I 36a (340 mg, 1.1 mmol) tirpalą THF (10 ml) maišant
20 -78°C temperatūroje srove supilamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1M 11 ml THF) ir nuimama šaldymo vonia. Po 15 min. pridedama etilo bromacetato (250 ml, 2.2 mmol) ir reakcijos mišinys pašildomas iki -20°C. Po 2 val. reakcija sustabdoma HOAc (0.1 ml) ir sukonzentruojama. Po
25 greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 50% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 37a (380 mg, 90%) alyvos pavidalu.

PSC R_f =0.66 (10% metanolio/etilo acetatas);

30

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.12 (m, 2H).

35

3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-2-pirolidinon-1-acto rūgštis (38a) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 16 konversijos i
17 atveju, iš 37 (390 mg, 1.1 mmol) buvo gautas 38a
(340 mg, 91%) baltų putų pavidalu.

5

PSC $R_f=0.39$ (9:0.5:0.5 CH_2Cl_2 /metanolis/HOAc).

3-[2-(N-BOC-4-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-(2-
pirolidinon-1)acetil-[3(R)-[2-(indol-3-il)-etil] β -
10 alanino etilo esterio (39a) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 15 konversijos i
16 atveju, iš 38a (310 mg, 0.92 mmol) po greitaigės
15 chromatografijos (silikagelis, 85% etilo acetatas/
heksanas) buvo gautas 39a (460 mg, 86%) geltonos alyvos
pavidalu.

PSC $R_f=0.16$ (85% etilo acetatas/heksanas);

20 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (pls, 1H), 7.58 (d,
J=8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8 Hz,
1H), 7.13 (t, J=8 Hz, 1H), 7.05 (pls, 1H), 6.72 (d,
J=10 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (q, J=7 Hz, 2H),
4.09 (m, 2H), 3.97 (d, J=15 Hz, 1H), 3.86 (d, J=15 Hz,
25 1H), 3.41 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.65 (m, 2H),
2.55 (dd, J=1.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (m, 1H),
2.00-1.20 (m, 10H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (t, J=7 Hz, 3H),
1.04 (m, 1H).

30 3-[2-(N-BOC-4-piperidin-4-il)etil]-3-acetil-(2-
pirolidinon-1)acetil-[3(R)-[2-(indol-3-il)-etil] β -
alanino gavimas (40a)

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir 16 konversijos i
35 17 atveju, iš 39a (460 mg, 0.79 mmol) buvo gautas 40a
(360 mg, 86%) putų pavidalu.

PSC $R_f=0.57$ (9:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanolis}/\text{HOAc}$);

[3-[2-(piperidin-4-il)etil-1]-acetil-[3(R)-[2-(indol-
il)etil] β -alanino (41a) gavimas

5

Panaudojant 18 gavimo iš 17 procedūrą, iš 40a (360 mg, 0.65 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 10:0.4:0.4 metanolis/ NH_4OH /vanduo) gaunamas kietos baltos medžiagos pavidalu 41a (180 mg, 59%).

10

TLC $R_f=0.21$ (10:0.4:0.4 metanolis/ NH_4OH /vanduo);

^1H BMR (300 MHz, CD_3OD) 7.36 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (t, $J=8$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.82 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 6H).

15

[3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinono (36b) gavimas

20

Panaudojant 36a gavimo iš 35a procedūrą, iš 35b (0.7 g, 1.7 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 5% metanolis/etilo acetatas) gaunamas kietos baltos medžiagos pavidalu 36b (260 mg, 62%).

25

TLC= $R_f=0.27$ (10% metanolis/etilo acetatas).

Etil 3-[2-N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinono-1-acetato (37b) gavimas

30

Panaudojant 37a gavimo iš 36a procedūrą, iš 36b (260 mg, 0.88 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, 50% etilo acetatas/heksanas) gaunamas alyvos pavidalu 37b (300 mg, 89%).

35

TLC R_f =0.66 (10% metanolis/etilo acetatas).

3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinono-1-acto
rūgšties (38b) gavimas

5

Panaudojant 17 gavimo iš 16 procedūrą, iš 37b (300 mg, 0.78 mmol) gaunamas kristalinės medžiagos pavidalu 38b (260 mg, 98%).

10

TLC R_f =0.38 (9:0.5:0.5 CH₂Cl/metanolis/HOAc).

[3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinono-1]-
acetil-[3(R)-[2-pirolidinono-1]-acetil-[3(R)-[2-(indol-
3-il)-etil]β-alanino etilo esterio (39b) gavimas

15

Panaudojant 16 gavimo iš 15 procedūrą, iš 38b (260 mg, 0.73 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silika-
gelis, 85% etilo acetatas/heksanas) gaunamas alyvos
pavidalu 39b (360 mg, 83%).

20

PSC R_f =0.16 (85% metanolis/etilo acetatas);

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) 8.29 (pls, 1H), 7.57 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8 Hz, 1H),
25 7.12 (t, J=8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=10 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.13 (kv, J=7 Hz, 2H),
4.07 (m, 2H), 3.99 (d, J=16 Hz, 1H), 3.82 (d, J=16 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.68 (m, 3H),
2.55 (dd, J=5,2 Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.22 (m, 1H),
30 2.00-1.00 (m, 11H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, J=7 Hz, 3H).

[3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinono-1]-
acetil-[3(R)-[2-(indol-3-il)-etil]β-alanino (40b)
gavimas

35

Panaudojant 17 gavimo iš 16 procedūrą, iš 39b (280 mg, 0.47 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silika-

gelis, 9:1:1 CH₂Cl₂/metanolis/HOAc) gaunamas kietos baltos medžiagos pavidalu 40b (250 mg, 94%).

PSC R_f=0.21 (9:1:1 CH₂Cl₂/metanolis/HOAc).

5

[3-[2-(N-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinono-1]-acetil-[3(R)-[2-(indol-3-il)-etil]β-alanino (41b) gavimas

10

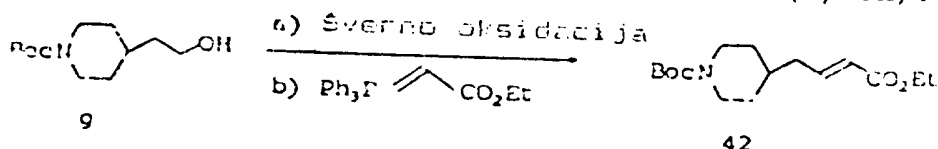
Panaudojant 18 gavimo iš 17 procedūrą, iš 40b (250 mg, 0.44 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silika-gelis, 10:0.4:0.4 metanolis/NH₄OH/vanduo) gaunamas kietos baltos medžiagos pavidalu 40b (100 mg, 49%).

PSC R_f=0.46 (10:0.4:0.4 CH₂Cl₂/metanolis/HOAc);

15

¹H BMR (300 MHz, CD₃OD) 7.25 (d, J=8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (t, J=8 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.05 (d, J=16 Hz, 1H), 3.81 (d, J=16 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.40 (d, J=6 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 5H), 1.60-1.25 (m, 5H).

20



25

Etil 4-(N-BOC-piperidin-4-il) krotonatas (42)

30

I maišomą oksalilo chlorido (0.43 ml, 5.0 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) -78⁰C sulašinamas DMSO (0.52 ml, 7.0 mmol). Kai nustoja skirtis dujos (~5 minutės) srovele supilamas alkoholis 9 (0.8 g, 3.5 mmol) ištirpintas CH₂Cl₂ (20 ml). Po 20 minučių sulašinamas trietilaminas (1.7 ml, 12 mmol) ir po to nuimama šaldymo vonia. Po 20 minučių per vieną kartą sudedamas karbetoksimetilenotrifetil-fosforanas (1.4 g, 4.0 mmol). Po 2.0 valandų reakcijos mišinys praskiedžiamas petrolio eteriu ir po to praplaunamas H₂O, 5% KHSO₄ ir druskos tirpalu, džiovinamas MgSO₄, ir sukonzentruojamas.

35

Greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 15% etilo acetatas/heksanas) pagalba gaunamas bespalvės alyvos pavidalu 42 esteris.

5 TLC $R_f=0.79$ (50% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (dt, $J=16$ ir 7 Hz, 1H), 5.81 (pld, $J=17$ Hz, 1H), 4.18 (kv, $J=7$ Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.14 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.07-1.05 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (t, $J=7$ Hz, 3H).

Etil 4-(N-BOC-piperidin-4-il) butirato (43) gavimas

15 Olefinas 42 (26 g, 87 mmol) etilo acetate (500 ml) per naktį hidrinamas kambario temperatūroje vandenilio atmosferoje (1 atm), dalyvaujant 10% Pd/C (5.0 g). Reakcijos mišinys prapučiamas argonu ir filtruojamas per celito sluoksnį. Sukoncentravus filtratą, greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 10% etilo acetatas heksanas) pagalba gaunamas kristalinės medžiagos pavidalu esteris 43.

PSC $R_f=0.42$ (20% etilo acetatas/heksanas);

25 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (kv, $J=7$ Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.31 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.11 (m, 2H).

4-(N-BOC-Piperin-4-il) butanoinės rūgšties (44) gavimas

30

Esterio 43 (19 g, 63 mmol), etanolio (300 ml) ir 1 N NaOH (100 ml, 100 mmol) tirpalas kambario temperatūroje maišomas 2.5 valandas. Po to reakcijos mišinys sukonzentruojamas. Liekana praskiedžiama 5% KHSO_4 ir etilo acetatu ir supilama į dalinamąjį piltuvą. Fazės yra sumaišomos, atskiriamos ir po to organinė dalis plaunama vandeniu, išdžiovinama MgSO_4 ir sukonzentravus

35

gaunama bespalvės alyvos pavidalu rūgštis 44, kuri stovėdama išsikristalina.

mp=80-81°C, PSC R_f =0.68 (etilo acetatas);

5

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.10 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.38 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.60-1.30 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

10 4(S)-Benzil-oksazolidinono-4-(BOC-piperidin-4-il) butirato (45) gavimas

Į tirpalą, susidedantį iš 44 (15.3 g, 56 mmol), NEt_3 (9.4 ml, 67 mmol) ir sauso THF (240 mL) -78°C temperatūroje maišant srovele supilamas trimetilacetilo chloridas (7.6 ml, 61 mmol). Po 10 min. šaldymo vonia nuimama ir pakeičiama ledo vonia. Po 1.0 valandos heterogeninis mišinys vėl atšaldomas iki -78°C, po to per vamzdelį supilamas atšaldytas iki -78°C (S)-(-)-4-benzil-2-oksazolidonas (62 mmol) sausame THF (150 ml) su $n\text{-BuLi}$ (38.8 ml, 62 mmol, 1.6M/heksane). Supylus, 1.0 valandos bėgyje reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki 0°C, ir reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas H_2O , praskiestu NaHCO_3 , 5% KHSO_4 ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 30% etilo acetatas/heksanas) pagalba gaunamas 45 bespalvės alyvos pavidalu.

30 PSC R_f =0.45 (30% etilo acetatas/heksanas);

35 ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) 7.36-7.20 (m, 5H), 4.67 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.30 (dd, $J=13$ ir 3 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=13$ ir 10 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.11 (m, 2H).

4(S)-Benzil-2-oksazolidono-4-(BOC-piperidin-4-il)-2(R)-(2-cianoetil) butirato (46) gavimas

I tirpalą, susidedanti iš TiCl_4 (42 ml, 42 mmol, 1M/ CH_2Cl_2) ir CH_2Cl_2 (250 ml), 0°C temperatūroje maišant sudedamas titano (IV) izopropoksidas (42 ml, 14 mmol). Po 15 min. sudedamas diizopropiletilaminas (11.0 ml), ištirpintas CH_2Cl_2 (75 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0°C kol tirpalas pasidaro tamsiai raudonos spalvos. Po 10 minučių pridedama 45 (21.8 g, 51 mmol), ištirpinto CH_2Cl_2 (75 ml) ir 0°C temperatūroje maišoma 1.0 valandą. Prie 0°C į tamsiai raudonos spalvos tirpalą sudedamas akrilonitrilas (33.4 ml, 0.50 mol). Po 4.0 valandų reakcija sustabdoma praskiestu NH_4Cl (150 ml) prie 0°C , po to ekstrahuojama CH_2Cl_2 (3x250 ml). Apjungtas organinis ekstraktas plaunamas praskiestu NaHCO_3 ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 25% etilo acetatas/heksanas) pagalba gaunamas nevalytas 46 geltonos alyvos pavidale. Nevalytas 46 chromatografuojamas (silicio oksidas, 2.5% acetonas/ CH_2Cl_2), ir kartu su mišriomis frakcijomis (1.6 g), gaunamas 46 alyvos pavidalu, kuri yra 97% švarumo pagal HPLC.

PSC $R_f=0.35$ (2.5% acetonas/ CH_2Cl_2);

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3), δ 7.50-7.30 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.33 (dd, $J=13$ ir 4 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=13$ ir 10 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

4(S)-Cikloheksilmetil-2-oksazolidin-one-4-(BOC-piperidin-4-il)-2(R)-(2-aminopropil) butirato-HCl (47) gavimas

5 Mišinys, susidedantis iš 46 (19.2 g, 40 mmol), PtO_2 (2.0 g), CH_3OH (70 ml) ir CHCl_3 (7.0 ml), kratomas Parr aparate vandenilio atmosferoje (60 PSI) kambario temperatūroje 3.0 valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas per celito filtrą ir sukonzentravus gaunamas nevalytas 47 amino-HCl kietos baltos medžiagos pavidalu. Ši medžiaga tiesiogiai naudojama sekančioje stadijoje.

10

TLC $R_f=0.50$ (10:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$);

15 ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (bs, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.00-1.00 (m, 24H), 1.45 (s, 9H).

3-(R)-[N-BOC-2-(piperidin-4-il)etil]-2-piperidono (48) gavimas

20

25 Nevalytas 47 amino.HCl (16.6 g, 31 mmol), acetonitrilas, (750 ml) ir NaHCO_3 (10.0 g) kambario temperatūroje maišomi 20 valandų. Siekiant užblokuoti nedidelį piperidino kiekį, kuris susidarė ankstesnės reakcijos metu, heterogeninis mišinys paveikiamas di-tret-butildikarbonatu (3.0 g) ir maišomas dar 1.0 h. NaHCO_3 pašalinamas filtruojant ir filtratas sukonzentruojamas. Greitaeigės chromatografijos (kvarcas, 5% CH_3OH /etilo acetatas) pagalba gaunamas laktamas 30 48 bespalvės kristalinės medžiagos pavidalu.

$\text{mp}=110-111^\circ\text{C}$; PSC $R_f=0.65$ (20% CH_3OH /etilo acetatas;

35 ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (pls, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.00-1.20 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 1.10 (m, 2H).

Etil [3(R) -[N-BOC-2-(piperidin-4-il)etil] -2-piperido-
nas-1] acetato (49) gavimas

I maišomą 48 (6.7 g, 22 mmol) tirpalą sausame THF
5 (150 ml), -78°C sulašinamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (24.5 ml, 24.5 mmol,
1M/heksanas). Po 15 min. pridedama bromoacetato
(5.2 ml, 45 mmol) ir po to reakcijos mišinio
temperatūra pakeliama iki 0°C ir palaikoma 1 val.
bėgyje. Po to reakcija sustabdoma AcOH (1.0 ml),
10 praskiedžiama etilo acetatu, praplaunama H_2O ir druskos
tirpalu, išdžiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama. Po
greitaeigės chromatografijos (kvarcas, 40% etilo
acetatas/heksanas) gaunamas esteris 49 geltonos alyvos
pavidalu.

15

PSC $R_f=0.26$ (40% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (kv, $J=7$ Hz, 2H),
4.17 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.98 (d, $J=18$ Hz,
20 1H), 3.37 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.00-
1.25 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t, $J=7$ Hz, 3H),
1.11 (m, 2H).

3-(R)-[N-BOC-2-(Piperidin-4-il)etil] -2-piperidonas-1]
25 acto rūgšties (50) gavimas

Tirpalas, susidedantis iš 49 (6.0 g, 15 mmol), 1N NaOH
(50 ml, 50 mmol), ir CH_3OH (75 ml) maišomas 1 val.
kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys parūgštinamas
30 5% vandeniniu KHSO_4 tirpalu ir ekstrahuojamas etilo
acetatu. Organinė dalis praplaunama druskos tirpalu,
išdžiovinama MgSO_4 ir sukonzentravus gaunama karbok-
silinė rūgštis 50 geltonos alyvos pavidalu. Pridėjus i
alyvą, susidaro puri balta medžiaga.

35

PSC $R_f=0.31$ (9:0.5:0.5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$);

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.06 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.70-1.25 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (m, 2H).

5

3-(R)-BOC-amino-1-azobutan-2-ono (52) gavimas

Į maišomą tirpalą, susidedantį iš 51 (3.8 g, 20 mmol), 4-metilmorfolino (2.2 ml, 20 mmol) ir etilo acetato (200 ml), -15°C temperatūroje pridedama izobutil-chlorformiato (2.6 ml, 20 mmol). Po 1.0 val. reakcijos mišinys praplaunamas H_2O ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir perfiltruojamas į apvaliadugnę kolbą. Atšaldžius iki 0°C , į mišrų anhidridą dalimis supilamas eterinis diazometano (80 ml, 40 mmol, 0.5 M tirpalas) tirpalas. Po 2 val. nuimama šaldymo vonia ir diazometano perteklius pašalinamas prapučiant tirpalą 30 min. bėgyje argonu. Sukoncentravus gaunamas nevalytas diazoketonas 52, kuris tiesiogiai naudojamas sekančioje stadijoje.

20

PSC $R_f=0.37$ (30% etilo acetatas/heksanas).

Etil N-BOC-3(R)-Metil β -alanino (53) gavimas

25

Nevalytas diazoketonas 52 (4.3 g, ~20.0 mmol) ištirpinamas etanolyje (250 ml) ir pridedama NEt_3 (3.4 ml, 24 mmol) ir sidabro benzoato (1.4 g, 6.0 mmol), ko pasekoje aktyviai skiriasi dujos ir susidaro juodos nuosėdos. Po 1 val. reakcijos mišinys koncentruojamas ir išvalius liekana greitaieigės chromatografijos metodu (kvarcas, 10% etilo acetatas/heksanas) gaunamas etilo esteris 52 bespalvės alyvos pavidalu.

30

TLC $R_f=0.42$ (30% etilo acetatas/heksanas);

35

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (m, 1H), 4.19 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 2.52 (dd, $J=15$ ir 6 Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=15$ ir 6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=7$ Hz, 3H).

5

Etil-3(R)-Metil- β -alanino-HCl (54) gavimas

I mechaniškai maišomą 53 (2.2 mg, 9.7 mmol) tirpalą etilo acetate (180 ml) -15°C temperatūroje 30 min. aktyviai leidžiamas dujinis HCl. Po to nuimama šaldymo vonia ir tirpalas 1 val. prapučiamas argonu, kad pašalinti HCl perteklių. Sukoncentravus gautas amino hidrochloridas 54 geltonos alyvos pavidalu.

15 ^1H BMR (400 MHz, D_2O) δ 4.21 (q, $H=7$ Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 1.38 (d, $J=7$ Hz, 1.29 (t, $J=7$ Hz, 3H).

3(R)-[(N-BOC-2-(piperidin-4-il)etil]-2-piperidon-1]acetil-[3(R)-metil- β -alanino etilo esteris (55a)

20

I tirpalą, susidedantį iš 50 (1.0g, 2.7 mmol), 54 (0.48 g, 2.8 mmol), HOBT (0.39 g, 2.8 mmol), $\text{N}(\text{i-pr})_2\text{Et}$ (1.5 ml, 8.5 mmol) ir sauso DMF (100 ml) -15°C temperatūroje maišant sudedama EDC (0.95, 2.8 mmol), po to nuimama šaldymo vonia. Po 20 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas vandeniu, sočiu NaHCO_3 , 5% vandeniniu KHSO_4 , druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po gretaeigės chromatografijos (silicio oksidas, etilo acetatas) gaunamas 55 bespalvės alyvos pavidalu.

30

PSC $R_f=0.35$ (etilo acetatas);

35 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (bd, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.13 (kv, $J=7$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.82 (q, $J=15$ Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.67 (m, 2H),

2.48 (dd, $J=5$ ir 1 Hz, $2H$), 2.33 (m, $1H$), $2.00-1.20$ (m, $11H$), 1.45 (s, $9H$), 1.27 (t, $J=7$ Hz, $3H$), 1.21 (d, $J=7$ Hz, $3H$), 1.10 (m, $2H$).

- 5 3(R)-[(N-BOC-2-(piperidin-4-il)etil] -2-piperidon-1] acetil-[3(R)-metil- β -alanino (56) gavimas

10 Tirpalas, susidedantis iš 55 (1.2 g, 2.5 mmol), $1N$ NaOH (10 ml, 10 mmol) ir CH_3OH (18 ml) maišomas 1 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys parūgštinamas 5% vandeniniu $KHSO_4$ ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Organinis sluoksnis praplaunamas druskos tirpalu, išdžiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentruojamas. Po greita-

15 eigės chromatografijos (silikagelis, $10:0.5:0.5$ $CH_2Cl_2/CH_3OH/AcOH$) pašalinus likusią $AcOH$ aceotropinės destiliacijos su toluolu pagalba, gaunama bespalvės alyvos pavidalu karboksilinė rūgštis 56.

TLC $R_f=0.40$ ($10:0.5:0.5$ $CH_2Cl_2/CH_3OH/AcOH$);

20

1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (bd, $1H$), 4.35 (m, $1H$), 4.12 (d, $J=7$ Hz, $1H$), 4.08 (m, $2H$), 3.87 (d, $J=16$ Hz, $1H$), 3.32 (m, $2H$), 2.69 (m, $2H$), 2.56 (m, $2H$), 2.36 (m, $1H$), $2.00-1.25$ (m, $11H$), 1.45 (s, $9H$), 1.03 (m, $2H$).

25

- 3(R)-[2-(piperidin-4-il)etil] -2-piperidon-1] acetil-[3(R)-metil- β -alanino (57) gavimas

30 Tirpalas, susidedantis iš 57 (0.74 g, 1.6 mmol), trifluoracto rūgšties (10 ml) ir CH_2Cl_2 (10 ml) maišomas 1 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir likusi trifluoracto rūgštis pašalinama aceotropinės destiliacijos su toluolu pagalba. Po greita-

35 eigės chromatografijos (silikagelis, $10:0.5:0.5$ $CH_3OH/NH_4OH/H_2O$), gaunamas 57 baltos amorfinės medžiagos pavidalu. Perkristalinus 57 (100 mg) iš etanolio (4 ml)

ir nufiltravus kambario temperatūroje gaunamas 57 (45 mg) kristalinėje formoje.

m.p.=240⁰ (s) PSC R_f=0.48 (10:1:1 CH₃OH/NH₄OH/H₂O);

5

¹H BMR (400 Hz, D₂O) δ 4.18 (m, 1H), 4.06 (d, J=7 Hz, 1H), 3.95 (d, J=16 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.42 (dd, J=18 ir 6 Hz, 1H), 2.33 (dd, J=18 ir 7 Hz, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.38 (m, 4H), 1.19 (d, J=7 Hz, 3H).

10

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-propen-2-il-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono) (59) gavimas

15

I maišomą 1H-tetrahidropirimidin-2-ono (1.0 g, 10 mmol) tirpalą DMF (50 ml) pridedamas 1 M ličio bis(trimetilsilil)amido (10 ml, 10 mM) tirpalas. Po 0.5 val. pridedamas alilo bromidas (1.0 ml, 1.17 mM) ir maišoma dar 1 val. Tada pridedama antra ličio bis(trimetilsilil)amido (10 ml, 10 mM) porcija ir po 0.5 val. pridedama (N-BOC-piperidin-4-il)etil jodido (10). Reakcijos mišinys maišomas 25⁰C temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys išpilamas ant ledo ir 15% KHSO₄ (50 ml), ekstrahuojamas etilo eteriu (2x100 ml), praplaunamas H₂O (2x100 ml), druskos tirpalu, išdžiovinamas Na₂SO₄ ir išgarinamas vakuume. Po greitaigės chromatografijos SiO₂ (etilacetatas-heksanas 1:1) gaunamas grynas 59.

20

25

30

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.74 (3H, m), 1.95 (2H, m), 2.68 (2H, t), 3.22 (4H, m), 3.38 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.06 (2H, m), 5.13 (2H, dd).

35

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-acetaldehid-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono) (60) gavimas

- I 59 (430 mg, 1.27 mM) tirpalą THF (7 ml), H₂O (5 ml), kuriame yra natrio perjodato (0.68 g, 3.19 mM), pridedama 2.5% osmio tetroksido tirpalo 2-metil-2-propanole (4.13 ul, 1.28 mM). Reakcijos mišinys
5 maišomas 4 val., pridedama etilacetato (70 ml) ir praplaunama 50% natrio chlorido ir 10% natrio sulfato tirpalų mišiniu (1:1) ir natrio chlorido tirpalu. Tirpalas išdžiovinamas Na₂SO₄ ir išgarinus vakuume gaunamas 60.
- 10
- 1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-acto rūgšties-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono) (61) gavimas
- I 60 (374 mg) tirpalą acetone (7 ml), atšaldytą iki
15 -15°C sulašinamas Jones reagentas, kol oranžinė spalva išsilaiko 5 min. Pridedama etilacetato (60 ml), tirpalas praplaunamas H₂O, druskos tirpalu, išdžiovinamas NaSO₄ ir išgarinus vakuume gaunamas 61.
- 20 ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70 (2H, pld), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, plt), 3.37 (4H, m), 3.95 (2H, m), 4.05 (2H, m).
- 25 1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono)-3-acetil-3(R)-(2-feniletil)β-alanino metilo esterio (63) gavimas
- Mišinys, susidedantis iš 61 (125 mg, 0.34 mM), (R)-3-(2-feniletil)β-alanino metilo esterio (83 mg, 0.34 mM),
30 1-hidroksibenzotriazolo hidrato (48.3 mg, 0.35 mM), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimido hidrochlorido (70 mg, 0.37 mM) ir trietilamino (107 ul, 0.77 mM) sausame DMF (1.6 ml) maišomas 18 val. 25°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas ant ledo,
35 ekstrahuojamas etilo esteriu (2x50 ml), praplaunamas 10% citrinos rūgštimi, druskos tirpalu, išdžiovinamas Na₂SO₄ ir išgarinus vakuume gaunamas 63.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.7 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.58 (2H, d), 2.66 (3H, m), 3.36 (5H, m), 3.68 (2H, m), 3.93 (1H, d), 4.07 (2H, m), 7.02 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.29 (2H, m).

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono)-3-acetil-3(R)-(2-feniletil)β-alanino (64) gavimas

10

63 (168 mg, 0.31 mM) tirpalas vandenyje (15 ml) atšaldomas iki 0°C, pridedama 1N LiOH (1.2 ml) ir maišoma per naktį 25°C temperatūroje. Po to vakuume nugarinamas THF, liekana parūgštinama 10% citrinos rūgštimi, ekstrahuojama etilo acetatu (2x50 ml), praplaunama druskos tirpalu, išdžiovinama Na₂SO₄ ir išgarinus vakuume gaunamas 64.

15

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-[(1H-tetrahidropirimidin-2-ono)-3]-acetil-3(R)-(2-feniletil)β-alanino (65) gavimas

20

64 (128 mg) tirpalas metileno chloride (8 ml) ir anizole (1.5 ml) atšaldomas iki -20°C ir 5 min. bėgyje sudedama trifluoracto rūgštis (8 ml). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. -5°C temperatūroje, po to nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama ant SiO₂ (etanolis-H₂O NH₂OH) ir gaunamas 65. Analizės duomenys apskaičiuoti C₂₄H₃₆N₄O₄*2.5H₂O:

25

30

C, 57.84; H, 8.65, N, 11.73

Rasta: C, 57.94; H, 8.39, N, 11.47

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-[(1H-tetrahidropirimidin-2-ono)-3]-acetil-3(R)-(2-indol-3-il)-etil]β-alanino (66) gavimas

35

Iš esmės pagal metodiką, aprašytą 63 gavimui, išskyrus tai, kad vietoje 3(R)-(2-feniletil)β-alanino metilo esterio hidrochlorido buvo naudojamas ekvivalentinis kiekis 3(R)-(2-indol-3etil)β-alanino etilo esterio ir pagal metodikas, aprašytas 64 ir 65 gavimui, buvo gautas 66.

Analizės duomenys apskaičiuoti $C_{26}H_{37}N_5O_4$:

C, 56.3; H, 8.0, N, 12.6

Rasta: C, 56.3; H, 7.9, N, 12.2

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono)-3]-acetil-3(R)-metil-β-alanino (66) gavimas

Iš esmės pagal metodiką, aprašytą 63 gavimui, išskyrus tai, kad vietoje 3(R)-(2-feniletil)β-alanino metilo esterio hidrochlorido buvo naudojamas ekvivalentinis kiekis 3(R)-metil-β-alanino hidrochlorido ir pagal metodikas, aprašytas 64 ir 65 gavimui, buvo gautas 67.

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-(1H-tetrahidropirimidin-2-ono)-3]-acetil-2(R)-[butil-sulfonilamino]-β-alanino (66) gavimas

Iš esmės pagal metodiką, aprašytą 63 gavimui, išskyrus tai, kad vietoje 3(R)-(2-feniletil)β-alanino metilo esterio hidrochlorido buvo naudojamas ekvivalentinis kiekis 2(S)-butilsulfonilamino-β-alanino hidrochlorido ir pagal metodikas, aprašytas 64 ir 65 gavimui, buvo gautas 68.

Metil-4(R)-benzil-2-oxazolidinono sukcinato (70) gavimas

I tirpalą, susidedantį iš mono-metilsukcinato 69 (3.7 g, 28.2 mmol), NEt_3 (4.0 ml, 28.2 mmol) ir THF (160 ml) maišant - 78°C C temperatūroje sulašinamas
5 trimetilacetilchloridas (3.6 ml, 28.2 mmol). Po 10 min. nuimama šaldymo vonia ir pakeičiama į ledo vonią. Po 1 val. heterogeninis mišinys dar kartą atšaldomas iki -78°C ir per vamzdelį supylamas ličio (R)-(+)-4-benzil-2-oksazolidinono (28.2 mmol) tirpalas sausame THF
10 (43 ml), gautas veikiant (R)-(+)-4-benzil-2-oksazolidinoną (5.0 g, 28.2 mmol) sausame THF (43 ml) -78°C temperatūroje n-BuLi (17.8 ml, 28.2 mmol, 1.6 M/heksane). Sudėjus medžiagas, reakcijos mišinys pašildomas per naktį iki kambario temperatūros. Po to
15 reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas H_2O , sočiu NaHCO_3 , 5% KHSO_4 ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir išgarinamas vakuume. Po greitaigės chromatografijos (silicio oksidas, etilacetatas-heksanas 1:1) gaunamas grynas 70 baltos
20 kristalinės medžiagos pavidalu.

PSC $R_f=0.48$ (30% etilacetatas/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H), 4.68 (m, 1H),
25 4.21 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.80 (dd, $J=13$ Hz ir 4 Hz, 1H), 2.73 (m, 2H)

Metil-4(R)-benzil-2-oxazolidinono-2(R)-(2-cianetil) sukcinato (71) gavimas

30

I TiCl_4 (12.3 ml, 12.3 mmol, 1M CH_2Cl_2) sausame CH_2Cl_2 (83 ml) 0°C temperatūroje sudedamas Ti(IV) isopropoksidas (1.2 ml, 4.1 mmol). Po 15 min., sulašinus diizopropiletilaminą (3 ml, 17.3 mmol) gaunamas
35 tamsiai rudas tirpalas. Po 10 min., pridedamas 70 (4.8 ml, 16.5 mmol) ir maišoma 1 val 0°C temperatūroje. Po to į tamsų tirpalą sulašinamas

akrilonitrilo (4.3 ml, 66 mmol) tirpalas ir maišoma 72 val. 0°C temperatūroje. Reakcija sustabdoma pridėjus sotaus NH₄Cl tirpalo 0°C ir ekstrahuojama CH₂Cl₂. Sujungti organiniai sluoksniai praplaunami sočiu NaHCO₃, ir druskos tirpalu, išdžiovinama MgSO₄ ir sukonzentruojama. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 25% etilacetatas/heksanas) gaunamas 71 kristalinės medžiagos pavidalu.

10 PSC R_f=0.22 (20% etilacetatas/heksanas);

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (dd, J=13 Hz ir 4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=17 ir 10 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=17 ir 10 Hz, 1H), 2.55 (dd, J=13 ir 4 Hz, 1H), 2.43 (t, J=7 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

20 Metil-4(R)-benzil-2-oxazolidinono-2(R)-(3-aminopropil-) sukcinato (72) gavimas

25 Mišinys, susidedantis iš 71 (2.0 g, 5.8 mmol), PtO₂ (0.8 g), CH₃OH (50 ml), ir CHCl₃ (5 ml) kratomi Parr aparate kambario temperatūroje vandenilio atmosferoje (60 PSI), 3 valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentravus gaunamas nevalytas 72 amino*HCl geltonos alyvos pavidalu.

30 PSC R_f=0.50 (CH₂Cl₂/CH₃OH/AcOH 9:1:1).

Metil[2-Piperidono-3(R)]acetato (73) gavimas

35 Nevalytas 72 amino*HCl (2.0 g, ~5.8 mmol), acetonitrilas (250 ml) ir NaHCO₃ (5 g) per naktį maišomi kambario temperatūroje. Po to reakcijos mišinys filtruojamas ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės

chromatografijos (silikagėlis, etilacetatas) gaunamas laktamas 73 bespalvės kristalinės medžiagos pavidalu.

PSC R_f =0.22 (etilacetatas);

5 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.88 (dd, $J=16$ ir 4 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=16$ Hz ir 7 Hz, 1H), 2.10– 1.60 (m, 4H).

10 Metil [1-N-BOC-2-(Piperidin-4-il)-etil]-2-piperidono-3(R)]acetato (74) gavimas

I maišomą 73 (1.1 g, 6.4 mmol) tirpalą bevandeniame DMF (60 ml), -15°C temperatūroje sulašinamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (6.4 ml, 6.4 mmol, 1M/heksanas), po to nuimama šaldymo vonia. Po 10 minučių sudedamas jodidas (2.3 g, 7.0 mmol) ir kambario temperatūroje maišoma 4 valandas. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas H_2O (2x) ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silikagėlis, 40% etilacetatas/heksanas) gaunamas 74 alyvos pavidalu.

PSC R_f =0.29 (40% etilacetatas/heksanas).

25

[1-N-BOC-2-(Piperidin-4-il)-etil]-2-piperidono-3(R)]acto rūgšties (75) gavimas

Panaudojant 50 gavimo iš 49 procedūrą, iš 74 (0.44 g, 1.1 mmol) gaunamas 75 alyvos pavidalu.

30

PSC R_f =0.52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$ 9:0.5:0.5).

[1-[N-Boc-2-(Piperidin-4-il)-etil]-2-piperidono-3(R)]acetyl-3(R)-metil- β -alanino etilo esterio (76) gavimas

35

Panaudojant 55 gavimo iš 50 procedūrą, 75 (0.40 g, 1.1 mmol) prijungtas prie 54 (0.27 g, 1.6 mmol) ir po greitaeigės chromatografijos (silikagelis, etilo acetatas) gautas (76) alyvos pavidalu.

5

PSC R_f =0.20 (etilo acetatas).

1-[N-(Boc-2-(piperidin-4-il)etil)-2-piperidono-3(R)]-
acetil-3(R)-etil- β -alanino (77) gavimas

10

Panaudojant 56 gavimo iš 55 procedūrą, iš 76 (0.30 g, 0.64 mmol) gaunamas 77 alyvos pavidalu.

PSC R_f =0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$ 9:0.5:0.5);

15

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.00-1.20 (m, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.06 (m, 2H).

20

[1-[2-(piperidin-4-il)etil]-2-piperidono-3(R)-metil- β -alanino (78) gavimas

Panaudojant 57 gavimo iš 56 procedūrą, iš 77 (0.24 g, 0.53 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 10:1:1/etanolis/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$) gaunamas 78 amorfinės medžiagos pavidalu.

25

^1H BMR (400 MHz, D_2O) δ 4.19 (m, 1H), 3.40 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.30 (dd, $J=14$ ir 8Hz , 1H), 2.00 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.18 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H).

30

N-Cbz-Gly-3(R)-metil- β -alanino etilo esterio (79) gavimas

35

I tirpalą, susidedanti iš Cbz-Gly (0.94 g, 4.5 mmol), 4-metilmorfolino (1.1 ml, 4.9 mmol), ir etilo acetato (50 ml), -15°C temperatūroje pridedama izobutilo chloroformiato (0.61 ml, 4.7 mmol) (sudedamas iš karto visas kiekis). Po 15 min pridedama 54 (0.75g, 4.5 mmol) tirpalo etilo acetate (1 ml) ir per naktį laikoma kambario temperatūroje. Po to, reakcijos mišinys plaunamas 1M NaHSO_4 , druskos tirpalu, praskiestu NaHCO_3 ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 , ir sukonzentravus gaunamas 79 geltonos alyvos pavidalu.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 5H), 6.73 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.30 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.37 (t, $J=7$ Hz, 3H).

Gly-3(R)-metil- β -alanino etilo esterio acto rūgšties druskos (80) gavimas

Mišinys, susidedantis iš 79 (1.4 g, 435 mmol), 10% $\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ (50 ml) ir 20 % Pd (OH) $_2$ per naktį kratomas Parr aparate vandenilio atmosferoje (60 PSI). Po 24 val. reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, o gautas filtratas sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 5:3:1 CH_2Cl_2 /etanolis/HOAc) gaunama 80 amorfinės medžiagos pavidalu.

4(S)-Benzil-2-oksazolidono-4-(N-BOC-piperidin-4-il)-2(R)-(prop-2-en) butirato (81) gavimas

I maišomą 45 (2.5 g, 5.8 mmol) tirpalą THF (50 ml), -78°C , temperatūroje pridedama ličio bis(trimetilsilil)amino (7.0 ml, 7.0 mmol, 1M/heksanas), o po to, pridedama alilo bromido (2.5 ml, 29 mmol). Sudėjus aukščiau paminėtas medžiagas, nuimama šaldymo vonia ir maišoma 0°C 1.5 valandos. Reakcija sustabdoma praskiestu NH_4Cl , praskiedžiama EtOAc, praplaunama

praskiestu NaHCO_3 , 5% KHSO_4 ir druskos tirpalu, išdžiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 15% EtOAc/heksanas) gaunamas 81 bespalvės alyvos pavidalu.

5

PSC $R_f=0.53$ (30% ETOAc/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.82 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.31 (dd, $J=13$ ir 3 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (m, 2H).

10

4-(N-Bocpiperidin-4-il)-2(R)-(prop-2-en) sviesto rūgšties (82) gavimas

15

Į tirpalą, susidedantį iš 81 (1.8 g, 3.8 mmol), 30% H_2O_2 (8.5 ml, 83 mmol), THF (41 ml) ir H_2O (12 ml) kambario temperatūroje sudedamas LiOH tirpalas (14 ml, 14 mmol, 1N). Po 2 val, LiOH perteklius neutralizuojamas sulašinant 0°C temperatūroje 10% NaHSO_4 tirpalą. Po to reakcijos mišinys parūgštinamas 5% KHSO_4 ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis EtOAc sluoksnis praplaunamas druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentravus gaunamas 82 bespalvės alyvos pavidalu.

20

25

PSC $R_f=0.79$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$).

4-(N-BOC-piperidin-4-il)-2(R)-(prop-2-enas)butirat] - Gly-3(R)-metil- β -alanino etilo esterio (83) gavimas

30

Panaudojant analogišką metodiką, kaip ir 50 konversijos į 55 atveju, 82 (1.3 g, 2.5 mmol) buvo prijungtas prie 80 (0.62 g, 2.5 mmol) ir po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 10% izopropanolis/heksanas) gautas 83.

35

PSC $R_f=0.50$ (20% izopropanolis/heksanas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (bd, $J=8$ Hz, 1H), 6.37 (m, 1H) 5.72 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 7H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (t, $J=15$ Hz, 3H), 1.07 (m, 2H).

10 [3-[2-(N-(BOC-Piperidin-4-il)etil] -50hidroksi-2-pirolidinonon-1] acetylpiperidono-3(R)-metil- β -alanino etilo esterio (84) gavimas

15 Į tirpalą, susidedantį iš 83 (0.74 g, 1.5 mmol), THF (12.2 ml), H_2O (9.2 ml) ir NaIO_4 (0.82 g, 3.8 mmol) kambario temperatūroje pridedamas OsO_4 (0.96 ml, 80 μmol ; 2.5% tretbutanolis). Po 2 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu ir praplaunamas H_2O , 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, druskos tirpalu, išdžiovinamas (MgSO_4) ir 20 sukonzentravus gaunamas 84 geltonos alyvos pavidalu. PSC $R_f=0.26$ (20% izopropanolis/heksanas)

[3-[2-(N-(BOC-Piperidin-4-il)etil] -5-hidroksi-2-pirolidinonon-1] acetylpiperidono-3(R)-metil- β -alanino 25 (85) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir gaunant 56 iš 55, iš 84 (0.73 g, 1./5 mmol) buvo gautas 85 blyškiai geltonos spalvos putų pavidalu.

30 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.23 (d, $J=5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=16$ Hz, 1H) 4.32 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.70 (d, $J=16$ Hz, 1H), 2.80-2.40 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.00-1.00 (m, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, $J=15$ Hz, 3H)

35 [3-[2-(N-(Piperidin-4-il)etil] -2-pirolidinonon-1] acetyl-3(R)-metil- β -alanino (86) gavimas

Į maišomą 85 tirpalą (0.61 g, 1.3 mmol) CH_2Cl_2 kambario temperatūroje supilami CF_3COOH (5.8 ml) ir trietil-silano (0.8 ml, 5.2 mmol) tirpalai. Po 2 val. reakcijos
5 mišinys sukonzentruojamas ir likusi CF_3COOH pašalinama acetotropinės distiliacijos su toluolu pagalba. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 10:1:1 etanolis/ H_2O / NH_4OH) gaunamas 86 bespalvės kietos medžiagos pavidalu.

10

PSC $R_f=0.17$ (9:1:1 etanolis/ H_2O / NH_4OH);

^1H BMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.20 (m, 1H), 3.97 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.40 (m, 4H),
15 2.95 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.00–1.30 (m, 11H), 1.20 (d, $J=7$ Hz, 3H).

2-(2,3,4,5,6-tetrahidro-1,1-diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)prop-2-eno (88) gavimas

20

Į 87 (J.O.C. 52, p. 2162 (1987) E.H.White, H.M.Lim) (0.35 g, 2.6 mmol) tirpalą DMF 0°C temperatūroje sulašinamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (3.9 ml, 3.9 mmol); 1M tirpalas heksane. Po 30 min, supilamas alilo bromidas (0.45 ml,
25 5.2 mmol) ir maišoma 30 min. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu, praplaunamas sočiu NH_4Cl ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 30% etilo acetatas/heksanas) gaunamas
30 88 bespalvės alyvos pavidalu.

PSC $R_f=0.29$ (30% etilo acetatas/heksanas)

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (m, 1H), 5.25 (m, 2H),
35 3.78 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

2-[6-[2-(N-BOC-Piperidin-4-il)etil] -(3,4,5,6-tetrahidro-1,1-diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)prop-2-eno
(89) gavimas

5 Į maišomą 88 (0.34 g, 1.93 mmol) tirpalą THF (10 ml)
-78°C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1.45 ml,
2.3 mmol; 1.6 M/heksane) tirpalas. Po 30 min. į
reakcijos mišinį paeiliui susidedamas 1-metil-2-
pirolidonas (1 ml) ir 10 (0.86 ml, 2.7 mmol) THF
10 (10 ml) ir temperatūra pakeliama iki -23°C. Reakcijos
mišinys laikomas 2 val. -23°C temperatūroje ir reakcija
sustabdoma pridedant sotaus NH₄Cl tirpalo. Po to
reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir
praplaunamas H₂O ir druskos tirpalu, išdžiovinamas ir
15 sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos
(silicio oksidas, 30% etilo acetatas/heksanas) gaunamas
89 kristalinės medžiagos pavidalu.

PSC R_f=0.27 (30% etilo acetatas/heksanas);

20 ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (m, 1H), 5.25 (m, 2H),
4.07 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.17 (m, 1H),
3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.24-2.04 (m,
3H), 1.89 (m, 2H), 1.70-1.35 (m, 7H), 1.08 (m, 2H).

25 2-[6-[2-(N-BOC-Piperidin-4-il)etil] -(3,4,5,6-
tetrahidro-1,1-diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)acetaldehido
(90) gavimas

30 Į tirpalą, susidedantį iš 89 (0.50 g, 1.29 mmol), THF
(16 ml), H₂O (12 ml) ir NaIO₄ (0.69 g, 3.2 mmol)
pridedamas OSO₄ (1.0 ml, 0.1 mmol; 2.5% tret-
butanolis). Po 3 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas
etilo acetatu ir praplaunamas H₂O, 5% KHSO₄, sočiu
35 NaHCO₃, druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir
sukonzentravus gaunamas aldehidas 90 alyvos pavidalu.

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 9H), 4.07 (m, 2H), 4.00 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.00-1.35 (m, 9H), 1.1 (m, 2H).

5

2-[6-[2-(N-BOC-Piperidin-4-il)etil]-(3,4,5,6-tetrahidro-1,1-diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)acto rūgšties (91) gavimas

10 Į maišomą 89 (0.44 g, 1.13 mmol) tirpalą acetone (10 ml) 0°C temperatūroje per tris kartus sudedamas Jones reagentas (1 ml). Po 5 min. Jones reagento perteklius pašalinamas pridėdant izopropanolio ir reakcijos mišinys praskiedžiamas H_2O . Reakcijos mišinys
15 ekstrahuojamas etilo acetatu, organinis sluoksnis praplaunamas druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 20:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$) gaunamas 91 šviesiai geltonos alyvos pavidalu.

20

PSC $R_f=0.45$ (20:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$).

2-[6-[2-(N-BOC-Piperidin-4-il)etil]-(3,4,5,6-tetrahidro-1,1-diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)acetil-3-(R)-
25 metil- β -alanino etilo esterio (92) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir gaunant 55 iš 50, prie 91 (98 mg, 0.24 mmol) buvo prijungtas 54 (120 mg, 0.71 mmol), ir po greitaeigės chromatografijos (silicio
30 dioksidas, etilo acetatas) buvo gautas 92 geltonos alyvos pavidalu.

PSC $R_f=0.28$ (etilo acetatas);

35 ^1H BMR (300 MHz, COCl_2) δ 7.08 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.89 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.68 (m,

2H), 2.52 (m, 2H), 2.20-1.00 (m, 13H), 1.27 (t, J=7 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7 Hz, 3H).

2-[6-[2-(N-BOC-Piperidin-4-il)etil] -(3,4,5,6-
5 tetrahidro-1,1-diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)acetil-3-(R)-
metil-β-alanino (93) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir gaunant 56 iš 55,
iš 92 (76 mg, 0.15 mmol) buvo gautas 93 geltonos alyvos
10 pavidalu.

PSC R_f =0.42 (20:1:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/AcOH.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (m, 1H), 4.379 (m, 1H), ,
15 4.10 (q, J=7 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (d, J=17 Hz,
1H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.90 (m,
1H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.10-
1.10 (m, 12H), 1.27 (t, J=7 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7 Hz,
3H).

20

2-[6-[2-(Piperidin-4-il)etil] -(3,4,5,6-tetrahidro-1,1-
diokso-2H-1,2-tiazin-2-il)acetil-3-(R)-metil-β-alanino
(94) gavimas

25 Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir gaunant 57 iš 56,
iš 93 (61 mg, 0.12 mmol) po greitaeigės chromato-
grafijos (silicio oksidas, 10:1:1 etanolis/NH₄OH/H₂O)
buvo gautas 94 kietos, baltos medžiagos pavidalu.

30 PSC R_f =0.26 (10:1:1 etanolis/NH₄OH/H₂O);

¹H BMR (300 MHz, D₂O) δ 4.08 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), ,
3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (m, 2H),
2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 12H),
35 1.05 (t, J=7 Hz, 3H).

1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-propanol-2-pirolidinono (95) gavimas

20 (1.20 g, 3.6 mmol) tirpalas THF (3 ml) supilamas į
 5 borano-dimetil sulfido (3.6 mmol) tirpalą 3 ml THF 0°C
 temperatūroje ir maišomas 2.5 val. prie 0°C. Po to, 0°C
 temperatūroje, supilamas H₂O (0.15 ml), 10N vandeninis
 NaOH tirpalas (0.65 ml), THF (1 ml) ir C₂H₅OH (0.36 ml),
 maišant reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki
 10 23°C, ir pridedamas 30% H₂O₂ (0.36 ml). Šis tirpalas
 pašildomas iki 55°C ir maišomas 2 valandas. Po to,
 reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas K₂CO₃ ir
 atskiriamas organinis sluoksnius. Išdžiovinus MgSO₄,
 pašalinamas tirpiklis. Gauta liekana valoma greitaeigės
 15 chromatografijos pagalba ant silikagelio, eliuojant 10%
 MeOH/EtOAc, ir gaunamas 95. R_f 0.3 (silikagelis, 10%
 MeOH/EtOAc).

20 1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-3-propanoinė-rūgštis-
 2-pirolidinonas (96)

95 (1.14 mmol) tirpalas acetone (5 ml) atšaldomas iki
 -15°C ir veikiamas Jones reagentu, kol gintarinė spalva
 pasikeičia į rudą. Reakcijos mišinys praskiedžiamas
 25 sočiu NaHCO₃ tirpalu iki pH 9 ir ekstrahuojamas EtOAc.
 Vandeninė fazė KHSO₄ tirpalu parūgštinama iki pH 3 ir
 ekstrahuojama keliomis EtOAc porcijomis. Apjungtas
 organinis ekstraktas išdžiovinamas MgSO₄ ir, pašalinus
 tirpiklį, gaunamas 96. R_f 0.3 (silikagelis, 9/1/1
 30 CH₂Cl₂/MeOH/HOAc).

[1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinonas-3]-
 propanoil-β-alanino etilo esteris (97)

35 Tirpalas, susidedantis iš 96 (0.55 mmol), β-alanino
 etilo esterio HCl (0.825 mmol), N-metilmorfolino
 (1.65 mmol), CH₃CH (5 ml) 23°C veikiamas BOP

(0.825 mmol) ir gautas tirpalas maišomas 48 valandas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, praplaunamas 10% KHSO₄, druskos tirpalu, H₂O, druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO₄ ir pašalinamas tirpiklis. Gauta
5 liekana valoma greitaeigės chromatografijos pagalba ant silikagėlio, eliuojant 30% acetono/heksano mišiniu ir gaunamas 97 skaidrios alyvos pavidalu.

10 R_f 0.25 (silikagelis, 30% acetonas/heksanas).

[C1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinonas-3]-propanoil-β-alaninas (98)

15 Tirpalas, susidedantis iš 97 (0.29 mmol), LiOH·H₂O (1.45 mmol), THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 3 ml) maišomas 2 valandas, po to praskiedžiamas EtOAc ir praplaunamas 10% KHSO₄, H₂O, druskos tirpalu ir išdžiovinamas MgSO₄. Pašalinus tirpiklį, gaunamas 98 alyvos pavidalu. R_f 0.5 (silikagelis, 9/1/1 CH₂Cl₂/MeOH/HOAc).

20 [1-[2-(Piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinonas-3]-propanoil-β-alaninas.HCl (99)

25 98 (0.18 mmol) tirpalas EtOAc (2 ml) atšaldomas iki -78°C ir veikiamas dujiniu HCl. Po 0.5 valandos, pašalinus tirpiklį, kietos baltos medžiagos pavidalu gaunamas 99. R_f 0.22 (silikagelis, 10/1/1 EtOH, NH₄OH, H₂O).

30 N-BOC-4-piperidino metilo jodido (101) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 10 iš 9, iš 100 (12.3 g, 57 mmol) (Carr ir kt., EP Nr. 317997, Gegužės 31, 1989) po greitaeigės chromatografijos
35 (silikagėlis, 15% EtOAc/heksanas) buvo gautas 101. R_f=0.38 (10% EtOAc/heksanas).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.12 (m, 2H).

5 N-BOC-piperidinometiltrifenilfosfonio jodido (102) gavimas

10 Tirpalas, susidedantis iš 101 (5.1 g, 15.7 mmol), CH_3CN (75 ml) ir trifenilfosfino (4.5 g, 17.32 mmol) 60 valandų šildomas 80°C temperatūroje. Atšaldytas reakcijos mišinys sukonzentruojamas, likusi alyva sumaišoma su eteriu ir, nugarinus eterį vakuume, gaunamas 102 geltonų putų pavidalu.

15 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 15H), 4.10 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.00-1.10 (m, 5H), 1.48 (s, 9H).

20 3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etilen]-2-(metoksi)piridino (104) gavimas

25 Į 102 (5.0 g, 8.5 mmol) suspensiją THF 0°C sulašinamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (9.4 ml, 9.4 mmol) tirpalas. Po 15 min. 103 (0.97 g, 7.0 mmol) (Tetrahedron Letters (1988) 29, 773), ištirpintas THF (3 ml), sulašinamas į geltonai/oranžinį homogeninį reakcijos mišinį. Po 1 val. nuimama šaldymo vonia ir maišoma 30 min. Reakcija sustabdoma pridodant H_2O ir eterio. Vandeninis sluoksnis reekstrahuojamas eteriu. Organiniai sluoksniai apjungiami ir praplaunami druskos tirpalu, išdžiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Po greitaigės chromatografijos (silicio oksidas, 15% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 104 bespalvės alyvos pavidalu.

35 PSC $R_f=0.15$ (10% etilo acetatas/heksanas)

100

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, J=5 ir 2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7 ir 2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7 ir 5 Hz, 1H), 6.37 (d, J=12 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=12 ir 10 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-metoksi-piridino (105) gavimas

10 Tirpalas, susidedantis iš 104 (1.4 g, 4.3 mmol), etilo acetato (22 ml) ir 10% Pd/C (0.27 g, 20% pagal svorį) vandenilio atmosferoje (1 atm) 4 valandas maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas per celito sluoksnį ir, sukonzentravus filtratą, 15 gaunamas 105 bespalvės neskaidrios alyvos pavidalu.

PSC R_f=0.17 (10% etilo acetatas/heksanas)

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, J=5 ir 2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7 ir 2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=7 ir 5 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

25 3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-piridon-1-ilo (106) gavimas

I 105 (0.81 g, 2.5 mmol) tirpalą sausame CH₃CN (13 ml) sudedamas NaI (0.94 g, 6.3 mmol), po to, chlormetilsilanas (0.80 ml, 6,3 mmol) susidaręs nepermatomas geltonas tirpalas kaitinamas 60°C temperatūroje 2 valandas. Atšaldžius reakcijos mišinį, reakcija sustabdoma metanolio (50 ml), pamaišoma 10 min. ir sukonzentruojama. Liekana ištirpinama dioksano/H₂O (6.7 ml/3.3 ml) mišinyje ir veikiama 1N NaOH (5.0 ml, 5.0 mmol). Tirpalas atšaldomas iki 0°C, pridedama BOC₂O (1.1 g, 5.0 mmol) ir nuimama šaldymo vonia. Reakcijos

- tūrinys maišomas per naktį ir liekana, gauta nugarinus dioksana praskiedžiama H_2O (10 ml) ir etilo acetatu (50 ml) ir parūgštinama 20% KHSO_4 iki $\text{pH} \sim 1.0$. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas H_2O ir druskos tirpalu, išdžiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 2:1 CH_2Cl_2 /acetonas) gaunamas 106 blyškiai geltonos kietos medžiagos pavidalu.
- 5
- 10 PSC $R_f=0.19$ (2:1 CH_2Cl_2 /acetonas);
- ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 3H), 6.23 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (m, 2H).
- 15
- (3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-piridon-1-il) aceto (107) gavimas
- 20 Į maišomą 106 (0.44 g, 1.4 mmol) tirpalą sausame DMF (7.2 ml) 0°C sulašinamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (2.1 ml, 2.1 mmol, 1M/heksanas). Po 30 minučių į reakcijos mišinį sulašinamas etilo bromacetatas (0.79 ml, 7.2 mmol). Dar po valandos reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo
- 25 acetatu ir praplaunamas H_2O . 5% KHSO_4 , sočiu NaHCO_3 ir druskos tirpalu, džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 45% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 107 bespalvės alyvos pavidalu.
- 30
- PSC $R_f=0.33$ (60% etilo acetatas/heksanas); δ 7.20 (dd, $J=6$ ir 1 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7$ ir 2 Hz, 1H), 6.15 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.72 (m, 2H),
- 35 1.52 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

(3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil] -2-piridon-1-il) acto rūgšties (108) gavimas

5 Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 56 iš 55, iš 107 (0.51 g, 1.3 mmol) bespalvių putų pavidalu gaunamas 108.

PSC $R_f=0.58$ (9:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$).

10 { 3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil] -2-piridon-1-il} acetil-3(R)-metil- β -alanino etilo esterio (109) gavimas

15 Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 16 iš 15, iš 108 (0.15 g, 0.41 mmol) po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, etilo acetatas) gaunamas 109 vaško konsistencijos pavidalu.

PSC $R_f=0.38$ (etilo acetatas)

20

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dd, $J=7$ ir 2 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=7$ ir 2 Hz, 1H), 7.07 (pld, $J=8$ Hz, 1H), 6.19 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.08 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 25 2.55 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.13 (m, 2H).

30 { 3-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil] -2-piridon-1-il} acetil-3(R)-metil- β -alanino (110) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 56 iš 55, iš 109 (0,19 g, 0.41 mmol) gaunamas 110 bespalvės alyvos pavidalu. PSC $R_f=0,59$ (9.5:0.5:0.5) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$).

35

(3-[2-(Piperidin-4-il)etil] -2-piridon-1-il) acetil-3(R)-metil- β -alanino, (111) gavimas

Tirpalas, susidedantis iš (0.18 g, 0.40 mmol), CH_2Cl_2 (2.0 ml), anizolo (86 μl , 0.80 mmol) ir trifluoracto rūgšties (2.0 ml) -15°C temperatūroje maišomas 15 min. Geltonos spalvos reakcijos mišinys
5 sukonzentruojamas ir likusi trifluoracto rūgštis pašalinama acetropinės distiliacijos su toluolu pagalba. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 10/1.3/1.3 etanolis $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$) gaunamas 111 baltos amorfinės medžiagos pavidalu.

10

PSC $R_f=0.17$ (10:1:1 etanolis $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$);

^1H BMR (400 MHz, D_2O) δ 7.57 (dd, $J=7$ ir 1 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=7$ ir 1 Hz, 1H), 6.51 (t, $J=7$ Hz, 1H),
15 4.66 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (d, $J=14$ ir 6 Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=14$ ir 7 Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.42 (m, 2H).

N-Cbz-4-piperidinetanolio (112) gavimas

20

I maišomą tirpalą, susidedantį iš 4-piperidinetanolio 8 (15 g, 0.12 mmol), THF (500 ml) ir diizopropil-etilenamino, 0°C , supilamas benzilo chloroformiatas (16.5 ml, 0.12 mmol) ir inkubuojamas 1 val. 0°C
25 temperatūroje. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas H_2O (2 kartus, 10% KHSO_4 , ir druskos tirpalu, išdžiovinamas MgSO_4 ir, sukonzentravus, gaunamas 112 bespalvės alyvos pavidalu.

30

PSC $R_f=0.60$ (etilo acetatas);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.70 (kv, $J=7$ Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.19 (m, 2H).

35

N-Cbz-4-piperidino etilo jodido (113) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 10 iš 9, iš 112 (30.6 g, 0.12 mol) po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 10% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 113 bespalvės alyvos pavidalu.

5

1-[2-(N-Cbz-piperidin-4-il)etil]-(2-pirolidinono) (114) gavimas

Į maišomą kambario temperatūroje 2-pirolidinono (11.0 g, 0.13 mmol) tirpalą sausame DMF (500 ml) sulašinamas $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (129 ml, 129 mmol, 1M/THF). Po 10 min. į reakcijos indą supilamas jodido 113 (24.1 g, 64.6 mmol) tirpalas DMF (50 ml). Po 1 valandos reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas H_2O , sočiu NaHCO_3 ir druskos tirpalu, išdžiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, etilo acetatas) gaunamas 113 bespalvės alyvos pavidalu. PSC $R_f=0.16$ (etilo acetatas);

20

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.15 (m, 2H).

25

1-[2-(N-Cbz-piperidin-4-il)etil]-3-propen-2-il-(2-pirolidinono) (115) gavimas

Į maišomą tirpalą, susidedantį iš 114 (8.0 g, 24.2 mmol) ir THF (180 ml), -78°C temperatūroje sulašinamas LDA (50 ml, 25 mmol, 0.5M/THF). Po 15 min. supilamas alilo bromidas (2.3 ml, 26.6 mmol). Po 1 valandos reakcijos mišinys 10 min. bėgyje pašildomas iki 0°C . Po to, reakcijos mišinys praskiedžiamas etilo acetatu ir praplaunamas 5% KHSO_4 ir druskos tirpalu. išdžiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Po greita-

35

eigės chromatografijos (silicio oksidas, 50% etilo acetatas/heksanas) gaunamas 115.

PSC $R_f=0.65$ (etilo acetatas);

5

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.20 (m, 2H).

10

1-[2-(N-Cbz-piperidin-4-il)etil]-3-acto rūgšties-2-pirolidinono) (116) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 15 iš 14, iš 115 (4.7 g, 12.7 mol) po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 9.5:0.5:0.5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$) gaunamas 116 šviesiai rudos spalvos alyvos pavidalu.

20

PSC $R_f=0.63$ (9.5:0.5:0.5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$);

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.00-2.30 (m, 5H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.18 (m, 2H).

25

1-[2-(N-Cbz-piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinonas-3] acetil-2-aminoetilfosfoninės rūgšties (117) gavimas

Tirpalas, susidedantis iš 116 (388 mg, 1.0 mmol), Et_3N (0.14 ml, 1.0 mmol) ir sauso dioksano (5 ml), 0°C temperatūroje veikiamas izobutilo chloroformiatu (0.13 ml, 1.0 mmol). Reakcijos mišinys pašildomas kol išsilydo dioksanas. Į reakcijos indą kambario temperatūroje supilamas tirpalas, susidedantis iš 2-aminoetilfosfoninės rūgšties (125 mg, 1.0 mmol), Na_2CO_3 (106 mg) ir H_2O (2 ml). Po 4 valandų dioksanas

30

35

nugarinamas, o liekana parūgštinama 1N HCl. Mišinys praplaunamas etilo acetatu (3x).

5 Vandeninis sluoksnis sukonzentruojamas iki sausumo ir gaunamas nevalytas 117.

PSC $R_f=0.15$ (9:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}$).

10 1-[2-(piperidin-4-il)etil]-2-pirolidinonas-3] acetil-2-aminoetilfosfoninės rūgšties (117) gavimas

15 Nevalyta fosfoninė rūgštis 117 (464 mg) ištirpinama 10% HOAc/ CH_3OH (20 ml), po to pridedama $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (50 mg) ir mišinys per naktį hidrinamas Parr aparate (50PSI). Po 20 valandų reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, filtratas sukonzentruojamas. Po greitaigės chromatografijos (silicio oksidas, 8:1:1 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$) gaunamas 117 amorfinės medžiagos pavidale.

20 PSC $R_f=0.14$ (8:1:1 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$);

^1H BMR (300 MHz, D_2O δ 3.40 (m, 8H), 3.18 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

25 (4-N-Cbz-amino)cikloheksano karbociklinės rūgšties metilo esterio (121) gavimas

30 Į 120 (17.5 g, 0.12 mol) suspensiją (150 ml) CH_3OH , -10°C temperatūroje 5 min. bėgyje dalimis supilamas tionilo chloridas (13.4 ml, 0.18 mol) ir nuimama šaldymo vonia. Po 16 valandų gautas tirpalas sukonzentruojamas, liekana ištirpinama DMF (150 ml), atšaldoma iki 0°C ir veikiama pradžioje $\text{N}(\text{i-Pr})_2\text{Et}$ (52 ml, 0.3 mol), o po to, benzilo chloroformiatu (18.6 ml, 0.13 mol). Šaldymo vonia nuimama, reakcijos mišinys inkubuojamas 24 valandas ir sukonzentruojamas. Liekana

praskiedžiama etilo acetatu ir praplaunama praskiestu NaHCO_3 , 5% KHSO_4 ir druskos tirpalu išdžiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama. Po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 20% etilo acetatas/heksanas)

5 gaunama kristališka vaško pavidalo medžiaga 121.

PSC $R_f=0.34$ (30% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 5H), 5.09 (pls, 2H),

10 4.68 (m, 0.5H), 4.59 (m, 0.5H), 3.72 (m, 0.5H), 3.68 (s, 1.5H), 3.50 (m, 0.5H), 2.45 (m, 1H), 2.13-1.50 (m, 8H).

(4-N-Cbz-amino)[1-(propen-3-il)]cikloheksano

15 karbociklinės rūgšties metilo esterio (122) gavimas

I maišomą 121 (1.0 g, 3.4 mmol) tirpalą sausame THF (17.2 ml), -78°C temperatūroje sulašinamas LDA (4.3 ml, 8.6 mmol, 2.0M). Šaldymo vonios temperatūra pakeliama

20 iki -40°C . Pamaišius 15 min. -40°C temperatūroje, reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki -78°C ir veikiama (eilės tvarka) 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H-pirimidinonu) (2.0 ml, 17 mmol) ir alilo bromidu (0.44 ml, 5.1 mmol). Po 2 valandų reakcijos turinys

25 praskiedžiamas etilo acetatu, praplaunamas H_2O), sočiu NaHCO_3 ir druskos tirpalu. išdžiovinamas MgSO_4 ir, sukonzentravus gaunama geltona alyva, kurią išvalius greitaeigės chromatografijos pagalba (silicio oksidas, 20% etilo acetatas/heksanas) gaunama kristalinė vaško

30 pavidalo medžiaga 122.

PSC $R_f=0.31$ (20% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 5H), 5.67 (m, 1H),

35 5.10 (s, 2H), 5.05 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.00-1.00 (m, 8H).

4-Amino,1-(propen-3-il)] cikloheksano karbociklinės rūgšties metilo esterio (123) gavimas

5 Trifluoracto rūgštis (19 ml) 0°C temperatūroje supilama į mišinį, susidedantį iš 122 (0.63 g, 1.9 mmol) ir anizolo (0.41 ml, 3.8 mmol). Po 5 min. reakcijos mišinys tampa homogeniškas ir, nuėmus šaldymo vonią, paliekamas maišytis per naktį. —

10 Sukoncentravus, po greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 17:1:1 etanolis/NH₄OH/H₂O) gaunamas 123 geltonos alyvos pavidalu.

PSC R_f=0.53 (30% etilo acetatas/heksanas).

15

[2-Aza-3-okso-[2.2.2]biciklookt-4-il]prop-3-eno (124) gavimas

20 123 (0.39g, 1.97 mmol) tirpalas toluene (10 ml) užlydytoje ampulėje per naktį kaitinamas 170°C temperatūroje. Atšaldytas tamsus reakcijos mišinys gryninamas greitaeigės chromatografijos (silicio oksidas, 85% etilo acetatas/heksanas) pagalba ir gaunamas 124 rudos spalvos alyvos pavidalu.

25

PSC R_f=0.30 (85% etilo acetatas/heksanas);

30 ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.35 (d, J=7 Hz, 2H), 1.80-1.50 (m, 8H).

[(2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-aza-3-okso-[2.2.2]biciklookt-4-il]prop-3-eno (125) gavimas

35 Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 37a iš 36a, iš 124 (0.18 g, 1.1 mmol) po greitaeigės chromato-

grafijos (silicio oksidas, 40% etilo acetatas/heksanas)
gaunamas 125 (0.45 g, 100%).

PSC $R_f=0.36$ (40% etilo acetatas/heksanas);

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (m, 1H), 5.05 (m, 2H),
4.08 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (t, $J=8$ Hz, 2H),
2.67 (m, 2H), 2.34 (d, $J=7$ Hz, 2H), 1.75-1.35 (m, 13H),
1.47 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

3-(1-[2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil]-2-aza-3-okso-
[2.2.2]biciklookt-4-il)acto rūgšties (126) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir gaunant 15 iš 14,
iš 125 (0.42 g, 1.1 mmol) gaunamas 126 (0.34 g, 76%)
baltų lipnių putų pavidalu.

[(2-(N-BOC-piperidin-4-il)etil)-2-aza-3-okso-
[2,2,2]biciklookt-4-il]acetil- β -alanino (127) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką kaip ir gaunant 16 iš 15,
iš 126 (0.14 g, 0.35 mmol) po greitaigės chromato-
grafijos (silicio oksidas, 6:1 CH_2Cl_2 /acetonas) gaunamas
127 (0.10 g, 55%).

PSC $R_f=0.52$ (CH_2Cl_2 /acetonas);

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (m, 1H), 4.04 (m, 2H),
3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 4H) 2.67 (m, 2H), 2.42 (d,
 $J=7$ Hz, 2H), 1.76-1.34 (m, 13H), 1.46 (s, 18H),
1.12 (m, 2H).

[(2-Piperidin-4-il)etil]-2-aza-3-okso-
[2.2.2]biciklookt-4-il]acetil- β -alanino (128) gavimas

Panaudojant tą pačią metodiką, kaip ir gaunant 41a iš
40a, iš 127 (0.10 g, 0.19 mmol) po greitaigės chroma-

tografijos (silicio oksidas, 10:1.2:1.2 etanolis/
NH₄OH/H₂O) gaunamas 128 (29 mg, 39%) purios kietos
medžiagos pavidalu.

5 PSC R_f=0.17 (10:1:1 etanolis/NH₄OH/H₂O;

¹H BMR (400 MHz, D₂O) δ 3.78 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 6H),
2.97 (m, 2H) 2.48 (s, 2H), 2.38 (t, J=7 Hz, 2H),
2.02 (m, 2H), 1.78 (m, 6H), 1.58 (m, 5H), 1.42 (m, 2H).

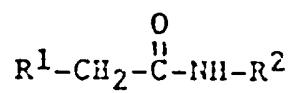
10

Šiame išradime pateikti metodai, apima žinomas iš
literatūros metodikas, kurios naudojamos gauti išradime
aprašytiems junginiams, sintetinant guanidino darinius
iš aminių ir amidinus iš atitinkamų nitrilų. Guanidino
15 junginiai gali būti gaunami iš aminių specialistams
prieinamu būdu, panaudojant reakciją su 3,5-
dimetilpirazol-1-karboksamidino nitratu (Meth.
Enzymol., 25b, 558, 1972). Amidinai gali būti gaunami
iš atitinkamų nitrilų, specialistams prieinamu būdu,
20 panaudojant metodikas, pateiktas Boere, R.T, et al.
J.Organoment.Chem., 331(2), 161-7, 1987; ir Fuks, R.,
Tetrahedron, 29 (14), 2147-51, 1973.

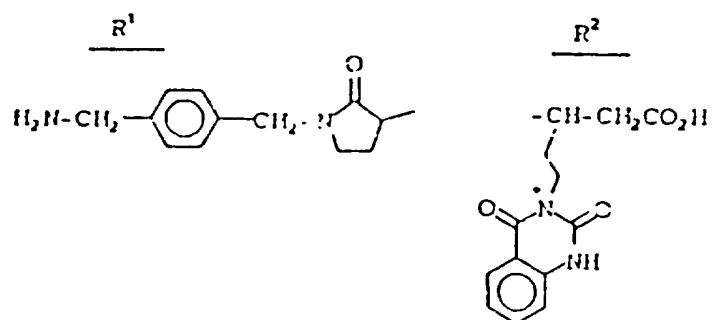
Medžiagos, kurios yra pateiktos 1 lentelėje, yra
25 pavyzdžiai junginių, kurie gali būti gauti, panaudojant
metodologiją, pateiktą šiame išradime.

1 lentelė

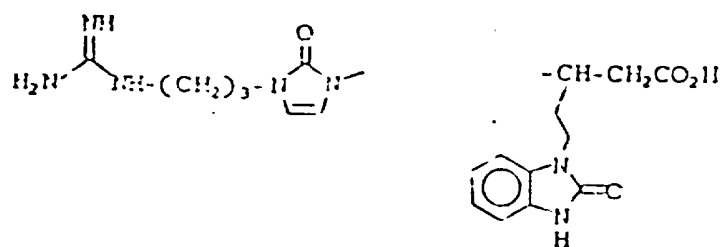
5



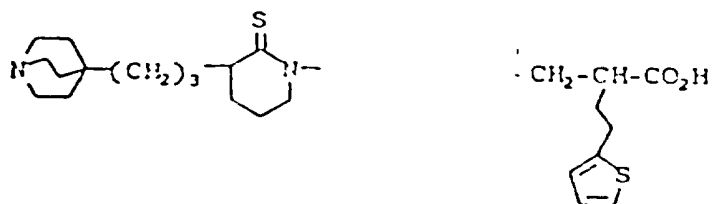
10



15

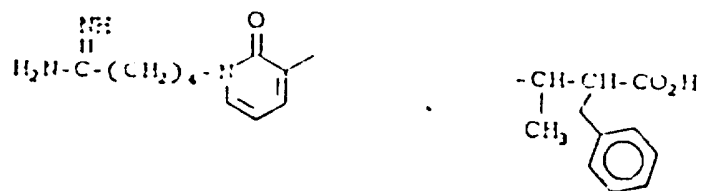


20



25

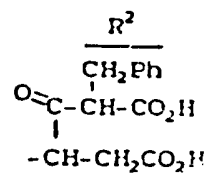
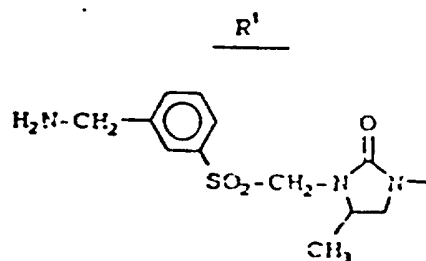
30



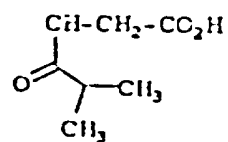
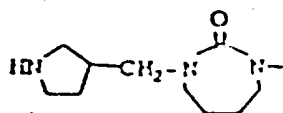
35

1 lentelės (tesinys).

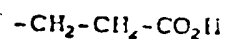
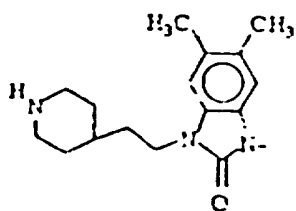
5



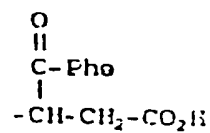
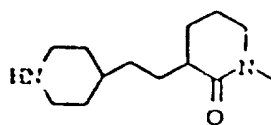
10



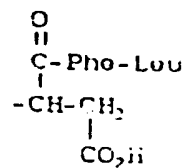
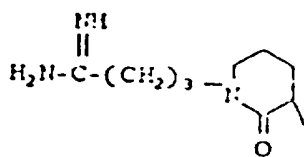
15



20



25



30

35

In vivo aktyvumas

5 Toliau pateikiami eksperimentiniai protokolai buvo naudojami šiame išradime fibrinogeno receptorių antagonistų aktyvumo nustatymui *in vivo*, panaudojant šunis.

10 Negrynakraujis bet kurios veislės šuo (sveriantis nuo 7.5 iki 11.5 kg) patogiai įtvirtinamas nailoninėse kilpose, kurios atidengia galūnes ir stacionariai užfiksuoja šunį. Plastmasinio švirkšto pagalba, kuriame
15 yra 0.5 ml 3.8 citrato, per 19-o dydžio įleidžiamąją klapaną, paimama 5 ml kraujo iš poodinės kojos arba galvos venos. Papildomai paimamas 1 ml kraujo su citratu, kuriame nustatomas bendras trombocitų
20 skaičius. *Ex vivo* trombocitų agregacija yra atliekama panaudojant kaip agonistus ADP (10 μ M) ir kolageną (10 μ g/ml), turinčius 1 μ M epinefrino. Trombocitais praturtinta plazma (TPP) yra gaunama centrifuguojant kraują prie 150xg 5 min. Trombocitų skaičius
standartizuojamas iki 200 000/mm³, skiedžiant plazma su mažu trombocitų kiekiu.

Oralinis vaisto įvedimas atliekamas arba želatinos kapsulės pavidalu arba skrandžio praplovimo metodu.
25 Naudojant skrandžio praplovimo metodą, šuniui per maitinamąją vamzdelį supilami 5 ml vaisto tirpalo. Kraujo pavyzdžiai *ex vivo* trombocitų agregacijai imami tokiais laiko intervalais: 0, 20, 40, 70, 90, 150, 200, 250, 300, 350, 480 min., 24 val., 30 val., 48 val.
30 Mažai trombocitų turinti plazma paliekama (kiekvienam laiko momentui) ir užšaldoma vaistų kiekio nustatymui. Trys papildomi kraujo pavyzdžiai paimami po 30, 55 ir 110 min. po įvedimo, vaistų kiekio plazmoje nustatymui.

35 Intraveninės infuzijos atveju, kraujo pavyzdžiai *ex vivo* trombocitų agregacijai imami tokiais laiko intervalais: 0, 30, 45, 60, 90 ir 120 min. infuzijos

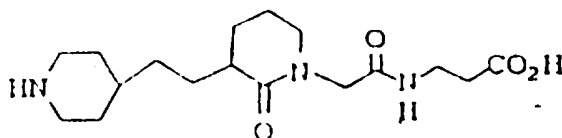
metu ir 2,5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 ir 420 min. po infuzijos. Mažai trombocitų turinti plazma paliekama (kiekvienam laiko momentui) ir užšaldoma vaistų kiekio nustatymui. Vaistai infuzijos metu
5 įvedami pastoviu 0.1 ml/min. greičiu.

Greitos intraveninės infuzijos atveju, greitai įvedami 5 ml vaisto tirpalo. Kraujo pavyzdžiai ex vivo trombocitų agregacijai imami tokiais laiko intervalais:
10 0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 ir 240 min. po boliuso. Mažai trombocitų turinti plazma paliekama (kiekvienam laiko momentui) ir užšaldoma vaistų kiekio nustatymui.

15 Tiek oralinėje, tiek intraveninėje grupėje, registruojami kraujo paėmimo laikai kiekvienam laiko momentui, siekiant nustatyti vaistų kiekį plazmoje.

Junginys, turintis formulę

20



25

buvo nustatinėjamas pagal metodiką, pateiktą aukščiau.

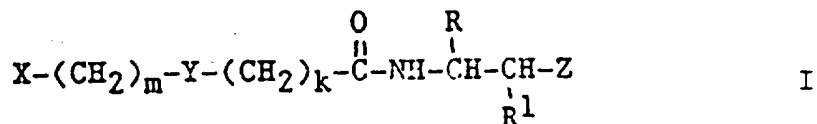
30

Buvo nustatyta trombocitų agregacijos inhibicija (% nuo kontrolės) indukuota intravenine infuzija 10 µg/kg/min ir 25 µg/kg/min greičiu. Inhibicija buvo praktiškai pilna infuzijos metu ir dalinė inhibicija buvo stebima
35 keletos valandų bėgyje po infuzijos pabaigos.

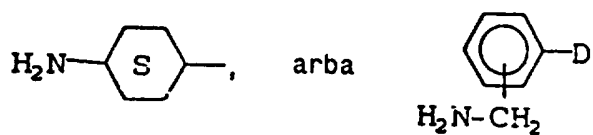
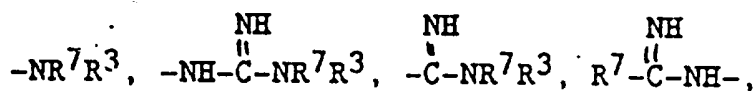
Buvo nustatyta trombocitų agregacijos inhibicija (% nuo kontrolės) indukuota vienkartinio (2 mg/kg) oralinio įvedimo. Trombocitų agregacijos inhibicijos % buvo didesnis negu 50% 8 val. laiko bėgyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

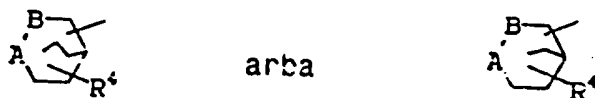
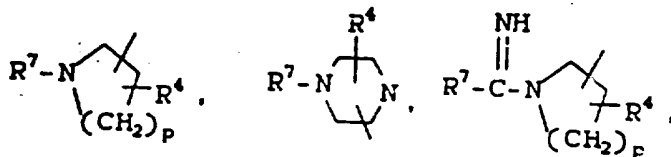
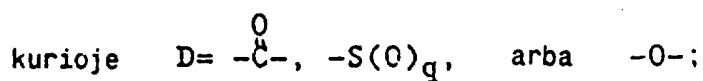
1. Fibrinogeno receptoriaus antagonistas, aprašomas I formule:



kurioje
X yra



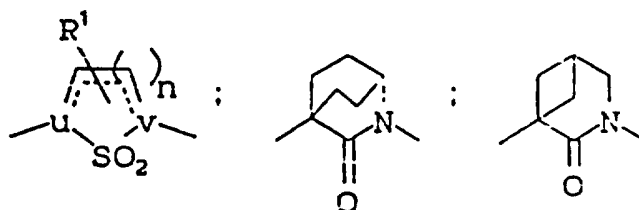
kurioje D



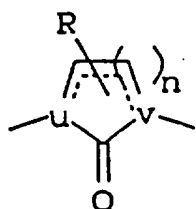
kurioje A=N ir B= -CH₂, arba -CH- ir B= N-R⁷;

Y yra

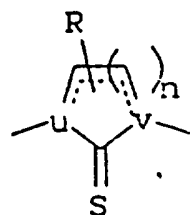
5



10

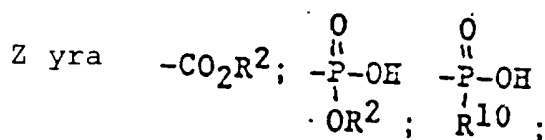


arba



kur $n=0-5$;

15



kurioje R^{10} yra C_{1-8} alkilas, arilas, aril C_{1-8} alkilas;

20

U yra $-\text{CH}-$, $-\text{C}-$, arba $-\text{N}-$;

V yra $-\text{CH}-$, $-\text{C}-$, arba $-\text{N}-$;

25

30

R ir R^1 yra nepriklausomai vandenilis, arilas, kur arilas yra apibrėžiamas kaip mono- arba policiklinė aromatinė sistema, susidedanti iš 5 arba 6 narių žiedų, turinčių 0, 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš azoto, deguonies ir sieros; ir fenilo, pakeisto arba nepakeisto viena arba daugiau grupių, pasirinktų iš hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, ciano, trifluormetilo, C_{1-3} alkoksilo, C_{1-5} alkilkarboniloksilo, C_{1-5} alkoksikarbonilo, C_{1-5} alkilo, amino C_{1-5} alkilo, hidroksikarbonil C_{0-5} alkilo arba hidroksikarbonil C_{1-5} alkoksilo.

35

C_{0-5} alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba daugiau grupių, pasirinktų iš fluoro, chloro, bromo, jodo, hidroksilo, C_{1-5} alkilkarbonil(C_{0-8})amino, aril C_{1-5} alkilkarbonil(C_{0-8} alkil)amino, ariloksi, C_{1-10} alkoksi,

C₁₋₅alkoksikarbonilo, C₀₋₅alkilaminokarbonilo, C₁₋₅alkilkarboniloksi, C₃₋₈cikloalkilo, arilo, okso, amino, C₁₋₆alkilo, C₁₋₃alkilamino, aminoC₁₋₃alkilo, arilC₀₋₅alkilaminokarbonilo, fenilC₁₋₃alkilamino, aminokarbonil

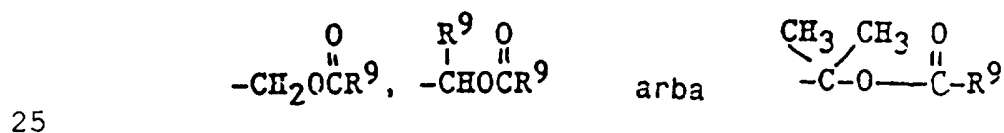
5 C₀₋₄alkilo, C₁₋₈alkilsulfonil(C₀₋₈alkil)amino, arilC₀₋₁₀alkilsulfonil(C₀₋₈)amino, arilC₀₋₈alkilsulfonilo, C₀₋₈alkilsulfonilo, hidroksikarbonilC₀₋₅alkilo, C₁₋₈alkiloksikarbonil(C₀₋₈alkil)amino, arilC₀₋₁₀alkiloksikarbonil(C₀₋₈alkil)amino, C₀₋₈alkilaminokarbonil(C₀₋₈alkil)

10 amino, arilC₀₋₈alkilaminokarbonil(C₀₋₈alkil)amino, C₀₋₈alkilaminokarboniloksi, arilC₀₋₁₀alkilaminokarboniloksi, C₀₋₈alkilaminosulfonil(C₀₋₈alkil)amino, arilC₀₋₈alkilaminosulfonil(C₀₋₈alkil)amino, C₀₋₈alkilaminosulfonilo, arba arilC₀₋₈alkilaminosulfonilo; su sąlyga, kad anglies

15 atomas, prie kurio yra prijungti R arba R¹, turi tik vieną hetero atomą;

R² yra vandenilis,

20 C₁₋₁₂ alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba keliomis C₁₋₆ alkilo grupėmis,



kur R⁹ = šakotas arba nešakotas C₁₋₆alkilas, arba fenilas ir

30 kur R⁹, kada yra daugiau negu vienas, gali būti tas pats arba skirtingas;

R⁷, R³ ir R⁴ yra nepriklausomai

35 vandenilis,

C₁₋₁₂alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba daugiau C₁₋₆alkilo grupėmis, arba

5 arilC₀₋₄alkilas, arba ciano, su sąlyga, kad, kai R⁷ ir R³ yra nepriklausomai ciano,

X yra $\text{-NH-C(=NH)-NR}^7\text{R}^3$ arba $\text{-C(=NH)-NR}^7\text{-R}^3$;

10 k yra 1-4;

m yra 1-4;

p yra 1-6;

15

q yra 0-2;

arba farmacijoje priimtinos jų druskos, arba jų optiniai izomerai.

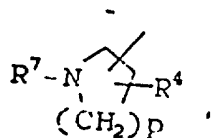
20

2. Fibrinogeno receptoriaus antagonistas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I formulėje, kurioje:

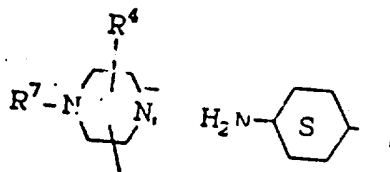
25

X yra $\text{-NR}^7\text{R}^3$, $\text{-C(=NH)-NR}^7\text{R}^3$,

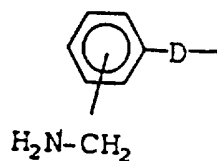
30



35



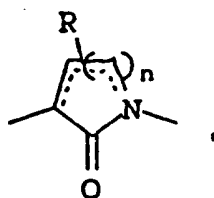
arba



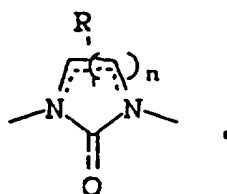
5

10 kur D= $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}$, --S(O)_q , arba --O-- ;

Y yra

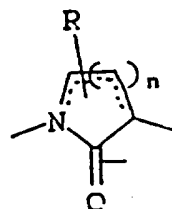


15



20

arba



25

kur n yra 1, 2, arba 3;

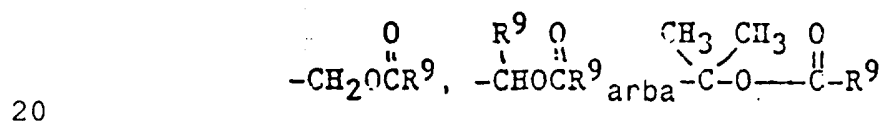
Z yra CO_2R^2 ;

30 R ir R^1 yra nepriklausomai parinkti iš fenilo, tiofeno, imidazolo, naftilo, indolo, indazolo, tionafteno, pakeistų arba nepakeistų hidroksilu, halogenu, hidroksikarbonil C_{0-5} alkilu, C_{1-3} alkilu, pakeistu arba nepakeistu viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš
35 arilo, ariloksi, C_{1-10} alkoksi, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, aril C_{0-5} alkilaminokarbonilo; vandenilio; C_{0-6} alkilo, pakeisto arba nepakeisto viena arba keliomis grupėmis,

parinktomis iš halogeno, hidroksilo, C₁₋₆alkil-
sulfonilamino, arilC₀₋₆alkilsulfonilamino, C₁₋₆alkil-
sulfonilo, arilC₀₋₆alkilsulfonilo, C₁₋₅alkilkarbonil-
amino, arilC₁₋₅alkilkarbonilamino, ariloksi, C₁₋₁₀al-
5 koksi, C₁₋₅alkoksikarbonilo, C₀₋₅alkilaminokarbonilo,
C₁₋₅alkilkarboniloksi, C₃₋₈cikloalkilo, arilo, okso,
amino, C₁₋₆alkilo, C₁₋₃alkilamino, aminoC₁₋₃alkilo,
arilC₀₋₅alkilaminokarbonilo, fenilC₁₋₃alkilamino, amino-
karbonilC₀₋₄alkilo, arba hidroksikarbonilC₀₋₅alkilo, su
10 sąlyga, kad anglies atomas, prie kurio prijungtas R
arba R¹, turi tik vieną hetero atomą;

R² yra vandenilis,

15 C₁₋₁₂alkilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba
keliomis C₁₋₆alkilo grupėmis,



kur R⁹ = šakotas arba nešakotas C₁₋₆alkilas, arba
fenilas;

25 R⁷, R³ ir R⁴ yra nepriklausomai vandenilis arba C₁₋₃al-
kilas, pakeistas arba nepakeistas viena arba daugiau
C₁₋₆alkilo grupėmis;

k yra 1-4;

30

m yra 1-4;

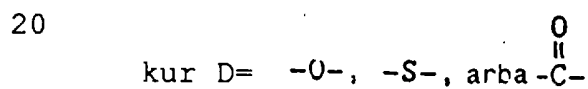
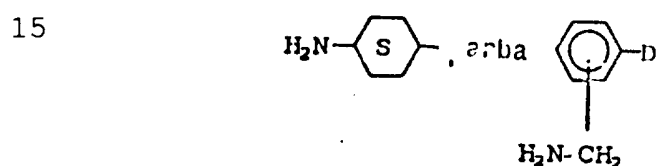
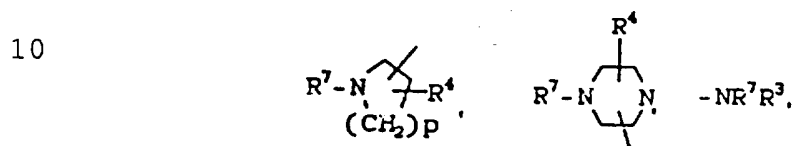
p yra 1-3;

35 q yra 0 arba 2;

arba farmacijoje priimtinos jų druskos, arba jų optiniai izomerai.

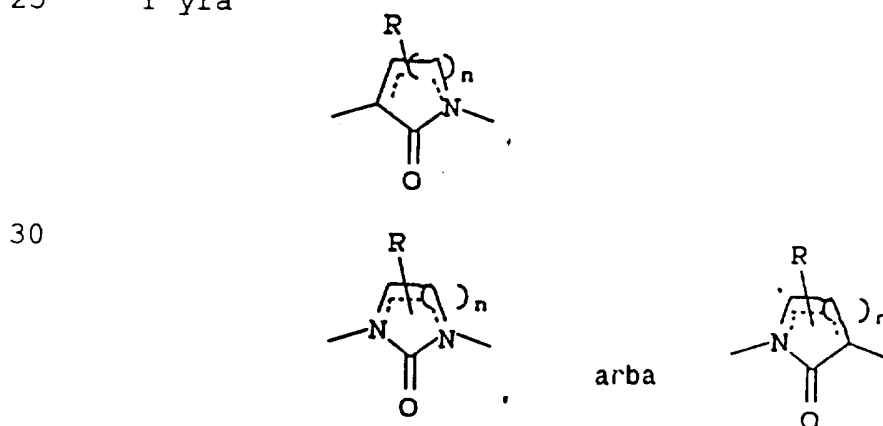
3. Fibrinogeno receptoriaus antagonistas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I formulėje

X yra



Z yra CO_2R^2

25 Y yra

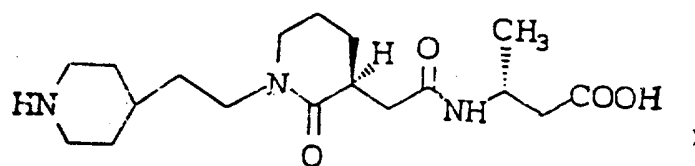
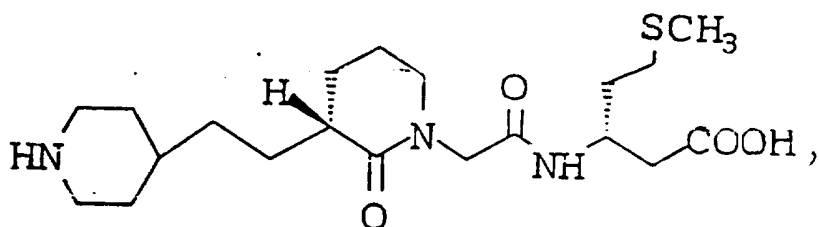
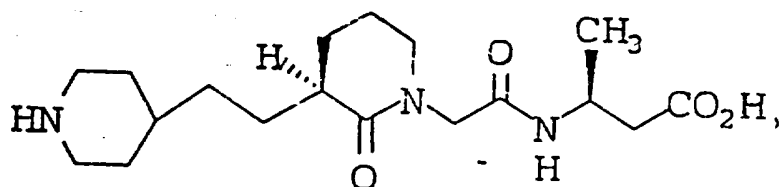
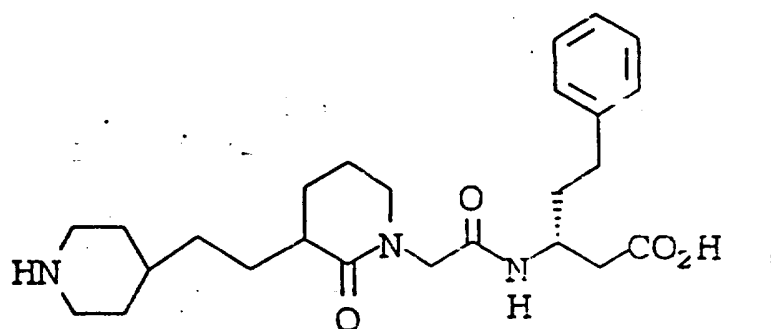
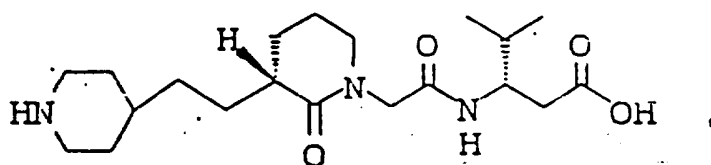


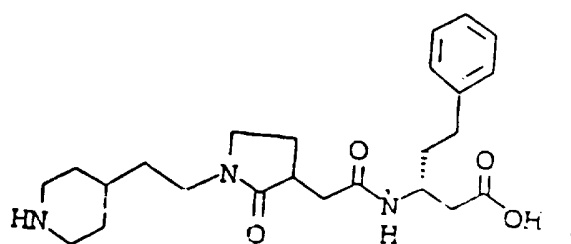
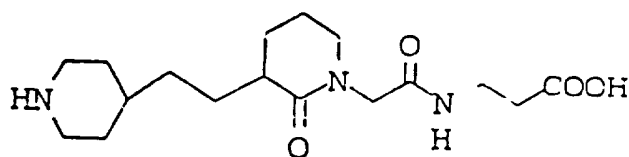
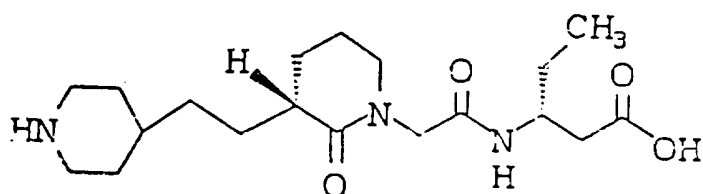
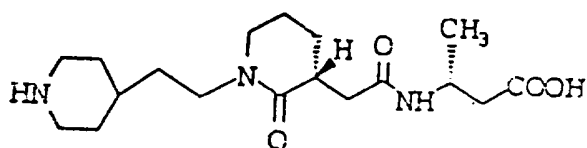
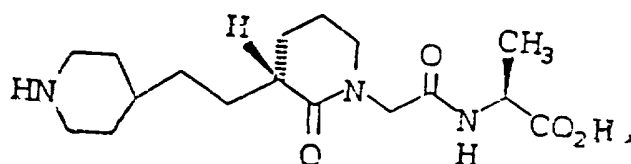
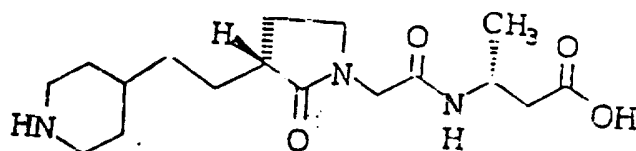
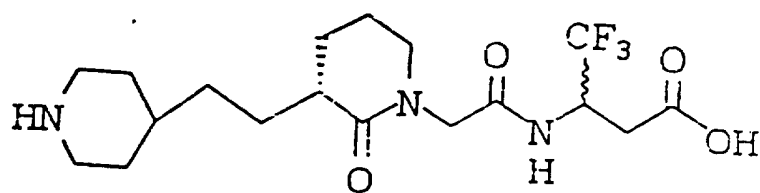
35

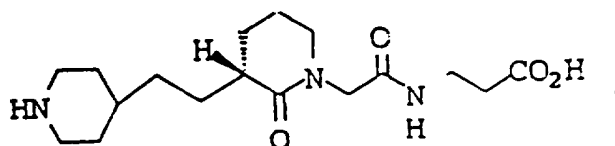
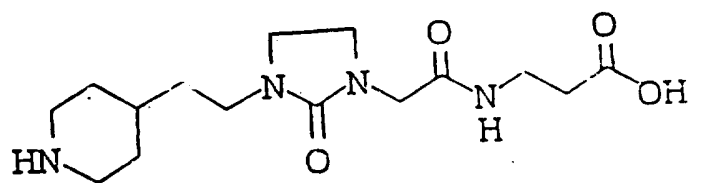
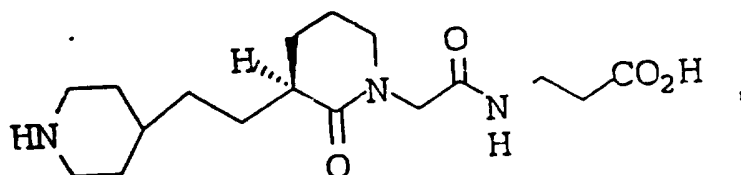
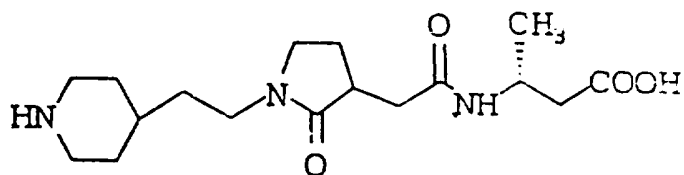
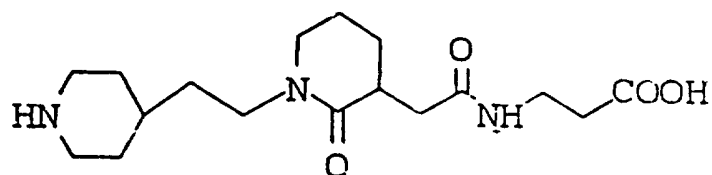
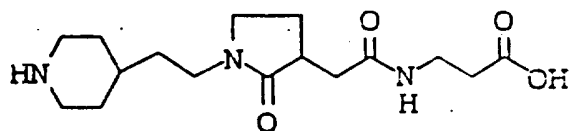
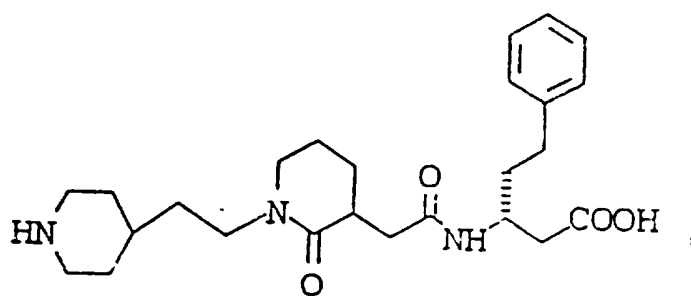
kur n yra 1, 2 arba 3;

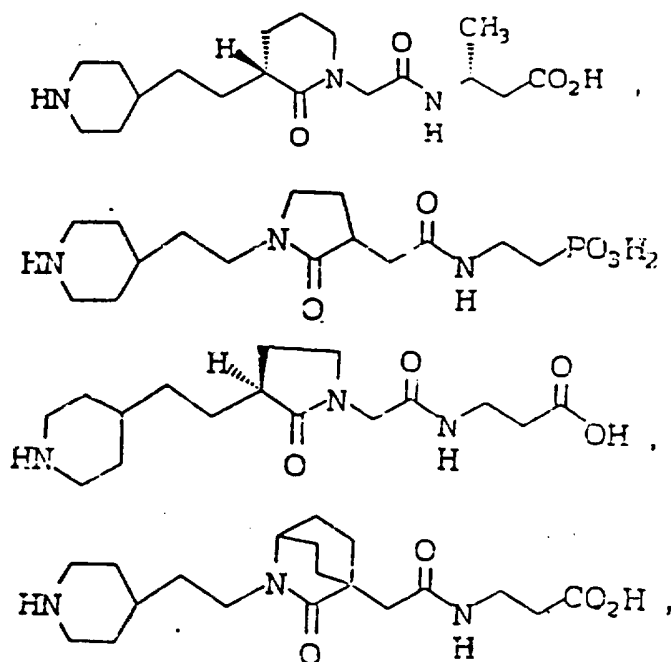
- R ir R^1 nepriklausomai parinkti iš fenilo, tiofeno, imidazolo, naftilo, indolo, indazolo, tionafteno, pakeistu arba nepakeistu hidroksilu, halogenu, hidroksikarbonil C_{0-5} alkilu, C_{1-3} alkilu, pakeistu arba nepakeistu viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš arilo, ariloksi, C_{1-10} alkoksi, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, aril C_{0-5} alkilaminokarbonilo, vandenilio, C_{0-6} alkilo, pakeistų viena arba keliomis grupėmis, parinktomis iš halogeno, hidroksilo, C_{1-5} alkilkarbonilamino, aril C_{1-5} alkilkarbonilamino, ariloksi, C_{1-5} alkoksikarbonilo, C_{0-5} alkilaminokarbonilo, C_{1-5} alkilkarboniloksi, C_{3-8} cikloalkilo, arilo, okso, amino, C_{1-6} alkilo, C_{1-3} alkilamino, amino C_{1-3} alkilo, aril C_{0-5} alkilaminokarbonilo, fenil C_{1-3} alkilamino, aminokarbonil C_{0-4} alkilo, arba hidrosikarbonil C_{0-5} alkilo, su sąlyga, kad anglies atomas, prie kurio prijungtas R arba R^1 turi tik vieną hetero atomą;
- R^2 yra vandenilis; R^7 , R^3 ir R^4 yra vandenilis;
- k yra 1-2;
- m yra 1-4;
- p yra 2-4;
- arba farmacijoje priimtinos jų druskos, arba jų optiniai izomerai.
4. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti fibrinogeno susirišimo su trombocitais inhibavimui, trombocitų agregacijos inhibavimui, trombo arba embolių susidarymo gydymui arba siekiant išvengti trombo arba embolių susidarymo žinduoliuose.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis parenkamas iš grupės, susidedančios iš:



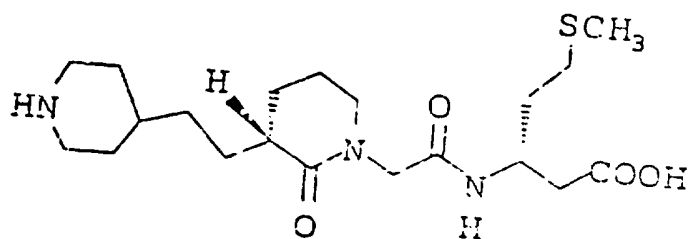






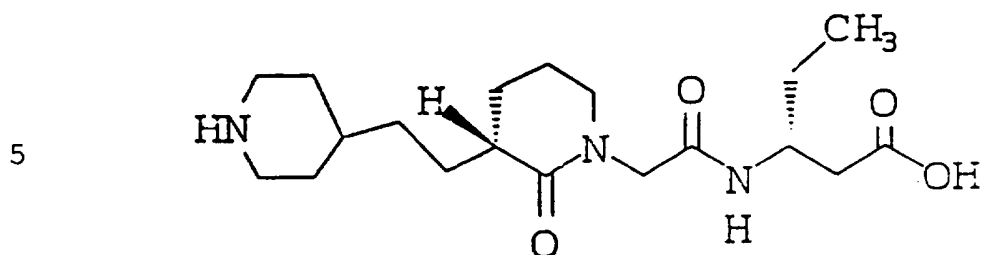
arba farmaciškai tinkamų jų druskų.

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra



arba farmaciškai tinkamos jos druskos.

7. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra

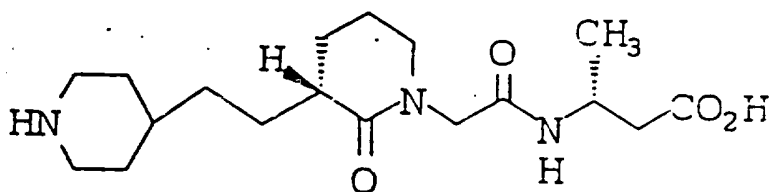


10

arba farmaciškai tinkamos jo druskos.

8. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra

15

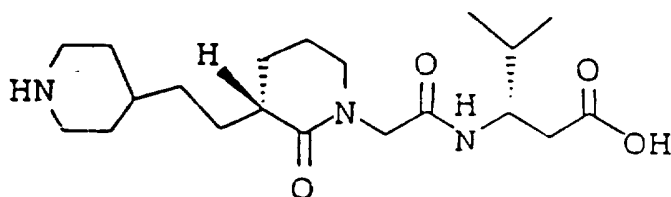


20

arba farmaciškai tinkamos jo druskos.

9. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra

25



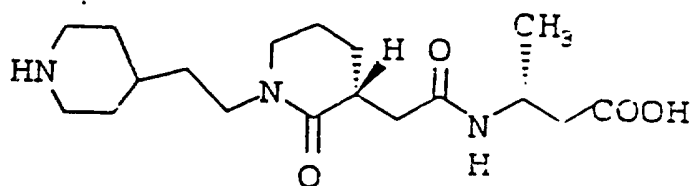
30

arba farmaciškai tinkamos jo druskos.

10. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra

35

5

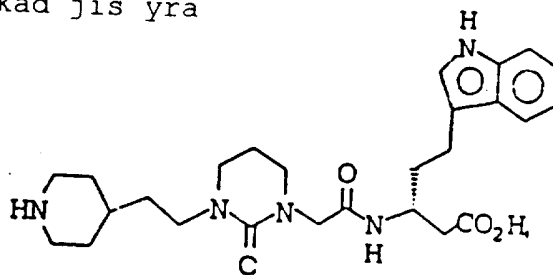


10

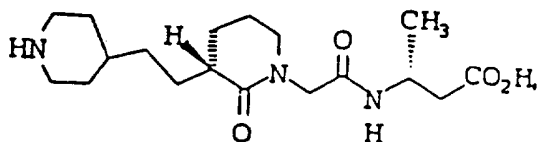
arba farmaciškai tinkamos jo druskos.

11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s t u o , k a d j i s y r a

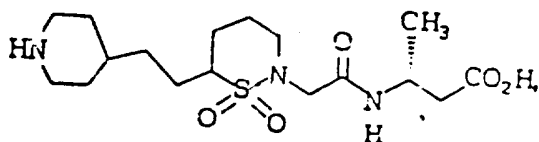
15



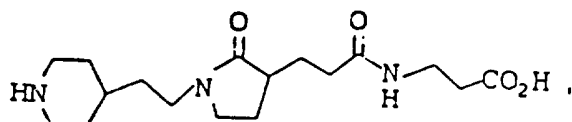
20



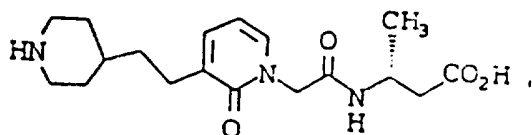
25



30



35



arba farmaciškai tinkamos jo druskos.