

(19)



(10)

LT 4234 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4234**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 295/32**

(21) Paraiškos numeris: **97-065**

C07D 295/205

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 04 10**

C07D 211/58

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 08 25**

C07D 211/46

(45) Patent paskelbimo data: **1997 10 27**

C07D 211/34

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US95/11814**

C07D 211/26

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 09 14**

C07D 243/08

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 04 10**

C07D 493/04

(31, 32, 33) Prioritetas: **312269, 1994 09 23, US**

C07C 279/18

(72) Išradėjas:

C07C 271/24

**Ken D. Rice, US
Jeffrey M. Dener, US
Anthony R. Gangloff, US
Elaine Yee-Lin Kuo, US**

C07C 271/20

(73) Patent savininkas:

A61K 31/325

**ARRIS PHARMACEUTICAL CORPORATION, 385 Oyster Point Boulevard,
South San Francisco, CA 94080, US**

A61K 31/155

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

A61K 31/445

(54) Pavadinimas:

**Kompozicijos nuo kamieninių ląstelių priklausomų uždegiminių būklių
gydymui**

(57) Referatas:

Aprašyti nauji junginiai ir kompozicijos, tinkamos nuo kamieninių ląstelių priklausomų uždegiminių susirgimų profilaktikai ir gydymui. Šie junginiai ir kompozicijos yra efektyvios uždegiminių susirgimų, susijusių su kvėpavimo takais, tokių kaip astma ir alerginis rinitas, atvejais, taip pat kitų nuo imunomediatorių priklauso-

LT 4234 B

mų uždegiminių susirgimų, tokių kaip reumatinis artritas, konjunktyvitas ir uždegiminis žarnų susirgimas, įvairios dermatologinės būklės, atvejais, taip pat tam tikrų virusinių ligų atvejais. Junginiai yra stipriai veikiantys ir selektyvūs kamieninių ląstelių proteazės triptazės inhibitoriai. Kompozicijos, skirtos tų būklių gydymui, apima peroralinio, vietinio ir parenteralinio vartojimo preparatus, taip pat įrenginius, į kurių sudėtį įeina tokie preparatai.

5 Šis išradimas susijęs su kompozicijomis ir būdais, kurie yra veiksmingi su kamieninėmis ląstelėmis susijusių uždegiminių susirgimų profilaktikoje ir gydyme. Išradimas apima kompozicijas ir būsenas, naudingas kvėpavimo takų uždegiminių susirgimų, tokių kaip astma ir šieno sloga, profilaktikai ir gydymui. Šio išradimo kompozicijos ir būdai ypač naudingi su astma susijusių bronchų
10 stenozės ir padidinto kvėpavimo takų jaudrumo profilaktikai ir gydymui. Be to, šio išradimo kompozicijos ir būdai turi pritaikymą gydant kitų tipų nuo imuninių mediatorių priklausomus uždegiminius susirgimus, tokius kaip reumatinis artritas, konjuktyvitas ir uždegiminis žarnų susirgimas, taip pat įvairias dermatologines būkles. Be to, šio išradimo kompozicijos ir būdai yra pritaikomi
15 gydant nuo respiracinio sincitiumo viruso.

Astma yra sudėtinga liga, įjungianti daugybę biocheminių mediatorių tiek ūmioje, tiek lėtinėje formoje. Vis dažniau astma pripažįstama uždegiminiu susirgimu (žiūr., pavyzdžiui, Hood et al., IMMUNOLOGY, 2nd ed., Benjamin-
20 Cummings, 1984). Astma dažnai apibūdinama progresuojančiu trachėjos ir bronchų jaudrumo tiek imunospecifiniams alergenams, tiek bendriems cheminiams ar fiziniams dirgikliams, padidėjimu. Manoma, kad astmatiko bronchų audinio padidintas jaudrumas kyla dėl lėtinių uždegiminių reakcijų, kurios erzina ir pažeidžia kvėpavimo takų sienelių epitelį ir sąlygoja po epitelium
25 esančių audinių išvešėjimą. Bronchų biopsija parodė, kad netgi pacientų, sergančių švelnia astmos forma, kvėpavimo takų sienelėse yra uždegimo požymių.

Vienas iš uždegiminės eigos iniciatorių yra alerginis atsakas į įkvėptą alergeną. Leukocitai, turintys IgE receptorių, ypač kamieninės ląstelės ir
30 bazofilai, bet taip pat monocitai, makrofagai ir eozinofilai yra epitelyje ir po juo esančiame lygiųjų raumenų audinyje, kur jie aktyvuojami, pirmiausia įkvėptam specifiniam antigenui prisijungiant prie IgE receptorių. Aktyvuotos kamieninės

ląstelės atpalaiduoja daugybę cheminių uždegiminio atsako mediatorių ir fermentų. Be to, daugybė antrinių uždegimo mediatorių generuojama *in situ* aktyvuotų kamieninių ląstelių fermentinėse reakcijose, įskaitant superoksidą ir iš lipidų kilusius mediatorius. Be to, keletas didelių molekulių išlaisvinamos
5 degranuliuojant kamieninėms ląstelėms: proteoglikanai, peroksidazė, arilsulfatazė B ir ypač proteazės triptazė ir chimotripsino proteazė (chimazė), žiūr. DRUG THERAPY OF ASTHMA, p. 1054.

Šis cheminis atpalaidavimas iš kamieninių ląstelių tikriausiai apsprendžia pradinę bronchostenozę, kuri pasireiškia jautriems individams po kontakto su
10 ore esančiu alergenu. Pradinė astminė reakcija yra maksimali po 15 min. nuo kontakto su alergenu; atsistatymas įvyksta praėjus 1-2 val. 25-35 % individų pradinę astmos reakciją seka tolesnis kvėpavimo funkcijos nukrypimas nuo normos, kuris prasideda po keleto valandų ir maksimaliai pasireiškia tarp 6 ir 12 val. nuo kontakto. Šią vėlyvą astminę reakciją lydi žymus uždegiminių ląstelių
15 skaičiaus padidėjimas, kurios infiltruojasi į bronchų lygiųjų raumenų ir epitelio audinius ir išsiskiria kvėpavimo takuose. Tos ląstelės apima eozinofilus, neutrofilus, limfocitus, ir visos jos pritraukiamos į židinį atsipalaiduojant iš kamieninių ląstelių chemotaktiniam agentui. Pačių ląstelių infiltracija aktyvuojama vėlyvoje fazėje. Manoma, kad vėlyvas astminis atsakas yra antrinė
20 uždegiminė reakcija, kurią iš dalies apsprendžia makrofagų išsiskyrimo aktyvumas.

Triptazė yra pagrindinė žmogaus kamieninių ląstelių išskiriama proteazė ir manoma, kad ji dalyvauja neuropeptidų virsmuose ir audinių uždegime. Subrendusi žmogaus triptazė yra glikozilintas, sujungtas su heparinu
25 katalitiškai aktyvių subvienetų tetrameras; žiūr., pavyzdžiui, Vanderslice et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:3811-3815 (1990); Miller et al., J. Clin. Invest. 84:1188-1195 (1989); ir Vanderslice et al., Biochemistry 28:4148-4155 (1989).

Triptazė kaupiasi kamieninių ląstelių išskiriamose granulėse. Aktyvavus kamienines ląsteles, žmogaus triptazę nesunkiai galima aptikti įvairiuose
30 biologiniuose skysčiuose. Pavyzdžiui, esant anafilaksijai, triptazė aptinkama kraujotakoje, kur ją galima nustatyti kelių valandų bėgyje; žiūr. Schwartz et al., N. Engl. J. Med. 316:1622-1626 (1987). Jos buvimą galima nustatyti alergiško

paciento, paveikto specifiniu antigenu, nosies ir plaučių dializės skysčiuose; žiūr. Castells and Swartz, J. Alerg. Clin. Immunol. 82:348-355 (1988) ir Wenzel et al., Am. Rev. Resp. Dis. 141:563-568. Tryptazės kiekis alergiško astmatiko plaučių dializės skystyje padidėja po endobronchinio alergeno poveikio. Kai
5 kurie rūkantieji turi stubbinančiai didesnę triptazės kiekį bronchų alveolių dializės skystyje, palyginus su kontroline nerūkančiųjų grupe; šis faktas palaiko hipotezę, kad proteinazių išsiskyrimas iš aktyvuotų kamieninių ląstelių apsprendžia plaučių destruktiją rūkančiųjų enfizemos atvejais; žiūr. Kalenderian et al., Chest 94:119-123 (1988). Be to, parodyta, kad triptazė yra
10 potencialus fibroblastų mitogenas, kas rodo jos dalyvavimą plaučių sklerozėje ir tarpaudininuose plaučių susirgimuose; žiūr. Ruoss et al., J. Clin. Invest. 88:493-499 (1991).

Triptazė dalyvauja daugelyje biologinių procesų, tame tarpe vazodilatorinių ir bronchus atpalaiduojančių neuropeptidų degradacijoje; žiūr.
15 Caughey et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 244:133-137 (1988); Franconi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 248:947-951 (1988); ir Tam et al., Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 3:27-32 (1990), ir moduliuoja bronchų atsaką į histaminą; žiūr. Sekizawa et al., J. Clin. Invest. 83:175-179 (1989). Šie tyrimai duoda pagrindą manyti, kad triptazė galbūt padidina bronchostenozę astmos atveju,
20 skaldydama bronchus plečiančius peptidus.

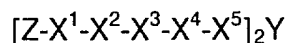
Be to, parodyta, kad triptazė skaldo fibrinogeno α -grandines, taip pat didelio molekulinio svorio kininogeną, galbūt susidarant kininams, ir, tokiu būdu, kartu su heparinu gali reikšti kaip vietinis antikoaguliantas. Tryptazės sugebėjimas aktyvuoti prostromeliziną (pro-MMP-3) ir prokolagenazę (pro-MMP-1) per MMP-3 rodo, kad triptazė taip pat gali būti įjungta į audinių uždegimą ir rekonstrukciją. Šie faktai rodo, kad triptazė gali atlikti tam tikrą vaidmenį sąnario pakenkime reumatinio artrito atveju. Be to, parodyta, kad triptazė skaldo su kalcitonino genu susijusį peptidą. Kadangi šis peptidas dalyvauja neurogeniniame uždegime, triptazė galėtų būti ūmių odos
30 neurogeninio uždegimo reakcijų reguliatoriumi; žiūr. Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 4:387-394 (1991).

Nustatyta, kad respiratorinis syncitiumo virusas taip pat sąlygoja žmogaus kvėpavimo takų susirgimus. Šis virusas laikomas pagrindine kūdikių ir vaikų kvėpavimo takų infekcinių susirgimų, tokių kaip bronchiolių uždegimas ir bronchopneumonija, priežastimi. Tam tikri junginiai, ypač aromatiniai amidino dariniai, visuotinai pripažinti tripsino, urokinazės ir plazmino inhibitoriai, pasirodė esą efektyvūs ląstelių susiliejimo, indukuoto respiratorinio syncitiumo viruso, blokatoriai, žymiai sumažinantys viruso plitimą; žiūr. R.R.Tidwell et al., J. Med. Chem. 26(2):294-298 (1983) ir Tidwell et al., Antimicrobial Agents and Chemoterapy 26:591 (1984).

Nuo kamieninių ląstelių priklausomos uždegiminės būklės ir virusinės infekcijos kelia vis didesnę visuomenės susirūpinimą. Ypač paplitusia lėtine liga išsivysčiusiose šalyse tapo astma. Todėl būtų naudinga sukurti geresnes kompozicijas ir būdus efektyviam šių ligų gydymui.

15

Šis išradimas pateikia simetrinius junginius, turinčius formulę



20

kurioje:

Z yra amino, guanidino arba amidino grupė;

Y yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₁₄)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C₃₋₁₄)alkilenas;

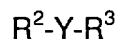
X¹ yra pasirinktinai pakeistas (C₃₋₆)alkilenas, pasirinktinai pakeistas oksa(C₄₋₆)alkilenas arba -X⁶-X⁷-X⁸-, kur X⁷ yra pasirinktinai pakeistas fenilenas, pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₆)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C₃₋₆)alkilenas, o X⁶ ir X⁸ yra pasirinktinai pakeistas (C_{n6})alkilenas ir pasirinktinai pakeistas (C_{n8})alkilenas, atitinkamai, kuriuose n₆ ir n₈ suma lygi 1, 2, 3, ar 4, su sąlyga, kad, kai Z yra aminogrupė, n₆ nelygu 0; X² ir X⁴ nepriklausomai vienas nuo kito yra -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)-, -OC(O)N(R¹)-, N(R¹)C(O)O-, -N(R¹)C(O)N(R¹)-, arba -OC(O)O-, kuriuose kiekvienas R¹ nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas

(C₁₋₈)alkilas arba pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilas; X³ yra pasirinktinai pakeistas (C₁₋₈)alkilenas, -X⁹-X¹⁰- arba -X¹⁰-X⁹-, kur X⁹ yra pasirinktinai pakeistas (C_{n9})alkilenas, kur n₉ yra 0, 1 arba 2, o X¹⁰ yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C₃₋₈)alkilenas, su
 5 sąlyga, kad tarp heteroatomų, įeinančių į X¹⁰, ir heteroatomų, įeinančių į arba X², arba X⁴, nėra kovalentinių jungčių; ir X⁵ yra pasirinktinai pakeistas (C_{n5})alkilenas, kuriame n₅ yra 0, 1 arba 2;

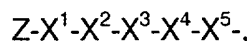
ir jų farmaciškai tinkamos druskos bei provaistai.

Šis išradimas pateikia asimetrinius junginius, turinčius formulę

10



kurioje R² ir R³ nepriklausomai vienas nuo kito yra



15

kurioje :

Z yra amino, guanidino ar amidino grupė;

Y yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₁₄)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C₃₋₁₄)alkilenas;

X¹ yra pasirinktinai pakeistas (C₃₋₆)alkilenas, pasirinktinai pakeistas
 20 oksa(C₄₋₆)alkilenas arba -X⁶-X⁷-X⁸-, kuriame X⁷ yra pasirinktinai pakeistas fenilenas, pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₆)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C₃₋₆)alkilenas ir X⁶ ir X⁸, atitinkamai, yra pasirinktinai pakeistas (C_{n6})alkilenas ir pasirinktinai pakeistas (C_{n8})alkilenas, kur n₆ ir n₈ suma lygi 1, 2, 3 arba 4, su sąlyga, kad, kai Z yra aminogrupė, n₆ nelygu 0; X² ir X⁴
 25 nepriklausomai yra -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)-, -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)O-, -N(R¹)C(O)N(R¹)-, -OC(O)O-, kuriuose kiekvienas R¹ nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas (C₁₋₈)alkilas arba pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilas; X³ yra pasirinktinai pakeistas (C₁₋₈)alkilenas, -X⁹-X¹⁰- arba -X¹⁰-X⁹-, kur X⁹ yra pasirinktinai pakeistas
 30 (C_{n9})alkilenas, kur n₉ yra 0, 1 arba 2, o X¹⁰ yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C₃₋₈)alkilenas, su sąlyga, kad tarp heteroatomų, priklausančių X¹⁰ ir heteroatomų, priklausančių X² arba X⁴,

nėra kovalentinių jungčių; X^5 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n5})alkilenas, kuriame $n5$ yra 0, 1 arba 2; su sąlyga, kad R^2 ir R^3 yra nevienodi;

ir jų farmaciškai priimtinos druskos ir provaistai.

Šis išradimas pateikia farmacinės kompozicijas, turinčias savo sudėtyje
5 išradimo junginį arba jo farmaciškai priimtina druską ar druskas mišinyje su vienu ar daugiau tinkamų nešiklių, ir tokias kompozicijas, dar papildomai turinčias β -adrenerginį agonistą.

Išradimas pateikia nuo imunomediatorių priklausomų žinduolių kvėpavimo takų uždegiminių ligų gydymo būdus, kur minėtas būdas apima
10 paskyrimą žinduoliui terapiškai efektyvaus kiekio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos ar druskų, arba farmacinės kompozicijos, turinčios savo sudėtyje minėto junginio, jo druskos ar druskų, arba minėtos kompozicijos, dar turinčios β -adrenerginį agonistą.

Išradimas pateikia nuo imunomediatorių priklausomų žinduolių odos
15 uždegiminių ligų, reumatinio artrito, konjuktyvito ir syncitiumo viruso sukeltos infekcijos gydymo būdus, kur minėtas būdas apima paskyrimą žinduoliui terapiškai efektyvaus kiekio išradimo junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos ar druskų, arba farmacinės kompozicijos, turinčios savo sudėtyje minėto junginio, jo druskos ar druskų.

20 Farmacinė kompozicija pagal šį išradimą gali būti įvairiuose pavidaluose, įskaitant peroralines, inhaliuojamas formas, taip pat tirpalų injekcijoms ir infuzijoms pavidale. Inhaliuojamoje ar aerozolio formoje šio išradimo junginys vartojamas kartu su farmaciškai priimtino nešiklio tirpalu ar milteliais, kurie gali būti paversti aerozoliu. Panašiai, skiriant peroraliai, išradimo junginys
25 vartojamas derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu, tinkamu peroralimiam vartojimui. Nuo imunomediatorių priklausomų odos uždegiminių būklių gydymui šio išradimo junginiai vartojami derinyje su netoksiškais, farmaciškai priimtinais nešikliais išoriniam vartojimui. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami deryje su prieš uždegiminiais ar kitais astmos terapijos vaistais, tokiais
30 kaip β -adrenerginiais agonistais, antiuždegiminiais kortikosteroidais,

anticholinergikais, bronchus plečiančiais junginiais, tokiais kaip metilksantenai, ir panašiai.

Čia aprašyti junginiai tinka nuo imunomediatorių priklausomų susirgimų, ypač susijusių su kvėpavimo traktu, įskaitant astmą ir ypač lėtinės astmos padidinto jaudrumo fazę ir alerginį rinitą, profilaktikai ir gydymui. Tokiu būdu šis išradimas taip pat pateikia nuo imunomediatorių priklausomų uždegiminių susirgimų gydymo būdą, kuriame pacientui, turinčiam tą susirgimą, skiriama terapiškai efektyvi šio išradimo junginio dozė ar kiekis. Be to, čia aprašyti junginiai tinka gydant syncitiumo viruso infekcijas.

10

Smulkus brėžinių figūrų aprašymas

Fig.1 yra antigenų paveiktos avies, gydytos *cis*-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu] (3 junginys), skiriant 3 aerosolines dozes po 50 µg, specifinio plaučių rezistentiškumo (SRL) priklausomybės nuo laiko (val.) grafinis vaizdas, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.2 yra antigenų paveiktos avies, gydytos *cis*-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu] (3 junginys), skiriant 3 po 50 µg aerosolines dozes, kvėpavimo takų padidinto jaudrumo (išmatuoto kaip PC400) diagrama, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.3 yra antigenų paveiktos avies, gydytos *cis*-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu] (3 junginys), skiriant peroraliai 3 po 2 mg dozes, specifinio plaučių rezistentiškumo (SRL) priklausomybės nuo laiko (val.) grafinis vaizdas, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.4 yra antigenų paveiktos avies, gydytos *cis*-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu] (3 junginys), skiriant peroraliai 3 po 2 mg dozes, kvėpavimo takų padidinto jaudrumo (išmatuoto kaip PC400) diagrama, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.5 yra antigenų paveiktos avies, gydytos cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatu) (2 junginys), skiriant 3 aerozolinių 0,1 mg dozes, specifinio plaučių rezistentiškumo (SRL) priklausomybės nuo laiko (val.) grafinis vaizdas, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.6 yra antigenų paveiktos avies, gydytos cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatu) (2 junginys), skiriant 3 aerozolinių 0,1 mg dozes, kvėpavimo takų padidinto jaudrumo (išmatuoto kaip PC400) diagrama, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.7 yra antigenų paveiktos avies, gydytos cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu] (3 junginys), skiriant 3 aerozolinių 0,5 mg į dieną dozes tris dienas, ir papildomą 0,5 mg dozę pusę val. prieš paveikiant antigenų, specifinio plaučių rezistentiškumo (SRL) priklausomybės nuo laiko (val.), grafinis vaizdas, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

Fig.8 yra antigenų paveiktos avies, gydytos cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu] (3 junginys), skiriant aerozolinių 0,5 mg į dieną dozes tris dienas, ir papildomą 0,5 mg dozę pusę val. prieš paveikiant antigenų, kvėpavimo takų padidinto jaudrumo (išmatuoto kaip PC400) diagrama, palyginus su avies, veiktos kontroliniu tirpalu, duomenimis.

I. Apibrėžimai

Žemiau pateikti apibrėžimai išdėstomi siekiant pailustruoti ir apibūdinti išradimo aprašyme naudojamų įvairių terminų reikšmę ir apimtį.

“Nuo imunomediatorių priklausomas uždegiminis susirgimas” paprastai reiškia susirgimus, susijusius su kamieninių ląstelių mediatorių atpalaidavimu ir pasiduodančius gydymui triptazės inhibitoriais. Tokių ligų pavyzdžiai yra ūmus alergijos tipas, toks kaip astma, alerginis rinitas, dilgėlinė liga, angioedema (gigantiškoji dilgėlinė), egzeminis (alerginis) dermatitas, anafilaksija, taip pat hiperproliferacinė odos liga, skrandžio opa, uždegiminis žarnų susirgimas, akių

pavasarinis konjuktyvitas, reumatinis artritas, uždegiminės odos būklės ir panašiai.

“Padidintas jaudrumas” reiškia vėlyvą bronchoztenozės fazę ir padidintą kvėpavimo takų reaktyvumą, susijusį su lėtine astma. Manoma, kad astmatiko
5 bronchiolių audinių padidintas jaudrumas kyla iš chroniškų uždegiminių reakcijų, kurios erzina ir pažeidžia kvėpavimo takų sienelių epitelį ir sąlygoja po juo esančių audinių sustorėjimą.

“Halogenas” reiškia fluoro, bromo, chloro ir jodo atomus.

“Hidroksilas” reiškia -OH grupę.

10 “Amino” reiškia -NH₂ grupę.

“Oksa” čia reiškia divalentę deguonies grupę -O-.

“Tiolas” arba “merkaptas” reiškia -SH grupę.

Terminas “(C₁₋₈)alkoksilas” reiškia -OR grupę, kurioje R yra (C₁₋₈)alkilas, pakeistas (C₁₋₈)alkilas, arilas, pakeistas arilas, arilalkilas arba pakeistas
15 arilalkilas, kaip apibrėžta žemiau.

“Alkilas” terminuose (C₁₋₄)alkilas arba (C₁₋₈)alkilas reiškia linijinį arba šakotą angliavandenilio radikalą, turintį nuo vieno iki pažymėto skaičiaus anglies atomų. Šio termino kiti pavyzdžiai yra tokios grupės kaip metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, t-butilas, i-butilas, i-pentilas, n-pentilas, heksilas
20 ir panašiai. “Pasirinktinai pakeistas (C₁₋₈)alkilas” reiškia aukščiau apibrėžtą alkilo radikalą, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinių grupių, tokių kaip halogenas, hidroksilas, amino, -NRR’ grupėmis, (kur R ir R’ nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba
25 pasirinktinai pakeistas acilas); merkaptas grupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₈)cikloalkilo, arilo, aril(C₁₋₄)alkilo, acilo, (C₁₋₈)alkoksilo, ariloksilo, ciklo(C₃₋₈)alkoksilo, aril(C₁₋₄)alkoksilo, (C₁₋₈)alkiltio, ariltio, ciklo(C₃₋₈)alkiltio, aril(C₁₋₄)alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai.

“Cikloalkilas”, toks, kaip ciklo(C₃₋₈)alkilas, reiškia sotų monociklinį
30 angliavandenilį, turintį apibrėžtą anglies atomų skaičių. Šio termino kiti pavyzdžiai yra tokios grupės, kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas ir panašiai. “Pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilas” reiškia

cikloalkilo radikala, kaip apibrėžta aukščiau, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinių grupių, tokių kaip halogenas, hidroksilas, amino, -NRR' grupėmis, (kur R ir R' nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, 5 pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas acilas); merkaptogrupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₈)cikloalkilo, arilo, aril(C₁₋₄)alkilo, acilo, (C₁₋₈)alkoksilo, ariloksilo, ciklo(C₃₋₈)alkoksilo, aril(C₁₋₄)alkoksilo, (C₁₋₈)alkiltio, ariltio, ciklo(C₃₋₈)alkiltio, aril(C₁₋₄)alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai.

10 "Arilas" reiškia organinį aromatinio angliavandenilio radikala, turintį nuo 6 iki 14 anglies atomų ir monociklinius ar kondensuotus karbociklinius aromatinčius žiedus, tokius kaip fenilas, naftilas, antracenas, fenantrenas ir panašiai. "Pasirinktinai pakeistas arilas" reiškia arilo radikala, kaip apibrėžta aukščiau, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinių grupių, tokių kaip 15 halogenas, hidroksilas, amino, -NRR' grupės, (kur R ir R' nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas acilas); merkaptogrupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₈)cikloalkilo, arilo, aril(C₁₋₄)alkilo, acilo, (C₁₋₈)alkoksilo, ariloksilo, ciklo(C₃₋₈)alkoksilo, aril(C₁₋₄)alkoksilo, (C₁₋₈)alkiltio, ariltio, 20 ciklo(C₃₋₈)alkiltio, aril(C₁₋₄)alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai.

"Alkiloksilas", toks kaip (C₁₋₃)alkiloksilas ar (C₁₋₈)alkiloksilas, reiškia -OR grupę, kurioje R yra pasirinktinai pakeistas alkilas kaip apibrėžta aukščiau.

"Ariloksilas", "cikloalkiloksilas" ir "aril(C₁₋₄)alkiloksilas" reiškia -OR grupę, 25 kurioje R atitinkamai, yra pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas ir pasirinktinai pakeistas aril(C₁₋₄)alkilas, kaip apibrėžta aukščiau.

"Alkiltio" reiškia -SR grupę, kurioje R yra pasirinktinai pakeistas alkilas, kaip apibrėžta aukščiau.

"Ariltio", "cikloalkiltio" ir "aril(C₁₋₄)alkiltio" reiškia -SR reiškia grupę, 30 kurioje R atitinkamai, yra pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas ir pasirinktinai pakeistas aril(C₁₋₄)alkilas, kaip apibrėžta aukščiau.

“Acilas” reiškia $-C(O)R$ grupę, kurioje R reiškia pasirinktinai pakeistą alkilą, pasirinktinai pakeistą cikloalkilą ar pasirinktinai pakeistą arilą, kaip apibrėžta aukščiau.

5 “Aciloksilas” reiškia grupę $-OC(O)R$, kurioje R yra pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas arba pasirinktinai pakeistas arilas, kaip apibrėžta aukščiau.

“Amino(C_{1-4})alkilas”, “amino(C_{1-4})alkiloksilas” ir “amino(C_{1-4})alkenilas” reiškia tokį alkilo, alkoksilo ar alkenilo radikalą, kaip apibrėžta aukščiau, kuriame aminogrupė prijungta prie terminalinio (Ω -) anglies atomo.

10 “Alkilenas” šioje paraiškoje reiškia sotų arba nesotų divalentį radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių. Šio termino kiti pavyzdžiai yra tokios grupės kaip metilenas ($-CH_2-$), etilenas ($-CH_2-CH_2-$), trimetilenas ($-CH_2CH_2CH_2-$) ir panašiai. “Pasirinktinai pakeistas alkilenas” reiškia divalentį radikalą, apibrėžtą aukščiau, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinių grupių, 15 tokių kaip halogenas, hidroksilas, amino, $-NRR'$ grupės, (kur R ir R' nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas acilas); merkaptų grupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C_{1-8})alkilo, (C_{3-8})cikloalkilo, arilo, aril(C_{1-4})alkilo, acilo, (C_{1-8})alkoksilo, ariloksilo, ciklo(C_{3-8})alkoksilo, aril(C_{1-4})alkoksilo, (C_{1-8})alkiltio, ariltio, ciklo(C_{3-8})alkiltio, aril(C_{1-4})alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai. 20

“Oksaalkilenas” toks kaip oksa(C_{4-6})alkilenas, reiškia divalentį radikalą $-R-O-R'$, kuriame R ir R' nepriklausomai yra alkilenai, tokie, kaip apibrėžta aukščiau, turintis apibrėžtą anglies atomų skaičių. Šio termino kiti pavyzdžiai 25 yra 2-oksatrimetilenas ($-CH_2-O-CH_2-$), 2-oksatetrametilenas ($-CH_2-O-CH_2CH_2-$), 3-oksatetrametilenas ($-CH_2CH_2-O-CH_2-$), 3-oksapentametilenas ($-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$), 3-oksaheksimetilenas ($-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_2-$), ir panašiai. “Pasirinktinai pakeistas oksaalkilenas” reiškia divalentį radikalą, apibrėžtą aukščiau, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinių grupių, tokių kaip 30 halogenas, hidroksilas, amino, $-NRR'$ grupės, (kur R ir R' nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba

pasirinktinai pakeistas acilas); merkpto grupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-8}) cikloalkilo, arilo, aril (C_{1-4}) alkilo, acilo, (C_{1-8}) alkoksilo, ariloksilo, ciklo (C_{3-8}) alkoksilo, aril (C_{1-4}) alkoksilo, (C_{1-8}) alkiltio, ariltio, ciklo (C_{3-8}) alkiltio, aril (C_{1-4}) alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai.

5 “Cikloalkilenas”, toks kaip ciklo (C_{3-14}) alkilenas, šiame aprašyme reiškia ciklinį arba policiklinį sotų arba nearomatinį nesotų divalentį radikalą, turintį nuo 3 iki nurodyto skaičiaus anglies atomų. Šio termino kiti pavyzdžiai yra tokios grupės kaip ciklopropilenas, ciklobutilenas, ciklopentilenas, cikloheksilenas, cikloheksenilenas, bicikloheksilenas, bicikloheksenilenas, ciklooktilenas ir panašiai. “Pasirinktinai pakeistas cikloalkilenas” reiškia
10 divalentį radikalą, apibrėžtą aukščiau, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinų grupių, tokių kaip halogenas, hidroksilas, amino, -NRR’ grupės, (kur R ir R’ nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas
15 arilas arba pasirinktinai pakeistas acilas); merkpto grupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-8}) cikloalkilo, arilo, aril (C_{1-4}) alkilo, acilo, (C_{1-8}) alkoksilo, ariloksilo, ciklo (C_{3-8}) alkoksilo, aril (C_{1-4}) alkoksilo, (C_{1-8}) alkiltio, ariltio, ciklo (C_{3-8}) alkiltio, aril (C_{1-4}) alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai.

 “Heterocikloalkilenas” šiame aprašyme reiškia ciklinį arba policiklinį sotų
20 arba nearomatinį nesotų divalentį radikalą, turintį nuo 3 iki nurodyto skaičiaus atomų, iš kurių vienas ar daugiau yra heteroatomai, parinkti iš N, O arba S. Šio termino kiti pavyzdžiai yra tokios grupės, kaip 1,5-dioksaoktilenas, 4,8-dioksabiciklo[3.3.0]oktilenas ir panašiai. “Pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilenas” reiškia divalentį radikalą, apibrėžtą aukščiau, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau funkcinų grupių, tokių kaip halogenas, hidroksilas, amino, -NRR’ grupės, (kur R ir R’ nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas acilas); merkpto grupė ar pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-8}) cikloalkilo, arilo, aril (C_{1-4}) alkilo, acilo, (C_{1-8}) alkoksilo, ariloksilo, ciklo (C_{3-8}) alkoksilo, aril (C_{1-4}) alkoksilo, (C_{1-8}) alkiltio, ariltio, ciklo (C_{3-8}) alkiltio, aril (C_{1-4}) alkiltio, aciloksilo grupių ir panašiai.
30

“Farmaciškai priimtina druska” reiškia tokias druskas, kurios išlaiko pirminio junginio savybes ir biologinį efektyvumą, ir kurios nėra biologiškai ar kitaip kenksmingos.

“Provaistas” reiškia junginį, kuris, jį vartojant, patiria cheminius virsmus
5 *in vivo* metaboliniuose procesuose.

“Pasirinktinai” reiškia įvykį ar aplinkybes, kurios gali įvykti arba ne, ir apibūdinimas apima abu atvejus. Pavyzdžiui, frazė “pasirinktinai pakeistas (C₁₋₈)alkilas” reiškia alkilo grupę, kuri gali turėti arba neturėti kitų pakaitų. Abu atvejai telpa į šio išradimo rėmus.

10 “Farmaciškai arba terapiškai priimtinas nešiklis” reiškia nešiklio terpę, kuri neįtakoja aktyvių ingredientų biologiniam aktyvumui ir kuri nėra toksiška šeimininkui ar pacientui.

“Stereoizomeras” reiškia cheminį junginį, turintį tokią pat molekulinę masę, cheminę sudėtį ir struktūrinę formulę, bet su kitaip sugrupuotais atomais.
15 Tai yra, tam tikros identiškos cheminės struktūros turi kitokią orientaciją erdvėje, ir todėl, grynoje formoje, sugeba sukti poliarizuotos šviesos plokštumą. Tačiau, kai kurie gryni stereoizomerai gali turėti tokį nežymų optinį sukimą, kad jo neįmanoma nustatyti dabartiniais prietaisais. Šio išradimo junginiai gali turėti vieną ar daugiau asimetrinių anglies atomų ir dėl to apima
20 įvairius stereoizomeras. Visi stereoizomerai įeina į išradimo apimtį.

“Gydymas” reiškia bet kokį šio išradimo junginio paskyrimą *in vitro* ar *in vivo* ir apima:

(i) ligos simptomų inhibavimą ir/arba

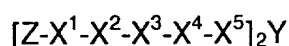
(ii) ligos ilgalaikių pasekmių sušvelninimą ar inhibavimą.

25 Šio išradimo junginiai pavadinti pagal priimtinas nomenklatūros taisykles, paprastai vartojamas “Chemical Abstracts”. Pavyzdžiui, junginys, kuriame n₅ yra 0, Z-X¹- yra 4-guanidinobenzilas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, vadinamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu];
30 junginys, kuriame n₅ yra 1, Z-X¹- yra trans-4-aminometilcikloheksilmetilas, X² yra -NH(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra trans-1,4-cikloheksilenas, vadinamas trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-[4-(trans-4-

- aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu]; junginys, kuriame n_5 yra 0, $Z-X^1$ -yra 4-(2-aminoetil)fenilas, X^2 yra $-C(O)-$, X^3 yra 1,4-piperazinilenas, X^4 yra $-C(O)O-$ ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, vadinamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)benzoil]-1-piperazinkarboksilatu}; o
- 5 junginys, kuriame n_5 yra 0 $Z-X^1$ - yra trans-4-aminometilcikloheksilas, X^2 yra $-NHC(O)O-$, X^3 yra etilenas, X^4 yra $-N(CH_3)C(O)O-$ ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, vadinamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-{N-2-(trans-4-aminometilcikloheksilaminoformiloksi)etil-N-metilaminokarboksilatu}.

10 II. Junginiai

Šiame išradime pateikiami simetriniai junginiai, turintys formulę



kurioje:

- 15 Z yra amino, guanidino arba amidino grupė;

Y yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-14})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-14})alkilenas;

- X^1 yra pasirinktinai pakeistas (C_{3-6})alkilenas, pasirinktinai pakeistas oksa(C_{4-6})alkilenas arba $-X^6-X^7-X^8-$, kur X^7 yra pasirinktinai pakeistas fenilenas,
- 20 pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-6})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-6})alkilenas, o X^6 ir X^8 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n_6})alkilenas ir pasirinktinai pakeistas (C_{n_8})alkilenas, atitinkamai, kuriuose n_6 ir n_8 suma lygi 1, 2, 3, ar 4, su sąlyga, kad, kai Z yra aminogrupė, n_6 nelygu 0; X^2 ir X^4 nepriklausomai vienas nuo kito yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$,
- 25 $-N(R^1)C(O)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $N(R^1)C(O)O-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^1 nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas (C_{1-8})alkilas arba pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-8})alkilas; X^3 yra pasirinktinai pakeistas (C_{1-8})alkilenas, $-X^9-X^{10}-$ arba $-X^{10}-X^9-$, kur X^9 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n_9})alkilenas, kur n_9 yra 0, 1 arba 2, o X^{10} yra pasirinktinai pakeistas
- 30 ciklo(C_{3-8})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-8})alkilenas, su sąlyga, kad tarp heteroatomų, įeinančių į X^{10} , ir heteroatomų, įeinančių į arba

X^2 , arba X^4 , nėra kovalentinių jungčių; ir X^5 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n5})alkilenas, kuriame $n5$ yra 0, 1 arba 2;

ir jų farmaciškai tinkamos druskos bei provaistai.

Nors plačiausias šio išradimo apibūdinimas išdėstytas išradimo
 5 aprašyme, kai kuriems išradimo junginiams teikiama pirmenybė. Pavyzdžiui, paprastai teikiama pirmenybė junginiams, kuriuose Z yra aminogrupė, $n6$ yra 1 arba 2, $n8$ yra 1 ir X^6 yra 1,4-fenilenas, 1,4-cikloheksilenas, 1,4-biciklo[2.2.2]oktilenas, 1,4-biciklo[2.2.1]heptilenas, 1,3-fenilenas, 1,3-cikloheksilenas, 1,3-biciklo[2.2.2]oktilenas, 1,3-biciklo[2.2.1]heptilenas arba Z
 10 yra guanidino arba amidino grupė, $n6$ yra 0, $n8$ yra 1 ir X^6 yra 1,4-fenilenas arba 1,3-fenilenas; X^2 yra $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ arba $-NHC(O)O-$; X^3 yra 1,4-piperazinilenas, 1,4-piperidilenas, 1,4-perhidro-7H-1,4-diazepinilenas arba $-X^9-X^{10}-$ (kur X^9 yra metilenas ir X^{10} yra 1,4-piperidilenas), o X^4 yra $-C(O)-$ arba $-C(O)O-$; arba X^3 yra (C_{1-4})alkilenas ir X^4 yra $-N(R^1)C(O)O-$ (kur R^1 yra vandenilis
 15 arba metilas); ir Y yra ciklooktilenas, cikloheksilenas, ciklopentilenas, cis-dekahidronaftilenas, trans-dekahidronaftilenas, perhidrofenantrenas, biciklo[2.2.1]heptilenas, biciklo[2.2.2]oktilenas, biciklo[3.3.1]nonilenas, dioksabiciklo[3.3.0]oktilenas arba tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilenas.

Dar labiau pirmenybė teikiama junginiams, kuriuose Z yra aminogrupė,
 20 $n6$ ir $n8$ kiekvienas yra 1, X^1 yra trans-1,4-cikloheksilenas arba Z yra guanidino ar amidino grupė, $n6$ yra 0, $n8$ yra 1, o X^1 yra 1,4-fenilenas; X^2 yra $-C(O)-$ arba $-NHC(O)-$; X^3 yra 1,4-piperazinilenas; X^4 yra $-C(O)O-$; ir $n5$ yra 0, o Y yra cis-1,5-ciklooktilenas arba $n5$ yra 2, o Y yra trans-cikloheksilenas.

Junginių, kuriems labiausiai teikiama pirmenybė, pavyzdžiai apima:
 25 trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatą, pagal IUPAC nomenklatūrą alternatyviai vadinamą 1,1'-trans-1,4-bis-(4-cikloheksilendimetilen)-bis-[N-(p-guanidilbenzilglicinamido)-(N)-(α)-karboksilatų; cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatą), IUPAC nomenklatūroje alternatyviai vadinamas 1,1'-cis-1,5-ciklooktilen-
 30 bis-[N-4-(p-guanidilbenzilglicinamido)-(N)-(α)-karboksilatų]; cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatą]; cis-1,5-ciklo-

oktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoi)-1-piperazinkarboksilatas]; ir cis-1,5-ciklooktilen-bis[4-(4-guanidinoftenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas].

Paprastai išradimo junginiai sintetinami naudojant įprastas metodikas ir reagentus. Pažymėtina, kad ryšiai tarp įvairių grupių - X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir X^5 turi anglies atomą, sujungtą su amido ar karbamato grupių azotu, karbamato ar karbamido grupės deguonimi arba karbonilo grupės anglimi. Šios srities specialistas pripažins, kad tokių ryšių sudarymo būdai ir reagentai yra gerai žinomi ir lengvai prieinami; žiūr., pavyzdžiui, March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th ed. (Viley 1992), Larock, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS (VCH 1989); ir Furniss et al., VOGEL'S TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5th ed. (Longman 1989), kiekvienas iš jų čia pateikiamas kaip nuoroda. Taip pat pripažįstama, kad, sintetinant išradimo junginius, kiekvienai esančiai funkicinei grupei gali būti reikalinga apsauga ir deblokavimas įvairiuose sintezės etapuose. Šios srities specialistas taip pat pripažins, kad tokios metodikos yra gerai žinomos; žiūr., pavyzdžiui, Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY (Wiley 1991), kuris čia pateikiamas taip pat kaip nuoroda.

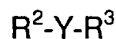
Įvairios grupės X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir X^5 , kurios įeina į išradimo junginius, gali būti juose pavieniui arba sudaryti ilgesnes kombinacijas. Pavyzdžiui, išradimo junginius, kuriuose X^3 yra metilenas ir X^4 yra -NHC(O)O- galima susintetinti atitinkamam cikloalkilendioliui (pavyzdžiui, cis-1,5-ciklooktandioliui, trans-1,4-cikloheksilendimetanoliui ir t.t.) pirmiausia reaguojant su tinkamo izocianataceto pertekliumi, kad susidarytų formiloksilinis ryšys tarp X^4 ir X^5 , arba Y, kai n_5 yra 0, hidrolizuojant iki atitinkamos dikarboksilinės rūgšties ir po to dikarboksilinei rūgščiai reaguojant su atitinkamu apsaugotu aminu (pavyzdžiui, 4-tret-butoksikarbonilaminobenzilaminu ir t.t.), esant tinkamam surišimo agentui.

Kitu būdu, atitinkamas cikloalkilendiolas paverčiamas į atitinkamą bis-chloroformiatą, veikiant fosgenu, kuris reaguoja su atitinkamu mono-blokuotu diaminu, kad susidarytų formiloksilo ryšys tarp X^3 ir X^5 arba Y, kai n_5 yra 0, deblokuojant, kad gautų atitinkamą tarpinį junginį su dviem reakingomis

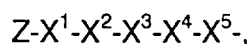
aminogrupėmis ir po to neapsaugotam tarpiniam junginiui reaguojant su atitinkamu apsaugotu izocianatu (pavyzdžiui, 4-tret-butoksikarbonil-aminofenilmetilizocianatu ir t.t.), deblokuojant ir atliekant bet kurią reikalingą baigiamąją reakciją (pavyzdžiui, paverčiant aminofenilo grupę į guanidinofenilo). Išradimo junginiai, kuriuose X^2 yra $-C(O)-$, gali būti gauti pagal aukščiau išdėstytą procedūrą, bet neapsaugotam tarpiniam junginiui reaguojant su atitinkama karboksiline rūgštimi (pavyzdžiui, 4-aminobenzoine rūgštimi, 4-aminometilbenzoine rūgštimi ir t.t.). Išradimo junginiai, kuriuose Z yra pakeistas guanidino grupe, gali būti susintetinti iš atitinkamo bis-(amino), reaguojant jam su aminocianamidu. Išradimo junginiai, kuriuose Z yra amidino grupė, gali būti susintetinti iš atitinkamų bis-(nitrilų), veikiant juos vandenilio chloridu ir etanolio, o po to amoniaku. Šiame ir ankstesniame paragrafuose aprašytos reakcijos įgyvendinamos žinomais šios srities specialistui būdais.

Šis išradimas pateikia asimetrinius junginius, turinčius formulę

15



kurioje R^2 ir R^3 nepriklausomai vienas nuo kito yra



20

kurioje :

Z yra amino, guanidino ar amidino grupė;

Y yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-14})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-14})alkilenas;

X^1 yra pasirinktinai pakeistas (C_{3-6})alkilenas, pasirinktinai pakeistas oksa(C_{4-6})alkilenas arba $-X^6-X^7-X^8-$, kuriame X^7 yra pasirinktinai pakeistas fenilenas, pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-6})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-6})alkilenas ir X^6 ir X^8 , atitinkamai, yra pasirinktinai pakeistas (C_{n6})alkilenas ir pasirinktinai pakeistas (C_{n8})alkilenas, kur $n6$ ir $n8$ suma lygi 1, 2, 3 arba 4, su sąlyga, kad, kai Z yra aminogrupė, $n6$ nelygu 0; X^2 ir X^4 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)O-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^1 nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas (C_{1-8})alkilas arba

pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-8})alkilas; X^3 yra pasirinktinai pakeistas (C_{1-8})alkilenas, $-X^9-X^{10}-$ arba $-X^{10}-X^9-$, kur X^9 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n9})alkilenas, kur $n9$ yra 0, 1 arba 2, o X^{10} yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-8})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-8})alkilenas, su sąlyga, kad tarp heteroatomų, priklausančių X^{10} ir heteroatomų, priklausančių X^2 arba X^4 , nėra kovalentinių jungčių; X^5 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n5})alkilenas, kuriame $n5$ yra 0, 1 arba 2; su sąlyga, kad R^2 ir R^3 yra nevienodi; ir jų farmaciškai priimtinas druskas.

Asimetriniai išradimo junginiai gali būti susintetinti pagal metodikas, analogiškas aprašytoms simetriniams išradimo junginiams, bet nepriklausomai įvedant įvairias X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir X^5 grupes. Pavyzdžiui, išradimo junginiai, kuriuose $-X^4-X^5-$ arba R^2 ir R^3 yra tokie patys, o $Z-X^1-X^2-X^3-$, priklausantys R^2 ir R^3 , yra skirtingi, gali būti susintetinti paverčiant atitinkamą cikloalkilendiolą į atitinkamą bis-chlorformiatą, reaguojant bis-chlorformiatui su atitinkamo monoblokuoto diamino vienmoliariniu ekvivalentu, kad duotų atitinkamą monochlorformiatą, reaguojant monochlorformiatui su atitinkamu monoblokuotu diaminu, kad gautų formulės $P-X^4-X^5-Y-X^5-X^4-P'$ junginį, kuriame P ir P' kiekvienas yra chemiškai skirtingos blokuojančios grupės (pavyzdžiui, tret-butoksikarbonilas ir benzilas), ortogonaliai pašalinant vieną ar kitą blokuojančią grupę ir po to apdorojant kaip aprašyta simetrinių išradimo junginių atveju. Atitinkamos blokuojančios grupės ir selektyvaus deblokavimo metodikos yra žinomi eiliniams šios srities specialistams. Šios srities specialistai taip pat sutiks, kad analogiškos metodikos gali būti panaudotos susintetinti kitus asimetrinius išradimo junginius, kuriuose Z, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir X^5 , priklausantys R^2 ir R^3 , nepriklausomai kinta.

Kai kuriais atvejais X^3 bus parinktas iš grupės, susidedančios iš heterocikloalkileno ir pakeistų heterocikloalkilenų, pavyzdžiui, piperazino, homopiperazino ir hidroksipiperidino. Šios grupės gali būti įvestos individualiai pagal analogiškas aukščiau aprašytoms metodikas arba suformuotos *in situ* iš atitinkamai funkcionalizuotų alkilenų, naudojant įprastas žinomas sintezės metodikas, tokias, kaip aprašytas March, Larock, Furniss, žiūr. aukščiau.

Šios srities specialistai taip pat sutiks, kad jungianti grupė $-X^1-X^2-X^3-X^4-$ ir jos įvairūs variantai gali būti suformuoti pagal gerai šioje srityje žinomas metodikas ir analogiškai čia pateiktiems pavyzdžiams. Taip pat akivaizdu, kad aminorūgštys yra patogūs formavimo blokai įvairių funkcinių grupių, kurias turi jungianti struktūra $-X^1-X^2-X^3-X^4-$, įvedimui. Čia naudojamos aminorūgštys apima dvidešimt gamtinių L-aminorūgščių ir jų D-enantiomerus, taip pat jų darinius. Aminorūgščių dariniai apima tokius junginius kaip norvalinas, sarkozinas, hidroksiprolinas, N-metil-L-leucinas, aminoizobutano rūgštis, statinas, γ -karboksiglutamino rūgštis, serino-O-fosfatas, tirozin-O-fosfatas, tirozin-O-sulfatas, piroglutamino rūgštis ir 4-(E)-butenil-(R)-metil-N-metil-L-treoninas. Kiti aminorūgščių dariniai apima gamtines L- ir negamtines D-aminorūgštis, kuriose šoninių grandinių funkcinės grupės paverstos dariniais arba apsaugotos įprastinėmis blokuojančiomis grupėmis, pavyzdžiui, tret-butoksikarbonilo (BOC). Didelis skaičius negamtinių aminorūgščių yra gerai žinomos ir gaunamos rinkoje iš, pavyzdžiui, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI arba Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Šių medžiagų tarpe yra β -alaninas ir aukštesni alkilinės grandinės homologai, 1-amino-1-ciklopropankarboksirūgštis ir aukštesni aliciklinio žiedo homologai, 2-amino-2-norbornenkarboksirūgštis ir heksahidroizonikotino rūgštis. Metodikos ir būdai, naudojami tokių junginių sintezei, gryninimui ir įvertinimui aprašyti, pavyzdžiui, SYNTHETIC PEPTIDES: A PRACTICAL APPROACH, Atherton, et al., Eds. (IRL Press 1989), kuri čia cituojama.

Šios srities specialistai sutiks, kad šio išradimo junginius galima gauti pagal kelias sintezės schemas. Pavyzdžiui, N-tret-butoksikarbonil-4-aminobenzilo izocianato arba N,N'-bis-tret-butoksikarbonil-4-guanidinobenzilo izocianato reakcija su atitinkamu monoblokuotu diaminoalkilenu arba aminoalkanoliu duoda stabilų tarpinį junginį, kuris gali būti panaudotas išradimo junginių sintezei pagal aukščiau aprašytas metodikas.

Šios srities specialistai taip pat sutiks, kad išradimo junginiai gali būti gauti iš kitų išradimo junginių panaudojant gerai žinomus cheminius virtimus.

Šios srities specialistai taip pat sutiks, kad išradimo junginiai gali būti paversti savo provaistų dariniais. Tinkami provaistai gali būti pavaizduoti formule $(T-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5)_2Y$, kurioje kiekvienas X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir X^5 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, T yra $-NR^4$, $-C(NR^4)(NR^4)$ arba $-NHC(NHR^4)(NHR^4)$, kur R^4 yra $-C(O)OCH(R^5)OC(O)R^6$ ir R^5 bei R^6 nepriklausomai yra (C_{1-10}) alkilas arba ciklo (C_{3-10}) alkilas. Panašiai, tinkami provaistai vaizduojami formule R^7-Y-R^8 , kurioje R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra $T-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$, kur T, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ir X^5 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, su sąlyga, kad R^7 ir R^8 yra nevienodi. Išradimo junginių provaistai galibūti susintetinti žinomais tos srities specialistams būdais, žiūr. Saulnier et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 4:1985 (1994). Pavyzdžiui, atitinkami provaistai gali būti susintetinti reaguojant išradimo nederivatizuotam junginiui su tinkamu karbamilinio agentu (pavyzdžiui, 1,1-aciloksialkilkarbonochloridatu, p-nitrofenilkarbonatu ir pan.). Išradimo junginiai, priklausomai nuo juose esančių funkcinių grupių prigimties, gali sudaryti druskas su įvairiomis neorganinėmis ir organinėmis rūgštimis bei bazėmis. Tipiškos neorganinės rūgštys yra, pavyzdžiui, hidrochlorido rūgštis, hidrobromido rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, fosfato rūgštis ir panašiai. Tipiškos organinės rūgštys yra, pavyzdžiui, acto rūgštis, propano, glikolio, piruvinė, oksalo, obuolių, malono, gintaro, maleino, fumaro, vyno, citrinų, benzoinė, cinamono, migdolų, metansulfoninė, etansulfoninė, p-toluensulfoninė, salicilo rūgštys ir pan.

Druskos taip pat gali būti sudaromos per karboksilo liekaną, veikiant šarminiais metalais arba šarminių metalų bazėmis, tokiomis kaip šarminių metalų hidroksidai ir šarminių metalų alkoksidai, arba šarminių žemių metalai ar šarminių žemių metalų bazės, tokios kaip šarminių žemių metalų hidroksidai ir šarminių žemių metalų alkoksidai. Be to, druskos gali būti sudarytos per karboksirūgštį su organine baze, tokia kaip trimetilaminas, dietilaminas, etanolaminas, piperidinas, izopropilaminas, cholinai, kofeinai ir pan.

Druskos gali būti sudarytos įprastiniais būdais, tokiais, kaip reaguojant laisvoms rūgštimis arba bazėms su vienu ar daugiau ekvivalentų atitinkamos bazės ar rūgšties, tirpale ar terpėje, kurioje druska netirpsta, arba tokia

tirpiklyje, kaip vanduo, kuris vėliau pašalinamas vakuume arba džiovinant šaltyje, arba jonitų pagalba pakeičiant druskos katijoną kitu.

III. *In vitro* ir *in vivo* bandymai

- 5 Šioje srityje žinomi potencialių triptazės inhibitorių atrinkimo eksperimentai; žiūr., pavyzdžiui, Sturzebeker et al. (1992) Biol. Chem. Hoppe-Seyler 373:1025-1030. Paprastai šie analizės metodai matuoja triptazės indukuojamą peptidinio chromogeno hidrolizę. Pavyzdinio bandymo detalės aprašytos žemiau.
- 10 Be to, išradimo junginių aktyvumas gali būti įvertintas *in vivo* viename iš daugelio gyvulinių astmos modelių; žiūr. Larson, "Experimental Models of Reversible Airway Obstruction", knygoje THE LUNG: SCIENTIFIC FOUNDATIONS, Crystal, West et al., eds., Raven Press, New York, 1991; Warner et al. (1990) Am. Rev. Respir. Dis. 141:253-257. Idealus gyvulinis
- 15 modelis turėtų pakartoti pagrindinius žmogaus astmos klinikinius ir fiziologinius požymius, įskaitant kvėpavimo takų padidintą jaudrumą cheminiams mediatoriams ir fiziniams veiksniams, obstrukcijos sumažinimą vaistais, tinkamais žmogaus astmai (β -adrenergikais, metilksantenais, kortikosteroidais ir pan.); kvėpavimo takų uždegimą infiltruojant aktyvuotus leukocitus;
- 20 chroniško uždegimo degeneratyvinius pokyčius, tokius kaip pagrindo membranos sustorėjimas, lygiųjų raumenų hipertrofija ir epitelio pažeidimai. Gyvuliniais modeliais naudojamos rūšys apima peles, žiurkes, jūrų kiaulytes, triušius, šunis ir avis. Visi jie turi kai kurių apribojimų ir teisingas modelio pasirinkimas priklauso nuo keliamos problemos.
- 25 Pradinė astminė reakcija gali būti įvertinta jūrų kiaulytėse ir šunyse, ypač baseto-kurto mišrūno atveju, kuriems išsivysto nespecifinis kvėpavimo takų padidintas jaudrumas daugeliui nealerginių junginių, tokių kaip metacholinas ir citrinų rūgštis. Kai kurios parinktos avys rodo dvigubą atsaką, paveikus askaridės baltymų antigenu. Turinčiuose dvigubą atsaką gyvūnuose pradinę
- 30 astminę reakciją seka vėlyva astminė reakcija (LAR) po 6-8 val. nuo poveikio. Gyvūnams, kuriems pasireiškia LAR, padidėjęs jautrumas cholinerginiam agonistui karbacholui didėja per 24 val. nuo antigeno poveikio.

Išradimo junginių atsiastminiam veikimui įvertinti buvo naudotas alergiškos avies modelis (žiūr. toliau). Kompozicijų, į kurių sudėtį įeina išradimo junginiai, įvedimas alergiškai aviai tiek peroraliai, tiek inhaliuojant ar aerozolio formoje, rodo, kad tokios kompozicijos žymiai sumažina arba panaikina vėlyvą
5 astminę reakciją ir su tuo susijusį padidintą jaudrumą.

Šio išradimo junginiai taip pat tinka kitų nuo imunomediatorių priklausomų uždegiminių susirgimų, kur triptazės aktyvumas apsprendžia patologinę būklę, gydymui. Tokie susirgimai apima uždegimines ligas, susijusias su kamieninėmis ląstelėmis, tokias kaip reumatinis artritas,
10 konjuktyvitas, reumatinis spondilitas, osteoartritas, podagra ir kiti sąnarių susirgimai, uždegiminis žarnų susirgimas, skrandžio opos ir įvairios odos ligos. Be to, šio išradimo junginiai gali būti naudojami syncitiumo viruso infekcijų gydymui.

Šio išradimo junginių efektyvumas, gydant didžiąją daugumą nuo
15 imunomediatorių priklausomų susirgimų gali būti įvertintas *in vitro* arba *in vivo* sistemose. Tokiu būdu, išradimo junginių priešuždegiminis efektyvumas gali būti parodytas analizės metodais, gerai žinomais šioje srityje, kaip, pavyzdžiui, pagal grįžtamos pasyvios Arthus reakcijos (RPAP)-PAW metodiką; žiūr., pavyzdžiui, Gangly et al. (1992) JAV patentas Nr. 5126352. Išradimo junginių
20 terapinės vertės, gydant įvairias odos būkles, tokias kaip hiperproliferacinę odos ligą, nustatymo metodikos taip pat gerai žinomos šioje srityje, pavyzdžiui, arachidono rūgšties - pelės ausies testas. Išradimo junginių priešopinis aktyvumas gali būti įvertintas pagal metodiką, aprašytą Chiu et al. (1984) Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 270:128-140.

Šio išradimo junginių efektyvumas blokuojant ląstelių susiliejamą,
25 sąlygotą syncitiumo viruso infekcijos, gali būti įvertintas metodais, plačiausiai aprašytais Tidwell et al., J. Med. Chem. 26:294-298 (1983).

IV. Įvedimai *in vivo*

30 Pagal šį išradimą terapiškai arba farmaciškai efektyvus išradimo junginio kiekis skiriamas pacientui, turinčiam nuo imunomediatorių priklausomą uždegiminį susirgimą. Pagal vieną šio išradimo įgyvendinimo būdą šio išradimo

kompozicijos tinka astmos palengvinimui. Naudojant šio išradimo kompozicijas astmos gydymui, junginiai gali būti skiriami profilaktiškai, prieš kontaktą su alergenais ar kitu ligą pagreitinančiu faktoriumi, arba po kontakto. Šio išradimo junginiai ypač gerai tinka palengvinant vėlyvos fazės audinių pakitimus, kilusius tiek dėl sezoninio, tiek dėl pastovaus rinito. Kitas šio išradimo aspektas skirtas kitų nuo imunomediatorių priklausomų susirgimų, susijusių su kamieninėmis ląstelėmis, profilaktikai ir gydymui, tokių kaip dilgėlinė liga ir angioedema, alerginis dermatitas, anafilaksija, taip pat hiperproliferacinė odos liga, skrandžio opos ir pan. Dar vienas įgyvendinimo būdas yra išradimo junginių panaudojimas syncitiumo viruso infekcijų, ypač respiratorinių, gydymui.

Kompozicijos, į kurių sudėtį įeina junginiai, gali būti skiriami gydymo ir/arba profilaktikos tikslais. Taikant terapijos tikslais, kompozicijos skiriamos jau sergančiam pacientui, kaip aprašyta aukščiau, kiekiais, pakankamais gydyti arba bent dalinai sustabdyti ligos ar jos komplikacijų simptomus. Kiekis, reikalingas šio tikslo įgyvendinimui, vadinamas "terapiškai efektyviu kiekiu ar doze". Šiam tikslui naudojami kiekiai priklauso nuo ligos rimtumo ir eigos, ankstesnio gydymo, paciento sveikatos būklės ir jautrumo vaistams bei gydančio gydytojo sprendimų.

Naudojant profilaktiškai, išradimo junginius turinčios kompozicijos skiriamos pacientams, linkusiems sirgti tam tikromis ligomis ar turinčiais rizikos faktorių, kiekiais, pakankamais užkirsti kelią ar palengvinti simptomų pasireišimo pradžią. Toks kiekis vadinamas "profilaktiškai efektyviu kiekiu ar doze". Jis gali būti skiriamas peroraliai arba inhaliuojant. Šiuo atveju tikslus kiekis irgi priklauso nuo paciento sveikatos būklės, svorio ir pan.

Kai paciento būklė pagerėja, jei reikia, skiriamos palaikomosios dozės. Tokiu būdu, įvedamos dozės arba jų dažnumas, arba ir tas, ir tas gali būti sumažinti iki lygio, pakankamo gerėjančiai būklei išlaikyti. Kai simptomai sumažinami iki norimo lygio, gydymą galima nutraukti. Tačiau pacientas gali reikalauti gydymo protarpiais, kai ligos simptomai atsinaujina.

Bendrai, šio išradimo junginių efektyvi dozė yra nuo 0,05 iki 1000 mg recipientui į dieną, geriau nuo 0,1 iki 100 mg į dieną. Norima dozė geriausiai įvedama vienos, dviejų, trijų, keturių ar daugiau porcijų pavidale tam tikrais

intervalais dienos bėgyje. Šios porcijos gali būti įvedamos vienetinių dozių pavidale, turinčių, pavyzdžiui, nuo 0,01 iki 1000 mg, geriausia, nuo 0,01 iki 100 mg aktyvaus ingrediento vienam dozavimo vienetui.

Terapijoje naudojamos kompozicijos gali būti įvairiose formose, kurios apima, pavyzdžiui, kietas, pusiau kietas ir skystas dozavimo formas, tokias kaip tabletės, piliulės, milteliai, skysti tirpalai arba suspensijos, liposomos, tirpalai injekcijoms ir infuzijoms. Inhaliuojami preparatai, tokie kaip aerozoliai, taip pat įeina į šį tarpą. Geriausios kompozicijos yra tos, kurios skirtos peroraliniam, intranazaliniam, išoriniam ir parenteraliniam naudojimui, bet žinoma, geriausios formos priklausys nuo konkretaus terapinio panaudojimo. Kompozicijų, į kurių sudėtį įeina išradimo junginiai, sudarymo ir gavimo būdai gerai žinomi šioje srityje ir aprašyti, pavyzdžiui, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES ir THE MERCK INDEX 11 th Ed., (Merck & Co. 1989).

Kai yra įmanoma skirti šio išradimo aktyvų junginį vieną, geriausia tai padaryti farmacinės kompozicijos pavidalu. Į šio išradimo kompozicijų sudėtį įeina mažiausiai vieno čia aprašyto junginio terapiškai arba farmaciškai efektyvi dozė kartu su farmaciškai priimtiniu nešikliu. Tokiu būdu, į farmacinių kompozicijų sudėtį įeis šio išradimo junginių tokios koncentracijos, kurios užtikrins tinkamos dozės pateikimą. Pavyzdžiui, kai atitinkama dozė yra 0,05 mg per dieną, išradimo junginio koncentracija farmacinėje kompozicijoje turėtų būti 0,5 mg vienai dozei, kai per dieną suvartojama viena dozė. Inhaliuojamų arba aerozolinių kompozicijų atveju šio išradimo junginių koncentracijos kompozicijoje pagrindinai priklausys nuo dozės kiekio. Tipinės išradimo junginių koncentracijos inhaliuojamose ar aerozolinėse kompozicijose turėtų būti nuo 0,01 iki 30 mg/ml. Į kompozicijos sudėtį gali įeiti kiti klinikoje naudingi junginiai, tokie kaip β -adrenergikai (pavyzdžiui, albuterolis, terbutalinas, formoterolis ir prenalinas) ir kortikosteroidai (pavyzdžiui, beklometazomas, triamcinolonas, flurisolidas ir deksametazonas).

PAVYZDŽIAI

Pateikiami sekantys pavyzdžiai yra tik iliustracijos tikslais ir jokių būdu
5 negali būti interpretuojami kaip limituojantys šio išradimo apimtį.

Bendros medžiagos ir būdai

Čia aprašyti junginiai gali būti gaunami pagal gerai žinomas šioje srityje
metodikas, tokias kaip aprašytos March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY
10 (Wiley 1992); Larock, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS
(VCH 1989); ir Furniss, et al., VOGEL'S TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC
CHEMISTRY 5th ed. (Longman 1989), iš kurių kiekviena yra įtraukta į nuorodas.
Įvertinta, kad čia aprašytos sintezės gali turėti vieną arba daugiau apsauginių
grupių įvedimo arba jų nuėmimo stadijų. Atitinkamai, reikiamų apsauginių
15 grupių panaudojimas yra būtinas, numatytas čia panaudotuose būduose, nors
ryškiai neparodytas. Tokios apsauginių grupių įvedimo ir nuėmimo stadijos gali
būti įvykdytos standartiniais būdais, papildant aukščiau nurodytas metodikas
tokias, kurios aprašytos Green ir Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC
SYNTHESIS (Wiley 1991), kuri čia įtraukta į nuorodas.

20 Čia aprašytų junginių ir tarpinių junginių išskyrimas ir gryninimas gali būti
įvykdytas, jeigu norima, bet kokių tinkamų išskyrimo arba gryninimo būdų,
tokie kaip, pavyzdžiui, filtracija, ekstrakcija, kristalizacija, kolonėlių
chromatografija, plonasluoksnė chromatografija arba storasluoksnė
chromatografija, aukšto slėgio skysčių chromatografija (HPLC), arba šių būdų
25 kombinacija. Tinkamų atskyrimo ir išskyrimo būdų specifinės iliustracijos gali
būti nuorodose po pavyzdžių. Tačiau, aišku, gali būti naudojami ir kiti atskyrimo
arba išskyrimo būdai.

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai užrašyti General
Electric "QE Plus" spektrometru (300 MHz). Infraraudonieji (IR) spektrai užrašyti
30 Perkin-Elmer 1600 Fourier Transform IR (FTIR) spektrometru. Analitinė HPLC
vykdyta ultragreitu baltymų analizatoriumi Michrom BioResources, Inc., turinčiu
PLRP arba C₁₈ 1 mm X 150 mm kolonėlę. Preparatyvinė HPLC vykdyta Gilson

LC analizatoriumi, naudojant VYDAC 1 x 25 cm C₁₈ atvirkščių fazių (RP) kolonėlę arba Waters Prep LC2000 sistemą, naudojant VYDAC 5 x 25 cm C₁₈ RP kolonėlę. Masių spektrai (MS) gaunami Finnigan SSQ 710, turinčiu ESI šaltinį tiesiogine infuzija arba HPLC MS (Ultragreitas baltymų analizatorius, C₁₈ kolonėlė 2 mm X 150 mm).

Jeigu specialiai nenurodyta, visi reagentai ir prietaisai yra arba gauti pagal publikuotas metodikas arba perkami iš firmų, tokių kaip Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) ir ICN Chemical Co. (Irvine, CA). Metodikos, naudojamos sintezėje, aprašytos žemiau, atpažįstamos patyrusių šioje srityje darbuotojų kaip įprastos (žiūr., pvz., aukščiau, March, Larock, arba Furniss).

Sekantys neapribojantys pavyzdžiai iliustruoja pateikiamą išradimą. Patyrę šioje srityje darbuotojai pripažįsta, kad išradimo apimtyje galimi tam tikri variantai arba modifikacijos.

15 1 pavyzdys

trans-1,4-Cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoil-metilaminokarboksilatas) (1 junginys)

Šis pavyzdys aprašo gavimą išradimo junginio, kuriame Z yra guanidino grupė, X¹ yra X⁶-X⁷-X⁸-, kuriame n₆ yra 0, n₈ yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra metilenas, X⁴ yra -NHC(O)O- ir Y yra trans-1,4-cikloheksilendimetilenas.

trans-1,4-Cikloheksilendimetilen-bis-(etoksikarbonilmetilaminokarboksilatas)

Į trans-1,4-cikloheksandimetanolio (482 mg, 3,34 mmol) tirpalą DMF-e (5 ml) dedama vario (I) chlorido (99 mg, 1,0 mmol), o po to etilo izocianataacetato (800 µl, 7,13 mmol) ir susidariusi suspensija paliekama maišytis kambario temperatūroje virš 12 valandų. Į mišinį pridedama vandens (25 ml) ir dichlormetano (25 ml) ir vandeninė fazė ekstrahuojama papildomu kiekiu dichlormetano (25 ml). Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2 x 25 ml), o po to sočiu vandeniniu natrio chloridu ir džiovinami bevandeniu magnio sulfatu. Po to filtruojama ir koncentruojama vakuume, gaunant kietą

bespalvį trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-[(glicinetilesterio)-(N)-(α)-karboksilata] (1,19 g, 89 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (tr, 2H), 4,15 (kv, 4H), 3,75 (d, 4H), 3,70 (d, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,15 (tr, 6H), 1,00-0,80 (m, 4H).

5

trans-1,4-Cikloheksilendimetilen-bis-(etoksikarbonilmetilaminokarboksilatas)

Į trans-1,4-cikloheksilen-bis-(N-metoksikarbonilglicino) (1,19 g, 2,96 mmol) tirpalą tetrahidrofurano : metanolio 3:1 (25 ml) mišinyje dedama vandeninio natrio hidroksido (1,6 M, 6 ml, 9,7 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje virš 12 valandų. Po to tirpalas sukonzentruojamas, parūgštinamas iki pH 1, lašais pridedant konc. druskos rūgšties, ir gaunamos baltos nuosėdos. Nufiltravus ir išdžiovinus vakuume, gaunamas kietas bespalvis trans-1,4-cikloheksilen-bis-(N-metoksikarbonilglicinas).

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12,50 (s, 2H), 7,30 (tr, 2H), 3,75 (d, 4H), 3,60 (d, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 4H).

trans-1,4-Cikloheksilendimetilen-bis-(4-aminobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas)

trans-1,4-Cikloheksilen-bis-(N-metoksikarbonilglicinas) (306 mg, 0,88 mmol), hidroksibenztriazolo hidratas (260 mg, 1,92 mmol), ir 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimidro hidrochloridas (360 mg, 1,88 mmol) ištirpinami DMF-e (5 ml) 0 °C temperatūroje ir susidaręs tirpalas maišomas 1 valandą. Po to įdedama 4-aminobenzilamino (300 μl, 2,64 mmol), tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma papildomai 12 valandų. Po to vakuume nugarinamas DMF ir pridedama vandens (25 ml), nufiltruojamos netirpios nuosėdos ir po džiovinimo vakuume gaunama norimo anilino kaip gelsvai rudų nuosėdų.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,10 (tr, 2H), 7,20 (tr, 2H), 6,90 (d, 4H), 6,50 (d, 4H), 5,40 (platus s, 2H), 4,05 (d, 4H), 3,75 (d, 4H), 3,55 (d, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 4H).

30

trans-1,4-Cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoil-
metilaminokarboksilatas) (1 junginys)

trans-1,4-Cikloheksilendimetilen-bis-(4-aminobenzilkarbamoilmetilami-
5 nokarboksilatas) (87 mg, 0,16 mmol) ir cianamidas (0,5 g, 11,9 mmol) gryni
šildomi 60 °C temperatūroje duoda bespalvį tirpalą, po to pridedama vandenilio
chlorido (4M dioksane, 160 µl, 0,64 mmol). Susidaręs geltonas tirpalas
papildomai maišomas 1,5 val. 60 °C temperatūroje, o po to atšaldomas iki
kambario temperatūros. Pridėjus etilo eterio (25 ml), gaunama netirpi geltonos
10 spalvos alyva, kuri pakartotinai plaunama papildomu kiekiu etilo eterio (3 x 25
ml) tam, kad pašalintų iškritusį cianamidą, o po to džiovinama vakuume.
Geltonoji alyva sudedama į vandenį (5 ml) ir gryninama preparatyvine atvirkščių
fazių HPLC, duoda bespalvį kietą trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-
guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilato) (1 junginio) bis-
15 trifluoracetatą.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,80 (s, 2H), 8,40 (tr, 2H), 7,20 (tr, 2H),
7,40 (s, 8H), 7,30 (d, 4H), 7,10 (d, 4H), 4,25 (d, 4H), 3,75 (d, 4H), 3,60 (d, 4H),
1,80-1,60 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,00-0,85 (m, 4H).

Elektrostatinio išpurškimo (EI) LRMS: C₃₀H₄₂N₁₀O₆. Išskaičiuota: MH⁺:
20 639,7; MH₂^{+2/2}: 320,4. Rasta: MH⁺: 639,1; MH₂^{+2/2}: 319,8.

Gaminant struktūrinius analogus pagal metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje ir
keičiant skirtingas pradines medžiagas, pagaminti šie išradimo junginiai:

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[3-(1-amidinopiperid-4-il)propionil]-1-pipera-
25 zinkarboksilatas} (5 junginys); EI LRMS: C₃₆H₆₄N₈O₆. Išskaičiuota: MH⁺: 731;
Rasta: MH⁺: 730,7;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[3-(4-amidinofenil)propionil]-1-piperazin-
karboksilatas} (6 junginys); EI LRMS: C₃₈H₅₂N₈O₆. Išskaičiuota: MH⁺: 716,9.
Rasta: MH⁺: 717,9; ir

30 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{[4-(1-amidinopiperid-4-ilacetil)-1-piperazinkar-
boksilatas]} (7 junginys); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,2 (m, 8H), 4,6 (s,

2H), 3,8 (d, 8H), 3,4 (m, 16 H), 2,9 (t, 4H), 2,3 (s, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (m, 10H), 1,1 (m, 4H).

2 pavyzdys

5 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-[N-(4-guanidinobenzilkarbamoil)metilaminokarboksilatas] (2 junginys)

Šis pavyzdys aprašo gavimą išradimo junginio gavimą, kuriame Z yra guanidinas, X¹ yra X⁶-X⁷-X⁸, kuriame n₆ yra 0, n₈ yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra metilenas, X⁴ yra -NHC(O)O- ir Y yra cis-1,5-
10 ciklooktilenas.

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(etoksikarbonilmetilaminokarboksilatas)

Į cis-1,5-ciklooktandiolio (514 mg, 3,56 mmol) tirpalą DMF-e (5 ml) pridėta vario (I) chlorido (110 mg, 1,1 mmol), o po to etilo izocianataacetato (850
15 μl, 7,6 mmol) ir susidaręs tirpalas paliekamas maišytis kambario temperatūroje virš 12 valandų. Į tirpalą pridedama vandens (25 ml) ir dichlormetano (25 ml), vandeninė fazė ekstrahuojama papildomu kiekiu dichlormetano (25 ml). Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (2 x 25 ml), o po to sočiu vandeniniu natrio chloridu ir džiovinami bev. magnio sulfatu. Po to filtruojama,
20 koncentruojama ir džiovinama vakuume ir gaunamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-(etoksikarbonilmetilaminokarboksilatas) bespalvės alyvos pavidalu.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (tr, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (kv, 4H), 3,65 (d, 4H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,15 (tr, 6H).

25 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(N-metoksikarbonilglicinas)

Į cis-1,5-ciklooktilen-bis-(etoksikarbonilmetilaminokarboksilato) (1,26 g, 3,1 mmol) tirpalą tetrahidrofurane:metanolyje 3:1 (25 ml) įpilama vandeninio natrio hidroksido (1,6 M, 6 ml, 9,4 mmol) ir mišinys paliekamas maišytis kambario temperatūroje virš 12 valandų. Po to tirpalas sukcentruojamas ir
30 parūgštinamas, lašais pridedant konc. druskos rūgšties iki pH 1, ir vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilo acetatu (3 x 25 ml), duoda nevalytą dirūgštį. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, po to

filtruojami ir sukonzentruojami vakuume, duoda cis-1,5-ciklooktilen-bis-(N-metoksi-karbonilgliciną) bespalvės alyvos pavidalu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7,25 (tr, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,60 (d, 4H), 1,80-1,40 (m, 12H).

5

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilamino-karboksilatas) (2 junginys)

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(N-metoksikarbonilglicinas) (64 mg, 0,19 mmol) dimetilformamide (3 ml) atšaldomas iki 0 °C ir pridedama hidroksibenztriazolo (61 mg, 0,45 mmol), o po to 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etoksikarbodiimido hidrochlorido (76 mg, 0,40 mmol). Susidaręs tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje virš 1 valandos ir po to per vamzdelį supilama iki 0 °C atšaldyta suspensija, turinti 4-guanidinofenilmetilamino-bis-trifluoracetato (290 mg, 0,74 mmol), ir trietilamino (500 μl , 3,6 mmol) dimetilformamide (2 ml). Po to mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros per 12 valandų, o po to jis koncentruojamas vakuume. Liekana užpilama vandeniu (10 ml) ir gauto tirpalo pH sureguliuojamas iki 11-12, lašais pridedant sotaus natrio karbonato tirpalo. Netirpus produktas surenkamas dekantuojant vandeninį tirpalą ir drėgna medžiaga gražinama į vandeninį tirpalą, parūgštintą iki pH 1-2 konc.druskos rūgštimi. Po to medžiaga gryninama preparatyvine atvirkčių fazių HPLC ir gaunamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilamino-karboksilato) (2 junginys) bis-trifluoracetatas bespalvės kietos medžiagos pavidalu.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9,80 (s, 2H), 8,40 (tr, 2H), 7,40 (s, 8H), 7,25 (d, 4H), 7,20 (tr, 2H), 7,10 (d, 4H), 4,60 (m, 2H), 4,25 (d, 4H), 3,60 (d, 4H), 1,80-1,40 (m, 12H).

EL LRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_{10}\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 639,7; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 320,4. Rasta: MH^+ : 639,1; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 319,8.

30

4-Guanidinobenzilamino bis-trifluoracetatas

4-Aminobenzilaminas (11,0 g, 90 mmol) dichlormetane (30ml) atšaldomas iki 0 °C ir į tirpalą pridedama di-tret-butilo dikarbonato (18,65 g, 85 mmol), o po to tirpalui lėtai per virš 12 valandų leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po to filtruojama, plaunama tirpiklių mišiniu iš dichlormetano ir sotaus amonio chlorido, o po to sočiu natrio chloridu, džiovinama bev. magnio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama, gaunant 4-amino-N-tret-butoksikarbonilbenzilaminą, kaip geltoną aliejų. Anilino metanolio tirpalas parūgštinamas vandenilio chloridu dioksane (1 ekvivalentas) ir hidrochlorido druska kristalizuojama pridedant etilo eterio į rūgštinį tirpalą. Nufiltravus ir išdžiovinus vakuume, gaunama hidrochlorido druska geltonos kietos kristalinė medžiagos pavidalu, kuri buvo guanilinama be gryninimo.

Gryni 4-amino-N-tret-butoksikarbonilbenzilamino hidrochloridas (25,77 g, 99,6 mmol) ir cianamidas (55 g, 1,3 mmol) šildomi 65 °C temperatūroje virš 1,5 valandos. Po to mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedama eterio (250 ml). Netirpi geltona alyva pakartotinai plaunama papildomu etilo eterio kiekiu cianamido pėdsakų pašalinimui ir po džiovinimo vakuume duoda 4-guanidino-N-tret-butoksikarbonilbenzilamino hidrochloridą kaip amorfinę geltoną medžiagą, kuri toliau naudojama be gryninimo.

4-Guanidino-N-tret-butoksikarbonilbenzilamino hidrochloridas (14,4 g, 48 mmol) paveikiamas trifluoracto rūgštimi (35 ml) ir susidaręs geltonas tirpalas maišomas virš 30 minučių. Sukoncentravus ir išdžiovinus vakuume, gaunamas 4-guanidinobenzilamino bis-trifluoracetatas kaip geltona alyva.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10,25 (s, 1H), 8,40 (platus s, 3H), 7,65 (platus s, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,00 (d, 2H).

25

3 pavyzdys

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazin-karboksilatas (3 junginys)

Šis pavyzdys aprašo gavimą išradimo junginio, kuriame Z yra guanidinas, X¹ yra X⁶-X⁷-X⁸, kuriame n₆ yra 0, n₈ yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra

30

-NHC(O)-, X^3 yra 1,4-piperazinilenas, X^4 yra -NHC(O)O- ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas.

A būdas

cis-1,5-Ciklooktandiolio bis-chlorformiatas

5 cis-1,5-Ciklooktandiolis (3,05 g, 21,2 mmol) sudedamas į fosgeno tirpalą toluene (1,9 M, 28,0 ml, 53 mmol) ir mišinys atšaldomas iki 0 °C azoto atmosferoje. Palaipsniui švirkštu įdedamas piridinas (3,4 ml, 43 mmol) ir susidariusi suspensija paliekama sušilti iki kambario temperatūros per daugiau negu 12 valandų. Į reakcijos mišinį įpilama dichlormetano (50 ml) ir vandens (50
10 ml) ir organinis sluoksnis plaunamas 0,1 N vand. druskos rūgštimi (2 x 25 ml). Po to dichlormetano tirpalas džiovinamas bev. magnio sulfatu, nufiltruojamas ir vakuume sukonzentruojamas, duoda nevalytą chlorformiatą (3,7 g, 65 % išeiga) kietų geltonų kristalų pavidale. Toliau, valant per silikagelį staigia chromatografija, naudojant etilo eterį : heksaną 1:10, gaunamas grynas
15 chlorformiatas kietų bespalvių kristalų pavidale.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 5,00-4,85 (m, 2H), 2,20-1,60 (m, 12H)

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-[4-(tret-butoksikarbonil)-1-piperazin-karboksilatas]

20 cis-1,5-Ciklooktandiolio bis-chlorformiatas (3.69 g, 13,7 mmol) ir diizopropiletilaminas (7,2 ml, 41 mmol) patalpinami į DMF (25 ml), o po to pridedama tret-butyl-1-piperazinkarboksilato (5,1 g, 27,4 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų. Koncentravimas vakuume iki pusiau kietų nuosėdų ir pridėjimas dichlormetano (50 ml) ir vandens (50 ml), o
25 po to organinio sluoksnio plovimas 0,1 N vand. druskos rūgštimi (2 x 25 ml), duoda norimo karbamato nevalytą tirpalą. Po to, dichlormetano tirpalas džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas vakuume, duoda amorfinį cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(tret-butoksikarbonil)-1-piperazinkarboksi-
lata], kuris toliau naudojamas nevalytas.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4,80 (m, 2H), 3,40 (platus s, 16H), 2,00-1,40 (m, 12H), 1,40 (s, 18H).

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(1-piperazinkarboksilato) dihidrochloridas

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(tret-butoksikarbonil)-1-piperazinkarboksilatą, gautą aukščiau aprašytu būdu, veikia trifluoracto rūgštimi (15 ml) kambario temperatūroje 15 minučių, o po to koncentruoja vakuume. Gauta alyva patalpinama į vandenį (30 ml) ir pašarminama kieto kalio karbonato pertekliumi. Po to diaminas ekstrahuojamas dichlormetanu (2 x 25 ml), o sujungti organiniai sluoksniai džiovinami bev. magnio sulfatu. Filtruojama, koncentruojama ir gaunamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-(1-piperazinkarboksilatas) bespalvės alyvos pavidalu. Po to diaminas sudedamas į metanolį (15 ml) ir veikiamas vandenilio chlorido dioksane tirpalu (4,0 M, 5,3 ml) ir po to papildomai pilama etilo eterio (250 ml). Nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos etilo eteriu, o po to džiovinamos vakuume, duoda kietą bespalvį cis-1,5-ciklooktilen-bis-(1-piperazinkarboksilato) dihidrochloridą.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,50 (platus s, 4H), 4,65 (m, 2H), 3,60 (s, 8H), 3,05 (s, 8H), 1,90-1,40 (m, 12H).

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(p-tret-butoksikarbonilaminobenzil)-karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas}

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(1-piperazinkarboksilato) dihidrochloridas (1,94 g, 4,5 mmol) sudedamas į dichlormetaną (75 ml), o po to pridedama diizopropiletilamino (2,0 ml, 11,5 mmol). Dalimis sudedamas 4-aminofenilmetilo izocianato tret-butilkarbamatas (2,26 g, 9,1 mmol) ir mišinys maišomas 2 valandas kambario temperatūroje. Dichlormetano tirpalas praplaunamas 0,5 N vand. druskos rūgštimi (2 x 50 ml), o po to džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir filtruojamas. Koncentruojama vakuume, o po to valoma staigia chromatografija per silikagelį, eluentu naudojant etilo acetatą:etanolį 10:1 ir gaunamas grynas cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[(p-tret-butoksikar-bonilaminobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas } (3,5 g, 90 % išeiga) bespalvės putos pavidalu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,25 (dd AB, 8H), 6,70 (s, 2H), 5,00 (tr, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,30 (d, 4H), 3,45-3,00 (m, 16H), 2,00-1,40 (m, 12H), 1,50 (s, 18H).

5 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(p-aminobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas}

 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(p-tret-butoksikarbonilaminobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (3,5 g, 4,0 mmol) veikiamas vandenilio chloridu dioksane (4,0 M, 20 ml) 30 minučių kambario temperatūroje, o po to praskiedžiama etilo eteriu (100 ml). Tirpiklis rūpestingai nudekantuojamas nuo
10 hidroklorido druskos nuosėdų ir džiovinamas vakuume, duoda cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[(p-aminobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilato} dihidrokloridą kaip higroskopinę gelsvai rudą kietą medžiagą, kuri toliau vartojama be gryninimo.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 10,25 (platus s, 6H), 7,30 (dd AB, 8H), 7,15 (tr, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (d, 4H), 3,30 (s, 16H), 1,80-1,40 (m, 12H).

 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(4-guanidinobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (3 junginys)

20 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(p-aminobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilato} dihidrokloridas, gautas pagal aukščiau naudotą metodiką, grynas šildomas su cianamido (8,0 g, 190 mmol) pertekliumi 60-65 °C temperatūroje 1,5 valandos. Susidaręs geltonas tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedama etilo eterio (250 ml). Netirpios nuosėdos
25 praplaunamos papildomu kiekiu etilo eterio (3 x 100 ml) ir nevalyta hidroklorido druska džiovinama vakuume. Po to amorfinė medžiaga sudedama į vandenį (40 ml) ir suspensija filtruojama per Millipore'o filtrą, naudojant GV popierių (0,22 μm). Susidaręs vandeninis filtratas gryninamas preparatyvine atvirkščių fazių chromatografija HPLC, o po to liofilizuojama ir
30 gaunamas nebaltas cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[(4-guanidinobenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilato} dihidrokloridas (3 junginys).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9,70 (s, 2H), 7,40 (s, 8H), 7,20 (dd, AB, 8H), 7,15 (tr, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,20 (d, 4H), 3,30 (s, 16H), 1,80-1,40 (m, 12H).

EI LRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_{12}\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 749,9; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 375,5. Rasta: MH^+ : 749,9; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 375,3.

5

4-(tret-Butoksikarbonilamino)benzilamino hidrochloridas

4-Aminobenzilaminas (5,56 g, 45,6 mmol) sudedamas į vandenį (45 ml) ir į tirpalą prideama citrinos rūgštis (9,63 g, 50 mmol). Di-tret-butildikarbonatas (9,94 g, 45,5 mmol) dioksane (20 ml) sulašinamas į ankstesnį
 10 tirpalą ir mišinys maišomas kambario temperatūroje virš 48 valandų. Po to geltona suspensija perfiltruojama ir vandeninė fazė pašarminama kieto kalio karbonato pertekliumi. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilo acetatu (3 x 35 ml), o po to sujungti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vand. natrio chloridu ir džiovinami bevandeniu natrio sulfatu, duoda nevalytą benzilaminą. Po
 15 filtravimo ir koncentravimo vakuume, gaunama balta kieta medžiaga, kuri sudedama į metanolį (30 ml) ir parūgštinama vandenilio chloridu dioksane (4 M, 8,4 ml, 33,6 mmol). Įpilama etilo eterio (100 ml), susidariusi suspensija po to filtruojama ir džiovinama vakuume, duoda 4-(tret-butoksikarbonilamino)benzilamino hidrochloridą (7,2 g, 61 % išeiga) bespalvės kietos
 20 medžiagos pavidalu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9,43 (s, 1H), 8,20 (platus s, 3H), 7,40 (dd AB, 4H), 3,92 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

(tret-Butoksikarbonilamino)benzilo izocianatas

25 4-(tret-Butoksikarbonilamino)benzilamino hidrochloridas (3,39 g, 13,1 mmol) patalpinamas į dichlormetaną (120 ml) 0 °C temperatūroje, o po to pridedama piridino (4,3 ml, 53 mmol) ir trifosgeno (1,3 g, 4,4 mmol). Mišinys paliekamas lėtai sušilti iki kambario temperatūros virš 12 valandų, o po to pridedama vand. druskos rūgštis (0,5 N, 100 ml). Organinis sluoksnis
 30 džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas,

duoda (tret-butoksikarbonilamino)benzilo izocianatą (2,7 g, 84 % išeiga) rudos kietos medžiagos pavidale.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,29 (dd AB, 4H), 6,55 (platus s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

5

B būdas

tret-Butil-1-piperazinkarboksilat-4-karbonilchloridas

tret-Butil-1-piperazinkarboksilatas (321 mg, 1,72 mmol) sudedamas į dichlormetaną (3,0 ml), o po to sudedamas piridinas (210 μl , 2,6 mmol) ir
10 susidaręs tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Į reakcijos mišinį palaipsniui sudedamas trifosgenas (255 mg, 0,86 mmol) ir mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 30 minučių. Į mišinį pridedama vand. druskos rūgštis (0,1 N, 5,0 ml) ir dichlormetano (5 ml), ir organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu. Nufiltravus ir sukonzentravus, gaunamas geltonas kristalinis
15 tret-butil-1-piperazinkarboksilat-4-karbonilchloridas (416 mg, 97 % išeiga).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

1-[(4-Guanidinobenzil)karbamoil]piperazino bis-trifluoracetatas

20 4-Guanidinobenzilamino bis-trifluoracetatas (380 mg, 0,97 mmol) patalpinama į DMF (2,0 ml), o po to pridedama diizopropiletilamino (700 μl , 4,0 mmol). Palaipsniui sudedamas tret-butil-1-piperazinkarboksilat-4-karbamoilchloridas (241 mg, 0,97 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Susidaręs tirpalas sukonzentruojamas vakuume ir
25 sudedamas į vandenį (5 ml). Susidariusi suspensija nufiltruojama, po to vandeninis tirpalas pašarminamas pertekliumi kieto natrio karbonato, duoda geltoną netirpų aliejų, kuris atskiriamas nuo vandeninės fazės dekantuojant. Džiovinama vakuume, po to paveikiama trifluoracto rūgštimi (5 ml) 15 minučių, sukonzentravus duoda nevalytą oranžinę fenilguanidino bis-trifluoracetato
30 alyvą. Po to druska patalpinama į vandenį (5 ml) ir medžiaga gryninama

preparatyvine atvirkščių fazių HPLC ir liofilizuojama, duoda geltoną amorfinį 1-[(4-guanidinobenzil)karbamoil]-piperazino bis-trifluoracetatą.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 10,15 (s, 1H), 9,10 (platus s, 2H), 7,65 (s, 4H), 7,40 (tr, 1H), 7,25 (dd AB, 4H), 4,25 (d, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,10 (s, 4H).

5 EI LMRS: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Išskaičiuota: MH^+ : 277,4; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 139,2. Rasta: MH^+ : 277,4; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 139,3.

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(4-guanidinbenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (3 junginys)

10 1-[(4-guanidinobenzil)karbamoil]-piperazino bis-trifluoracetatas (138 mg, 0,27 mmol) sudedamas į DMF (1,5 ml), po to pridedama diizopropiletilamino (71,5 μl , 0,4 mmol) ir cis-1,5-ciklooktandiolio bis-chlorformiato (36,0 mg, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje virš 12 valandų, o po to sukonzentruojamas vakuume. Amorfinės nuosėdos sudedamos į
15 vandenį (5 ml) ir medžiaga gryninama preparatyvine atvirkščių fazių HPLC, po to liofilizuojama ir gaunamas nebaltas kietas cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[(4-guanidinbenzil)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (3 junginys).

20 C būdas

N-tret-butil-N'-4-aminobenzilkarbamido hidrochloridas

4-Aminobenzilaminas (50,34 g, 0,412 mol) dichlormetane (200 ml) sudedami į apvaliadugnę litrinę trigurklę kolbą, sujungtą su mechaniniu maišikliu ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Per 30 minučių į tirpalą sulašinamas di-
25 tret-butildikarbonatas (89,9 g, 0,412 mol) dichlormetane (200 ml) ir susidariusi suspensija maišoma papildomai 2 valandas 0 °C temperatūroje iki kol gausis beveik homogeniškas tirpalas. Dichlormetano tirpalas palaipsniui plaunamas vand. natrio hidroksidu (1,0 M, 500 ml), o po to vandeniu (500 ml) ir organinė fazė džiovinama bevandeniu magnio sulfatu. Filtruojama, koncentruojama
30 vakuume ir gaunamas 4-amino-N-tret-butilkarbamoilbenzilaminas geltono aliejaus pavidalu. Po to anilinas dedamas į etilo eterio : metanolio mišinį (2:1,

225 ml) ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Parūgštinama vandenilio chloridu dioksane (4,0 M, 115 ml, 0,412 mol), po to pridedama etilo eterio (200 ml) ir gaunama smulkių gelsvų nuosėdų. Nufiltruojama, praplaunama papildomai etilo eteriu (500 ml), džiovinama vakuume ir gaunamas N-tret-butil-N'-aminobenzilkarbamido hidrochloridas (100,23 g, 94 % išeiga) kaip gelsva kieta medžiaga, kuri toliau vartojama be gryninimo.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10,40-10,20 (platus s, 3H), 7,40 (tr, 1H), 7,30 (s, 4H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

10 N-tret-butil-N-4-guanidinobenzilkarbamidas

Cianamidas (100 g, 2,4 mol) sudedamas į 500 ml apvaliadugnę kolbą ir šildomas 60-65 °C temperatūroje iki medžiaga visiškai išsilydo. N-tret-butil-N'-4-aminobenzilkarbamido hidrochloridas (25,3 g, 97, 8 mmol) tiesiai sudedamas į skystą cianamidą ir susidaręs geltonas tirpalas papildomai maišomas 60-65 °C temperatūroje 2 valandas. Į tirpalą dalimis supilamas vanduo (100 ml), o po to atšaldoma iki kambario temperatūros. Vandeninis tirpalas plaunamas etilo eteriu (1 l), o organinė fazė - vandeniu (2x, 100 ml). Sujungti vandeniniai sluoksniai vėl plaunami etilo eteriu (500 ml) ir vandeninis tirpalas šaldomas ledinio vandens vonioje, po to šarminamas vand. natrio hidroksidu (10 M, 100 ml). Susidariusi netirpi alyva lėtai išsikristalizavusi, nufiltruojama. Medžiaga po to plaunama vandeniu ir džiovinama vakuume, duoda bespalvį kristalinį N-tret-butil-N-4-guanidinobenzilkarbamidą (18,3 g, 70,8 % išeiga).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,70 (s, 1H), 7,42 (tr, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

25

tret-Butil-4-chlorkarbonil-1-piperazinkarboksilatas

Trifosgenas (25 g, 84,2 mmol) sumaišomas su dichlormetanu (200 ml) ir susidaręs tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Į šį tirpalą sulašinamas tret-butil-1-piperazinkarboksilato (40 g, 214,8 mmol) ir piridino (35 ml, 432, 7 mmol) tirpalas dichlormetane (100 ml) ir reakcijos mišinys paliekamas 30 minučių sušilti iki kambario temperatūros. Tada mišinys paveikiamas vand. druskos

rūgštinti (0,1 N, 200 ml) ir vandeninė fazė plaunama dichlormetanu (50 ml), po to sujungti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu. Nufiltravus ir sukonzentravus vakuume, gaunamas geltonas kietas tret-butil-4-chlorkarbonil-1-piperazinkarboksilatas (45,6 g, 85 % išeiga), kuris toliau gali būti
5 vartojamas nevalytas. Medžiaga gali būti gryninama kristalinant iš etilo eterio/heksano.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

10 tret-Butil-4-guanidinobenzilkarbamoil-1-piperazinkarboksilato
trifluoracetatas

N-tret-butil-N-4-guanidinobenzilkarbamidas (41,77 g, 0,158 mol) veikiamas trifluoracto rūgštimi (100 ml) kambario temperatūroje 30 minučių. Susidaręs beveik bespalvis skystis sukonzentruojamas vakuume 45 °C
15 temperatūroje ir po to ištrinamas su etilo eteriu (3 x 400 ml) ir džiovinamas vakuume iki bespalvės putos. Į nuosėdas pridedama metanolio, po to diizopropiletilamino (55 ml, 0,32 mol, kiekis pagal TFA perteklių) ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Į reakcijos mišinį pridedama tret-butil-1-piperazinkarboksilat-4-karbamoilchlorido (39,3 g, 0,158 mol) dichlormetane
20 (120 ml), po to diizopropiletilamino (30 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir dar maišoma 12 valandų. Vakuume sukonzentruojama iki oranžinės alyvos, po to pridedama vandens (200 ml) ir gaunamos smulkios nuosėdos, kurios surenkamos filtruojant. Nevalyta guanidino TFA druska perkristalinama iš acetonitrilo/eterio, duoda kietą gelsvą
25 tret-butil-4-guanidinobenzilkarbamoil-1-piperazinkarboksilato trifluoracetatą (62,0 g, 80 % išeiga).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 10,15 (s, 1H), 9,10 (platus s, 2H), 7,65 (s, 4H), 7,40 (tr, 1H), 7,25 (dd AB, 4H), 4,25 (d, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,10 (s, 4H).

30 EI LRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Išskaičiuota: MH^+ : 277,4; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 139,2. Rasta: MH^+ : 277,4; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 139,3.

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilaminokarbonil)-1-piperazinkarboksilatas (3 junginys)

tret-Butil-4-guanidinobenzilkarbamoil-1-piperazinkarboksilato

- 5 trifluoracetatas (50 g, 0,102 mmol) 15 minučių veikiamas trifluoracto rūgštimi (50 ml) kambario temperatūroje, duoda homogeninį tirpalą. Didžioji dalis TFA nudistiliujama vakuume ir gaunamos vandenyje tirpios amorfinės nuosėdos. Jos sudedamos į vandenį (100 ml) ir pH sureguliuojamas iki 7,0-7,5, atsargiai pridedant 10 M vand. natrio hidroksido. Į vandeninį tirpalą pridedama cis-1,5-
- 10 ciklooktilen-bis-chlorformiato (13,5 g, 0,05 mol) tetrahidrofurane (75 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Šio mišinio pH tikrinamas naudojant standartinį laboratorinį pH-metrą ir pastoviai palaikant pH 7,0-8,0 pridedant, jeigu reikia, 10 M vand. natrio hidroksido. Po pH stabilizavimo (apie 1 val.) reakcijos pabaiga nustatoma analitine atvirkščių fazių HPLC. Po to į
- 15 beveik homogeninį tirpalą pridedama etilo eterio (50 ml), dviejų fazių mišinys pašarminamas 10 M vand. natrio hidroksido pertekliumi, išsiskiriant baltai arilguanidino laisvos bazės suspensijai. Ši suspensija koncentruojama rotoriniame garintuve pašalinant THF perteklių, o smulkios nuosėdos surenkamos ant filtro. Pastos pavidalo medžiaga kartą perplaunama vandeniu
- 20 ir džiovinama vakuume, yra baltas kietas cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilaminokarbonil)-1-piperazinkarboksilatas] (31 g, 81 % išeiga; grynumas >97 % , nustatytas HPLC metodu). Laisva bazė ištirpinama vand. druskos rūgštyje ir filtruojama pašalinti netirpių liekanų pėdsakus, po to liofilzuojama, duoda cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilami-
- 25 nokarbonil)-1-piperazinkarboksilato] hidrochloridą.

$^1\text{H-NMR}$ (hidrochlorido druskos) (300 MHz, DMSO- d_6): 9,70 (s, 2H), 7,40 (s, 8H), 7,20 (dd AB, 8H), 7,15 (tr, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,20 (d, 4H), 3,30 (s, 16H), 1,80-1,40 (m, 12H).

EI LRMS (hidrochlorido druskos): $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_{12}\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 749,9; $\text{MH}_2^{+2/2}$: 375,5. Rasta: MH^+ : 749,9; $\text{MH}_2^{+2/2}$: 375, 3.

30

Gaminant struktūrinius analogus pagal metodiką, aprašytą 3 pavyzdyje, A būde, keičiant skirtingas pradines medžiagas, gauti šie išradimo junginiai:

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[2-(1-aminopiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (8 junginys); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7,4 (s, 8H),
 5 6,6 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 3,8 (d, 4H), 3,6 (s, 8H), 3,3 (s, 14H), 3,0 (m, 20H), 1,0 (m, 4H);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-trans-4-aminometilcikloheksilkarbonil]-1-piperazinkarboksilatas] (9 junginys); EI LRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 647,9. Rasta: MH^+ : 648,1;

10 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinoftenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas] (10 junginys); EI LRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 718,9. Rasta: MH^+ : 717,3;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[3-(4-guanidinoftenil)propionil]-1-piperazin-karboksilatas} (11 junginys); EI LRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_{10}\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 746,9.
 15 Rasta: MH^+ : 745,5;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil]-1-(perhidro-7H-1,4-diazepino)karboksilatas] (12 junginys); EI LRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 734; $\text{MH}_2^{+2/2}$: 367,5. Rasta: MH^+ : ; $\text{MH}_2^{+2/2}$: 367,7;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-aminometilbenzilkarbamoil)-1-piperazin-karboksilatas] (13 junginys); EI LRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 693,9.
 20 Rasta: MH^+ : 693,5;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)benzilkarbamoil]-1-piperazin-karboksilatas} (14 junginys); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7,34, 7,15 (d, 8H), 4,64 (platus t, 4H), 4,15 (m, 2H), 3,92 (d, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,25 (appd, 16H),
 25 1,73-1,47 (m, 12H); EI LRMS; $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 721. Rasta: MH^+ : 721;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-aminometilbiciklo[2.2.2.]okt-1-ilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (15 junginys); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 4,18 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,21 (d, 16H), 2,8 (d, 4H), 1,75-1,39 (m, 36H);

30 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)fenilacetil]-1-piperazin-karboksilatas} (16 junginys); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7,13 6,93 (d, 8H), 5,8 (d, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,56 3,39 (d, 16H), 4,0 (m, 2H), 2,69 (t, 4H), 2,69 (t,

4H), 1,82-1,50 (m, 12H); EI LRMS: $C_{38}H_{54}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ :691. Rasta: MH^+ : 691;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)benzoil]-1-piperazin-karboksilatas} (17 junginys); EI LRMS: $C_{36}H_{50}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 662,8.

5 Rasta: MH^+ : 664;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminopropil-2-il)benzoil]-1-piperazin-karboksilatas} (18 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,33 (s, 8H), 4,6 (m, 2H), 3,35-3,06 (m, 18H), 2,97 (m, 4H), 1,73-1,5 (m, 12H), 1,22 (d, 6H), 1,82-1,50 (m, 12H); EI LRMS: $C_{36}H_{54}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ :691. Rasta: MH^+ : 692;

10 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)piperid-1-il]-1-piperazin-karboksilatas} (19 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,62 (d, 8H), 3,42, 3,19 (s, 16H), 2,97 (t, 4H), 2,82 (t, 4H), 1,77-1,55 (m, 24H), 1,13 (m, 4H); EI LRMS: $C_{34}H_{60}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ :676,9. Rasta: MH^+ : 677;

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[trans-4-(2-aminoetil)cikloheksilacetil]-1-piperazinkarboksilatas} (20 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,52 (m, 16H), 2,97 (t, 4H), 2,39 (d, 4H), 1,81-1,5 (m, 34H), 1,32 (m, 6H), 0,99 (m, 2H); EI LRMS: $C_{38}H_{64}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 703 .Rasta: MH^+ : 703;

20 trans-1,4-cikloheksilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksialdehidas] (21 junginys); EI LRMS: $C_{32}H_{44}N_{12}O_4$. Išskaičiuota: MH^+ : 688,8 .Rasta: MH^+ : 689; ir

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)cikloheksilkarbonil]-1-piperazinkarboksilatas} (22 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,56,3,49 (d, 16H), 2,96 (t, 4H), 1,77 (m, 20H), 1,51 (m, 6H), 1,33 (m, 6H), 1,01 (m, 4H); EI LRMS: $C_{36}H_{62}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 674,9 .Rasta: MH^+ : 675.

25 Gaminant struktūrinius analogus pagal metodiką, aprašytą 3 pavyzdyje B būde ir keičiant pradines medžiagas, gauti šie išradimo junginiai:

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-{4-[4-(aminometil)piperid-1-ilkarbonilaminometil]-1-piperidinkarboksilatas} (23 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,0 (s, 4H), 6,5(s, 2H), 4,5 (m, 8H), 3,9 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 2,6 (m, 16H), 1,6 (m, 16H), 1,0 (m, 10H);

30

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas] (24 junginys); EI LMRS: $C_{34}H_{48}N_8O_6$ Išskaičiuota: MH^+ : 688,8. Rasta: MH^+ : 689,6;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(aminometil)piperid-1-ilkarbonilamino]butilaminokarboksilatas} (25 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,1 (s, 6H), 7,0 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,2 (m, 12H), 3,9 (d, 4H), 2,9 (m, 8H), 2,6 (m, 8H), 1,6 (m, 20H), 1,3 (s, 6H), 1,0 (m, 4H); EI LMRS: $C_{31}H_{64}N_8O_6$ Išskaičiuota: MH^+ : 652,9. Rasta: MH^+ : 653,7;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(aminometil)piperid-1-ilkarbonilamino]metil]-1-piperidinkarboksilatas} (26 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,1 (s, 6H), 6,5 (s, 2H), 4,6 (s, 4H), 4,0 (m, 24H), 2,9 (d, 4H), 2,6 (m, 12H), 1,6 (m, 20H), 0,9 (m, 14H); EI LRMS: $C_{34}H_{64}N_8O_6$ Išskaičiuota: MH^+ : 705. Rasta: MH^+ : 706,6;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(1-amidinopiperid-4-ilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (27 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,2 (s, 8H), 6,6 (m, 2H), 4,6 (m, 4H), 3,8 (d, 6H), 3,4 (m, 31H), 2,9 (m, 8H), 1,7 (m, 16H), 1,1 (m, 4H);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-ilmetilkarbamoil]-piperazinkarboksilatas] (28 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9,4 (s, 4H), 7,8 (d, 4H), 7,6 (d, 4H), 7,4 (m, 2H), 4,8 (m, 2H), 4,4 (m, 4H), 3,4 (m, 40H), 1,8 (m, 10H);

trans-2,6-(4,8-dioksabiciklo[3.3.0.]oktilen)-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (29 junginys); EI LRMS: $C_{34}H_{46}N_{12}O_8$ Išskaičiuota: MH^+ : 751,8; $MH_2^{+2}/2$: 376,4. Rasta: MH^+ : 751,2; $MH_2^{+2}/2$: 376,4;

trans-2,3-biciklo[2.2.2]okt-5-enilendimetilen-bis[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (30 junginys); EI LRMS: $C_{38}H_{52}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 773,9; $MH_2^{+2}/2$: 387,5. Rasta: MH^+ : 773,2; $MH_2^{+2}/2$: 387,2;

cis-1,5-tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilendimetilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (31 junginys); EI LRMS: $C_{40}H_{58}N_{12}O_4$ Išskaičiuota: MH^+ : 768; $MH_2^{+2}/2$: 384,5. Rasta: MH^+ : 769,4; $MH_2^{+2}/2$: 385,4; ir

cis-1,5-ciklooktilen-bis[4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperidin-karboksilatas] (44 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9,43 (s, 2H), 9,16

(s, 2H), 8,77 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,61 (platus s, 1H), 3,91 (platus d, 2H), 3,14 (platus s, 2H), 2,69 (platus s, 2H), 1,79-1,54 (m, 8H), 1,51-1,42 (m, 1H), 0,99 (kv, 2H); EI LMRS: $C_{38}H_{54}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 716,9; $MH_2^{+2}/2$: 358,5. Rasta: MH^+ : 717,5; $MH_2^{+2}/2$: 359,5;

5 cis-1,5-ciklooktilen-bis[4-(4-amidinopiperid-1-ilkarbonilaminometil)-1-piperidinkarboksilatas] (45 junginys); 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,8 (d, 4H), 6,57 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,9 (d, 2H), 2,84 (platus s, 2H), 2,73-2,5 (m, 4H), 1,77-1,4 (m, 10H), 0,89 (kv, 2H); EI LRMS: $C_{36}H_{66}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 732,9; $MH_2^{+2}/2$: 366,9. Rasta: MH^+ : 731,6; $MH_2^{+2}/2$: 366,5;

10 ir

 cis-1,5-tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilendimetilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksialdehidas] (32 junginys); EI LRMS: $C_{40}H_{58}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 801,9. Rasta: MH^+ : 802,1;

15 1,2-cikloheksilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksialdehidas] (46 junginys); EI LRMS: $C_{34}H_{48}N_{12}O_4$. Išskaičiuota: $MH_2^{+2}/2$: 345,7. Rasta: $MH_2^{+2}/2$: 345,3;

 1,4-biciklo[2.2.2]oktilendimetilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (47 junginys); EI LRMS: $C_{38}H_{54}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: $MH_2^{+2}/2$: 388,3. Rasta: $MH_2^{+2}/2$: 388,3;

20 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilkarbonilaminometil)-1-piperidinkarboksilatas] (48 junginys); EI LRMS: $C_{38}H_{54}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: $MH_2^{+2}/2$: 374,5. Rasta: $MH_2^{+2}/2$: 374,6; ir

25 cis-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (49 junginys); EI LRMS: $C_{36}H_{52}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: $MH_2^{+2}/2$: 375,4. Rasta: $MH_2^{+2}/2$: 375,1.

4 pavyzdys

 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-[4-((trans-4-aminometilcikloheksilenmetilen)karbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (4 junginys)

30 Sekantis pavyzdys aprašo gavimą šio išradimo junginio, kuriame Z yra aminos, X^1 yra $-X^6-X^7-X^8-$ (kuriame n6 yra 1, X^7 yra trans-1,4-cikloheksilenas), X^2

yra -NHC(O)-, X^3 yra 1,4-piperazinilenas, X^4 yra -C(O)O- ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas.

trans-4-(Aminometil)cikloheksanmetanolio hidrochloridas

Borano 1,0 M tirpalas tetrahidrofurane (250 ml, 260 mmol) lėtai
5 sulašinamas į suspensiją, sudarytą iš trans-4-(aminometil)cikloheksan-
karboksirūgšties (10,0 g, 64,0 mmol) tetrahidrofurane (250 ml). Stebimas dujų
išsiskyrimas. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 14 valandų.
Susidaręs tirpalas atšaldomas iki $^{\circ}\text{C}$ ir atsargiai lašais pridedama 1 N
metanolinės druskos rūgšties (250 ml). Stebimas dujų išsiskyrimas. Gauta balta
10 suspensija maišoma 1 valandą 23°C temperatūroje ir palaipsniui
sukoncentruojama. Į nuosėdas pridedama metanolio ir suspensija
sukoncentruojama. Ši procedūra pakartojama 2 kartus ir gaunamas trans-4-
(aminometil)cikloheksanmetanolio hidrochloridas (10,6 g, 93 % išeiga).

^1H NMR (CD_3OD): 3,38 (d, 2H), 2,71 (d, 2H), 1,88 (d, 4H), 1,48 (m, 2H),
15 1,01 (m, 2H).

N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetanolis

Natrio karbonatas (1,33 g, 12,4 mmol) sudedamas į trans-4-(amino-
metil)cikloheksanmetanolio hidrochlorido (1,5 g, 8,3 mmol) tirpalą dioksa-
20 nas:vanduo 1:1 (40 ml). Į reakcijos mišinį $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje sudedamas di-tret-
butilo dikarbonatas (2,09 g, 9,13 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario
temperatūroje 5 valandas ir po to išsluoksniuojamas tarp 10 % metanolio
dichlormetane ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas bev. natrio sulfatu
ir sukoncentruojamas. N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)-ciklo-
25 heksanmetanolis (1,97 g, 98 % išeiga) gaunamas kaip balta kieta medžiaga.

^1H NMR (CDCl_3): 4,58 (platus s, 1H), 3,44 (d, 2H), 2,95 (tr, 2H), 1,81 (m,
4H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,92 (tr, 4H).

N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo tozilas

30 p-Toluensulfonilo chloridas (3,3 g, 17,0 mmol) sudedamas į N-tret-
butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetanolio (3,5 g, 14,0 mmol)

tirpalą piridine (20 ml), turinčiam 4 Å sietus ir reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje 23,5 valandos. Susidariusi balta suspensija sukonzentruojama ir liekana išsluoksniuojama tarp dichlormetano ir 0,05 N druskos rūgšties. Nevalytas

5 N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo tozilas (5,73 g) gautas kaip geltona kieta medžiaga.

¹H NMR (CDCl₃): 7,78 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,56 (platus s, 1H), 3,82 (d, 2H), 2,94 (tr, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,74 (d, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,91 (tr, 4H).

10 N-tret-Butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo azidas

Natrio azidas (4,7 g, 70,0 mmol) sudedamas į N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo tozilatą (5,73 g, 14,0 mmol) DMF-e (50 ml), turinčiame 4 Å sietus ir susidariusi suspensija maišoma 23 °C temperatūroje 190 valandų, o po to koncentruojama. Liekana išsluoksniuojama tarp dichlormetano ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Gaunamas N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo azidas (3,22 g, 86 % išeiga) geltono aliejaus pavidalu.

15 ¹H NMR (CDCl₃): 3.14 (d, 2H), 2,99 (tr, 2H), 1,82 (tr, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,99 (m, 4H).

N-tret-butoksikarbonil-trans-1,4-cikloheksan-bis-(metilamino) hidrochloridas

Etanolis (40 ml) supilamas azoto atmosferoje į N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(amino-metil)cikloheksanmetilo azidą (1,79 g, 6,67 mmol) ir 5 % paladij ant anglies (270 mg, 0, 15 masės %). Reakcijos mišinys maišomas leidžiant vandenilį atmosferos slėgyje 6 valandas 23 °C temperatūroje. Juoda suspensija perfiltruojama, filtratas sukonzentruojamas ir gaunamas N-tret-butoksikarbonil-trans-1,4-cikloheksan-bis-(metilaminas) kaip geltonas aliejus. Nevalytas aminas sudedamas į metanolį (2,0 ml), po to pridedama vandenilio chlorido dioksane (4,0 ml, 2,0 ml, 8,0 mmol) ir etilo eterio (25 ml). Susidarę nuosėdos

surenkamos filtruojant ir gaunamas N-tret-butoksikarboniltrans-1,4-cikloheksan-bis-(metilamino) hidrochloridas (1,42 g, 76 % išeiga) kaip bespalvė kieta medžiaga.

¹H NMR (D₂O): 3,00-2,80 (m, 4H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 2H),
5 1,40 (s, 9H), 1,10-0,90 (m, 4H).

EI LRMS: C₁₃H₂₇N₂O₂. Išskaičiuota: MH⁺: 243. Rasta: MH⁺: 243.

N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo
izocianatas

10 N-tret-butoksikarbonil-trans-1,4-cikloheksan-bis(metilamino)
hidrochloridas (1,45 g, 5,2 mmol) sudėtas į dichlormetaną (25 ml), o po to
pridedama piridino (1,75 ml, 21 mmol) ir mišinys atšaldomas iki 0 °C. Po to į šį
tirpalą dalimis sudedamas trifosgenas (617 mg, 2,1 mmol) ir gautas mišinys
paliekamas lėtai sušilti iki kambario temperatūros per 2 valandas. Organinis
15 sluoksnis plaunamas 0,1 N vand. druskos rūgštimi (2 x 25 ml), po to
džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir filtruojamas. Sukoncentravus,
gaunasi N-tret-butoksikarbonil-trans-4-(aminometil)cikloheksanmetilo
izocianatas (1,38 g, 99 % išeiga) geltonų kristalų pavidalu.

¹H NMR (CDCl₃): 4,60 (platus s, 1H), 3,15 (d, 2H), 2,95 (tr, 2H), 1,85-1,75
20 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,05-0,90 (m, 4H).

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(trans-4-tret-butoksikarbonilamino-
metilcikloheksilenmetilen)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas}

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(1-piperazinkarboksilato) bis-hidrochloridas
25 (229,7 mg, 0,53 mmol) ir diizopropiletilaminas (200 µl, 2,3 mmol) ištirpinami
DMF-e (4,0 ml) ir mišinys atšaldomas iki 0 °C. N-tret-butoksikarbonil-trans-4-
(aminometil)cikloheksanmetilo izocianatas (285 mg, 1,06 mmol) dalimis
sudedamas į mišinį ir paliekamas sušilti iki kambario temperatūros per 12
valandų. Sukoncentruojama ir į nuosėdas pridedama dichlormetano (25 ml), po
30 to organinis sluoksnis plaunamas 0,1 N vand. druskos rūgštimi (2 x 25 ml) ir po
džiovinimo bevandeniu magnio sulfatu, gaunamas nevalytas produktas.

Filtruojama ir koncentruojama, gaunant bespalvį kietą cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[(trans-4-tret-butoksikarbonilaminometilcikloheksilenmetilen)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatą} (534 mg, 56 % išeiga).

¹H NMR (CDCl₃): 4,80 (m, 2H), 4,70 (tr, 2H), 4,65 (tr, 2H), 3,45 (m, 8H),
 5 3,35 (m, 8H), 3,10 (tr, 4H), 2,95 (tr, 4H), 1,95-1,50 (m, 24H), 1,45 (s, 18H), 1,00-0,90 (m, 8H).

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(trans-4-aminometilcikloheksilenmetilen)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (4 junginys)

10 cis-1,5-Ciklooktilen-bis-{4-[(trans-4-tret-butoksikarbonilaminometilcikloheksilenmetilen)karbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (534 mg, 0,59 mmol) veikiamas trifluoracto rūgštimi (5 ml) ir mišinys po 15 minučių sukoncentruojamas vakuume iki raudono aliejaus. Nevalyta medžiaga sudedama į vandenį (10 ml) ir vandeninė suspensija filtruojama per Millipore'o
 15 filtrą, naudojant GV popierių (0,22 μm), duoda getoną tirpalą. Išgryninus preparatyvine atvirkščių fazių HLPC ir liofilizavus, gaunamas beveik bespalvis kietas cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[(trans-4-aminometilcikloheksilenmetilen)karbamoil]-1-piperazinkarboksilato} (4 junginys) dihidrochloridas.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,00 (platus s, 6H), 6,60 (m, 2H), 4,65 (m,
 20 2H), 3,40 (s, 8H), 3,30 (s, 8H), 2,85 (m, 4H), 2,60 (tr, 4H), 1,80-1,30 (m, 24H), 0,90-0,70 (m, 8H).

El LRMS: C₃₆H₆₄N₈O₆. Išskaičiuota: MH⁺:706,0; MH₂⁺²/2: 353,5. Rasta: MH⁺:705,7; MH₂⁺²/2: 353,5.

25 Gaminant struktūrinius analogus pagal metodiką, aprašytą 4 pavyzdyje ir vartojant skirtingas pradines medžiagas, gaunami šie išradimo junginiai:

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[2-(4-amidinofenil)etilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilatas} (33 junginys); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,3 (s, 4H), 9,0 (s, 4H), 7,7 (d, 4H), 7,4 (d, 4H), 6,7 (t, 2H), 4,6 (m, 2H), 3,8 (m, 52H), 2,8 (t, 4H),
 30 1,7 (m, 10H);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(5-aminopentilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (34 junginys); EI LRMS: $C_{30}H_{56}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 625,8. Rasta: MH^+ : 625,7.

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(6-aminoheksilkarbamoil)-1-piperazin-
5 karboksilatas] (35 junginys); EI LRMS: $C_{32}H_{60}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 653,9. Rasta: MH^+ : 654,2;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(5-amino-2-pentilkarbamoil)-1-piperazin-
karboksilatas] (36 junginys); EI LRMS: $C_{30}H_{52}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 621,8. Rasta: MH^+ : 621,5;

10 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-aminobutilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (37 junginys); EI LRMS: $C_{28}H_{52}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 597,8. Rasta: MH^+ : 596,9;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[2-(2-aminoetoksi)etilkarbamoil]-1-piperazin-
karboksilatas} (38 junginys); EI LRMS: $C_{28}H_{52}N_8O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 628,8.
15 Rasta: MH^+ : 628,5;

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilaminoformiloksi)-1-piperidinkarboksilatas] (39 junginys); EI LRMS: $C_{36}H_{62}N_6O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 706,9. Rasta: MH^+ : 707,7;

cis-1,5-ciklooktilen-bis[N-2-(trans-4-aminometilcikloheksilaminoformiloksi)etil-N-metilaminokarboksilatas] (40 junginys); EI LRMS: $C_{32}H_{58}N_6O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 654,9. Rasta: MH^+ : 655;

cis-1,5-ciklooktilen-bis[N-2-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilaminoformiloksi)etil-N-metilaminokarboksilatas] (41 junginys); EI LRMS: $C_{34}H_{62}N_6O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 683,9. Rasta: MH^+ : 683,5;

25 trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (42 junginys); EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{36}H_{64}N_8O_6$. MH^+ : 706. Rasta: MH^+ : 704,6; ir

cis-1,5-ciklooktilen-bis[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilaminoformiloksi)-1-piperidinkarboksilatas] (43 junginys); EI LRMS: Išskaičiuota: 30 $C_{38}H_{64}N_6O_8$. MH^+ : 736. Rasta: MH^+ : 735,6.

5 pavyzdys

cis-5-[4-(5-Aminopentilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (50 junginys)

Sekantis pavyzdys aprašo gavimą išradimo nesimetrinio junginio, kuriame R^2 yra 4-(4-aminobutilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi, R^3 yra 4-(4-aminobutilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas.

cis-1,5-Ciklooktilendiolio bis-chlorformiatas (1,91 g, 7,1 mmol) sudedamas į dichlormetaną (20 ml), į kurį sulašinamas tret-butyl-1-piperazinkarboksilato (1,36 g, 7,1 mmol) ir diizopropiletilamino (1,3 ml, 7,1 mmol) dichloretane (10 ml) tirpalas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (bev. amonio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas. Nuosėdų gryninimas silikageliu staigia chromatografija, eliuuojant etilo eteriu/heksanu (1:1) duoda cis-5-chlorformiloksiciklooktil-4-tret-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatą (663,1 mg, 1,6 mmol) bespalvės alyvos pavidalu.

tret-Butyl-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (383,7 mg, 1,1 mmol) veikiamas gryna trifluoracto rūgštimi (2 ml) kambario temperatūroje iki homogeninio tirpalo susidarymo. Tirpalas sukcentruojamas vakuume iki tirštos alyvos. Po to alyva patalpinama į vandenį (10 ml) ir lašais pridedama 5 M vand. natrio hidroksidu iki tirpalo pH taps 7,5-8,0. Į tirpalą greitai maišant supilamas cis-5-chlorformiloksiciklooktil-4-tret-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas (447,7 mg, 1,1 mmol) tetrahidrofurane (3 ml), pridedant 5 M natrio hidroksido, palaikant tirpalo pH 7,5-8,0. Po to pridedama 5 M natrio hidroksido (10 ml), kad tirpalo pH pasiektų pH 14, o po to pridedama etilo eterio (1 ml). Mišinys laikomas kambario temperatūroje 15 min. ir gaunama balta kieta medžiaga. Ji surenkama filtruojant, perplaunama lediniu vandeniu (1 x), acetonitrilu (1 x) ir etilo eteriu (1 x), o išdžiovinus gaunamas cis-5-(4-tret-butoksikarbonilpiperazin-1-ilformiloksi)ciklooktil-4-guanidinobenzilkarbamoil-1-piperazinkarboksilatas (527,2 mg, 0,85 mmol) baltos kietos medžiagos pavidale.

cis-5-(4-tret-Butoksikarbonilpiperazin-1-ilformiloksi)ciklooktil-4-guanidinobenzilkarbamoil-1-piperazinkarboksilatas (129 mg, 0,196 mmol) veikiamas gryna trifluoracto rūgštimi (1 ml) iki bus gautas homogeninis tirpalas. Tirpalas

sukoncentruojamas vakuume iki bespalvės alyvos. Alyva patalpinama į N,N-dimetilformamidą (2 ml), o po to pridedama diizopropiletilamino (340 µl, 2 mmol). Į šį tirpalą pridedama 5-(tret-butoksikarbonil)aminopentilizocianato tirpalas N,N-dimetilformamide (500 µl) ir mišinys maišomas 12 valandų kambario temperatūroje. Mišinys sukoncentruojamas vakuume, o liekana užpilama vandeniu (5 ml) ir veikiama trifluoracto rūgštimi (2 ml) iki homogeninio tirpalo susidarymo. Tirpalas sukoncentruojamas vakuume ir liekana sudedama į vandenį (5 ml). Išgryninus preparatyvine HPLC ir liofilizavus, gaunamas cis-5-[4-(5-aminopentilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidino-
10 benzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] bespalvės alyvos pavidalu.

EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{33}H_{54}N_{10}O_6$. MH^+ : 687,9. Rasta: MH^+ : 687,6.

Gaminant struktūrinius analogus pagal metodiką, aprašytą 5 pavyzdyje arba kitus čia aprašytus metodus ir keičiant pradines medžiagas, gaunami šie
15 išradimo junginiai:

cis-5-[4-(4-aminobutilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (51 junginys); EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{32}H_{52}N_{10}O_6$. MH^+ : 673,8. Rasta: MH^+ : 673,8;

cis-5-[4-(4-trans-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (52 junginys); EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{36}H_{57}N_{10}O_6$. MH^+ : 726,9. Rasta: MH^+ : 727,3;

cis-5-[4-(3-aminopropilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (53 junginys); EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{31}H_{50}N_{10}O_6$. MH^+ : 659,8. Rasta: MH^+ : 659,2; ir
25

cis-5-[4-(6-aminoheksilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (53 junginys); EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{34}H_{54}N_9O_6$. MH^+ : 686,9. Rasta: MH^+ : 686,4.

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-(4-{-[1,2,3-tri(1-acetoksietoksi-
etoksikarbonil)guanidino]benzilkarbamoil}-1-piperazinkarboksilatas)

Sekantis pavyzdys aprašo išradimo provaisto darinio gavimą, kuriame Z
yra guanidinas, X^1 yra $-X^6-X^7-X^8-$, kuriame n_6 yra 0, n_8 yra 1 ir X^7 yra 1,4-
5 fenilenas, X^2 yra $-NHC(O)-$, X^3 yra 1,4-piperazinilenas, X^4 yra $-C(O)O-$, Y yra cis-
1,5-ciklooktilenas ir R^4 yra 1-acetoksietoksikarbonilas.

cis-1,5-Ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazin-
karboksilatas] (49 mg, 0,065 mmol) suspenduojamas N,N-dimetilformamide (2
ml) ir palaipsniui sudedamas diizopropiletilaminas (50 ml, 0,26 mmol) ir
10 acetoksietilo para-nitrofenilkarbonatas (70,4 mg, 0,26 mmol). Mišinys
maišomas 1 valandą kambario temperatūroje ir po to sukonzentruojamas
vakuume. Liekana sudėta į dichlormetaną (25 ml) ir tirpalas plaunamas sočiu
vand. natrio bikarbonatu (2 x) ir 0,1 M vand. druskos rūgštimi (1 x),
džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas.
15 Liekana gryninama silikageliu staigia chromatografija, eliuuojant etilo
acetatu/etanoliu (20:1). Sukonzentravus, gaunamas cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-
{4-[1,2,3-tri(1-acetoksietoksikarbonil)guanidino]benzilkarbamoil}-1-
piperazinkarboksilatas) (40 mg, 0,031 mmol) bespalvės kietos medžiagos
pavidalu.

20 EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{56}H_{76}N_{12}O_{22}$. MH^+ : 1269,3. Rasta: MH^+ : 1269,4.

Gaminant struktūrinius analogus pagal metodiką, aprašytą 6 pavyzdyje
arba kitas čia aprašytas metodikas ir keičiant skirtingas pradines medžiagas,
gaunami šie išradimo provaisto dariniai:

25 cis-5-[4-(5-N-acetilglicilaminopentilkarbamoil)piperazin-1-ilformil-
oksi]ciklooktil-4-guanidinobenzilkarbamoil-1-piperazinkarboksilatas;

EI LRMS: Išskaičiuota: $C_{37}H_{59}N_{11}O_8$. MH^+ : 786,9. Rasta: MH^+ : 786,5; ir

cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-{4-[1,2-di(1-acetoksietoksikarbonil)amidino]-
benzilkarbamoil}-1-piperazinkarboksilatas); EI LRMS: Išskaičiuota:

30 $C_{64}H_{92}N_{12}O_{22}$. MH^+ : 1381,7. Rasta: MH^+ : 1403.

VI. Triptazės inhibavimo tyrimas *in vitro*.

Tiriami junginiai (apie 1 mg) ištirpinti 200 μ l dimetilsulfoksido (DMSO) ir praskiesta 1:10 buferiu, turinčiu 50 mM Tris-HCl (pH 8,2), 100 mM natrio chlorido ir 0,05 % polioksietilensorbitano monolaurato (Tween-20, Sigma, St. Louis, MO). Iš šio tirpalo padaryti dar septyni praskiedimai, skiedžiant tris kartus tuo pačiu buferiu, papildytu 10 % DMSO. 50 μ l alikvotos iš kiekvieno skiedimo perneštos į atskiras 96 duobučių U formos dugnu mikrotitravimo plokštelės duobutes. Į kiekvieną duobutę pridedama po 25 μ l šviežio triptazės tirpalo, sumaišoma ir inkubuojama vieną valandą kambario temperatūroje.

10 Triptazė buvo išgryninta iš žmogaus plaučių ir odos audinių preparatų, žmogaus kamieninių ląstelių linijos HMC-1 ir taip pat gauta iš komerciškai (ICN Biomedicals, Irvine, California; Athens Research & Technology, Athens, Georgia). Triptazės iš visų šių šaltinių atžvilgiu kiekvienas inhibitorius turi panašų afiniškumą. Triptazės tirpalas pagamintas ištirpinant 60 μ g/ml triptazės tirpiklyje iš 10 mM MES (2-[N-morfolino]etansulfoninė rūgštis), 2 mM CaCl_2 , 20 % glicerolio ir 50 μ g/ml heparino. Fermentinė reakcija pradedama, įdedant 25 μ l sintetinio tripeptido substrato tozil-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilido (Sigma), galutinė koncentracija 0,5 mM. Mikrotitravimo plokštelė iškart pernešama į spektrofotometrą UV/MAX su kinetikos sekimo mikroplokštelėse įrenginiu

20 (Molecular Devices) ir spektrofotometriškai ties 405 nm 5 min. stebima chromogeninio substrato hidrolizė. Fermentinė analizė šiose sąlygose paprastai duoda tiesinę priklausomybę. Pradinis greitis, apskaičiuotas iš šių kreivių pagal kinetinės analizės programą (BatchKi; Petr Kuzmic, University of Wisconsin, Madison, WI), panaudotas 1, 2 ir 4 junginių tariamos inhibavimo

25 konstantos nustatymui.

Šio išradimo 3 junginys, potencialus triptazės inhibitorius, apibūdinamas kaip stipriai surišantis inhibitorius, kadangi jo menamas afiniškumas triptazės atžvilgiu (K_i' lygi 200 pM; apskaičiuota pagal BatchKi programą) yra sulyginamas su fermento koncentracija, naudojama analizėje. Tačiau K_i' kinta

30 priklausomai nuo fermento koncentracijos, naudojamos šioje analizėje. 3 junginio K_i' , nepriklausomos nuo triptazės koncentracijos, nustatymui

panaudotas grafinis metodas (Henderson P.J.F., Biochem J. 127, 321 (1972)). Inkubuojamuose 1 val. mišiniuose naudojamos skirtingos triptazės (0,25, 0,50, 1,0 ir 2,0 nM) ir 3 junginio (40, 110, 340 ir 680 pM) koncentracijos, prieš įdedant substratą (500 μM tozil-gly-pro-lys-para-nitroanilido). 3 junginio IC₅₀ nustatytas kiekvienai triptazės koncentracijai. IC₅₀ grafinės priklausomybės nuo triptazės koncentracijos y-ašyje atkertama atkarpa duoda K_i' dydį. Konkurencinio inhibitoriaus tikroji disocijacijos konstanta K_i apskaičiuojama iš priklausomybės (žiūr. Morrison, J.F., Methods in Enzymology 63, 437-467 (1969)):

$$K_i = K_i' / (1 + S/K_m), \quad \text{kur } S = 500 \mu\text{M}, \quad K_m = 300 \mu\text{M}$$

Šiuo metodu apskaičiuota 3 junginio disocijacijos nuo triptazės konstanta yra 60 pM.

Nustatytos šio išradimo junginių inhibicijos konstantos (K_i', μM). Pagal šį išradimą, junginys vadinamas "aktyviu" arba "efektyviu" triptazės inhibitorium, jei jo K_i' yra mažiau negu 5 μM.

Išradimo junginiai ištirti kaip aprašyta aukščiau *in vitro* analizėje ir gautos tokios K_i reikšmės (μM):

	1 junginys	0,004	28 junginys	0,0087
	2 junginys	0,002	29 junginys	0,0038
20	3 junginys	0,0002	30 junginys	0,008
	4 junginys	0,0158	31 junginys	0,0266
	5 junginys	0,002	32 junginys	0,0122
	6 junginys	0,00037	33 junginys	0,44
	7 junginys	0,005	34 junginys	0,011
25	8 junginys	0,03	35 junginys	1,44
	9 junginys	0,493	36 junginys	0,125
	10 junginys	0,00047	37 junginys	0,508
	11 junginys	0,207	38 junginys	0,75
	12 junginys	0,26	39 junginys	0,858
30	13 junginys	0,00013	40 junginys	1,39
	14 junginys	1,3	41 junginys	1,1

	15 junginys	0,302	42 junginys	0,064
	16 junginys	0,0015	43 junginys	1,45
	17 junginys	0,0049	44 junginys	0,008
	18 junginys	0,713	45 junginys	0,114
5	19 junginys	1,51	46 junginys	0,772
	20 junginys	0,00081	47 junginys	0,00042
	21 junginys	0,0609	48 junginys	2,3
	22 junginys	0,009	49 junginys	0,0034
	23 junginys	0,119	50 junginys	0,00045
10	24 junginys	0,00016	51 junginys	0,0038
	25 junginys	0,734	52 junginys	0,00048
	26 junginys	0,332	53 junginys	0,044
	27 junginys	0,614	54 junginys	0,02.

15 VII. Bandymai *in vivo*.

Išradimo junginių antiastmatinių savybių įvertinimui buvo panaudotas alergiškos avies modelis. Ši metodika aprašyta Abraham et al. (1983) Am. Rev. Respir. Dis. 128:839-844; Allegra et al. (1983) J. Appl. Physiol. 55:726-730; Russi et al. (1985) J. Appl Physiol. 59:1416-1422; Soler et al. (1989) J. Appl. Physiol. 67:406-413. Kiekviena avis yra savo pačios kontrolė. Šių gyvulių kūno svoris svyravo 20-50 kg ribose.

Šiuose tyrimuose 50 µg 3 junginio ištirpinta buferyje ir visas tirpalas aerozolio pavidale sunaudotas 0,5 val. prieš, 4 val. po ir 24 val. po poveikimo antigenų (visa dozė 150 µg; n=3). Šis junginys davė žymų ankstyvojo ir vėlyvojo atsako į antigeno poveikį nukrypimą, kas išmatuota kaip specifinis plaučių rezistentiškumas (SRL); žiūr. Fig. 1. Panašūs rezultatai gauti ir su 2 junginiu; žiūr. Fig. 5. Ankstyvojo atsako piku laikomas didžiausių dydžių, gautų iškart poveikus antigenų, vidurkis. Vėlyvojo atsako pikas apskaičiuotas suvidurkinant maksimalias atsako vertes kiekvienam gyvuliukui 6-8 val. periode.

Šis priėjimas yra konservatyvus ir eliminuoja vėlyvojo atsako galimą sumažėjimą dėl suvidurkinimo.

Praėjus 24 val. nuo poveikimo antigenų, tiek kontrolinėje, tiek tiriamoje grupėse pasireiškė padidintas kvėpavimo takų jaudrumas. Padidintas kvėpavimo takų jaudrumas išreiškiamas PC400 - karbacholo koncentracija, kuri sąlygoja 400 % SRL padidėjimą; tokiu būdu, PC400 sumažėjimas rodo padidintą jaudrumą. Nustatyta, kad 3 junginys blokuoja padidinto jaudrumo pradžią. Kaip matyti Fig. 2, šis junginys palaiko PC400 ties fono reikšmę - 32 kvėpavimo vienetai. Kontrolinėje grupėje kvėpavimo vienetų reikšmė nukrito iki 12. Taigi, gydymas 3 junginiu davė žymų antigenų poveiktų avių kvėpavimo takų funkcijos pagerėjimą. Panašius rezultatus duoda 2 junginys; žiūr. Fig. 6.

Nustatyta, kad 3 junginys taip pat pasižymi peroraliniu aktyvumu. Trys šio junginio dozės (2 mg 10 ml vandens) įvestos aviai per zondą į skrandį 1 val. prieš, 4 val. po ir 24 val. po poveikio antigenų. Kaip parodyta Fig. 5, gyvulių, gydytų šiuo junginiu, ankstyvosios fazės SRL yra apie 175. Negydytų gyvulių SRL buvo apie 250. Kalbant apie vėlyvosios fazės reakciją, gyvulių, gydytų šiuo junginiu, SRL buvo apie 50, palyginus su negydytų gyvulių SRL virš 200. Taigi, šis junginys, įvestas peroraliniu būdu, rodo aiškias antiastmines savybes.

Aerolinis veikimas 3 junginiu prieš paveikiant antigenų buvo efektyvus sumažinant ankstyvąjį ir vėlyvąjį atsakus, kas atspindėjo SRL dydį. Šiems tyrimams gyvuliams buvo iš anksto įvestas 3 junginys (0,5 mg per dieną 3 dienas, ir papildomai 0,5 mg pusę val. prieš paveikiant antigenų). Fig. 7 rodo žymų ankstyvosios ir vėlyvosios fazių atsako sumažėjimą, sąlygotą išankstinio veikimo 3 junginiu. Panašiai, Fig. 8 rodo žymų kvėpavimo takų funkcijos pagerėjimą.

Taigi, šis išradimas pateikia junginius ir kompozicijas, naudingas profilaktikai gydymui nuo imunomediatorių priklausomų uždegiminių susirgimų, ypač susijusių su kvėpavimo takais, įskaitant astmą ir padidinto jaudrumo, susijusio su chroniška astma, fazę, be to, dar alerginį rinitą. Šis išradimas taip pat pateikia nuo imunomediatorių priklausomų uždegiminių susirgimų gydymo būdą, leidžiantį gydyti šio išradimo junginiu.

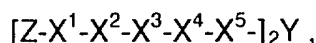
Visų straipsnių ir nuorodų, įskaitant patentus ir patentų paraiškas, atskleidimas šiame aprašyme įtrauktas kaip nuorodos.

Aišku, kad išdėstytas aukščiau aprašymas suprantamas kaip iliustratyvus, bet neribojantis. Peržiūrėjus aukščiau išdėstytą paraišką, šios srities specialistui bus aiškūs daugelis išradimo įgyvendinimų. Todėl išradimo apimtis turėtų būti apibrėžta ne nuoroda tik į aukščiau pateiktą aprašymą, bet

5 nurodant į pridedamą apibrėžtį kartu su visa apimtimi ekvivalentų, kuriems apibrėžtis duoda teisę būti.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

5 1. Junginys, kurio formulė yra



kurioje

Z yra amino, guanidino arba amidino grupė;

Y yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₁₄)alkilenas arba pasirinktinai
10 pakeistas heterociklo(C₃₋₁₄)alkilenas;

X¹ yra pasirinktinai pakeistas (C₃₋₆)alkilenas, pasirinktinai pakeistas
oksa(C₄₋₆)alkilenas arba -X⁶-X⁷-X⁸-, kuriame X⁷ yra pasirinktinai pakeistas
fenilenas, pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₆)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas
heterociklo(C₃₋₆)alkilenas ir X⁶ ir X⁸, atitinkamai, yra pasirinktinai pakeistas
15 (C_{n6})alkilenas ir pasirinktinai pakeistas (C_{n8})alkilenas, kur n₆ ir n₈ suma lygi 1,
2, 3 arba 4, su sąlyga, kad, kai Z yra aminogrupė, n₆ nelygu 0;

X² ir X⁴ nepriklausomai yra -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹)-, -
N(R¹)C(O)-, -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)O-, -N(R¹)C(O)N(R¹)- arba -OC(O)O-,
kuriuose kiekvienas R¹ nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas
20 (C₁₋₈)alkilas arba pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilas;

X³ yra pasirinktinai pakeistas (C₁₋₈)alkilenas, -X⁹-X¹⁰- arba -X¹⁰-X⁹-, kur X⁹
yra pasirinktinai pakeistas (C_{n9})alkilenas, kuriame n₉ yra 0, 1 arba 2, o X¹⁰ yra
pasirinktinai pakeistas ciklo(C₃₋₈)alkilenas arba pasirinktinai pakeistas
heterociklo(C₃₋₈)alkilenas, su sąlyga, kad tarp heteroatomų, priklausančių X¹⁰ ir
25 heteroatomų, priklausančių X² arba X⁴, nėra kovalentinių jungčių;

X⁵ yra pasirinktinai pakeistas (C_{n5})alkilenas, kuriame n₅ yra 0, 1 arba 2; ir
jo farmaciškai priimtinos druskos ir provaistai.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X² yra -C(O)-,
30 -C(O)NH-, -NHC(O)- arba -NHC(O)O-, ir X⁴ yra -C(O)- arba -C(O)O-.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Y yra ciklooktilenas, cikloheksilenas, ciklopentilenas, cis-dekahidronaftilenas, trans-dekahidronaftilenas, perhidrofenantrenas, biciklo[2.2.1]heptilenas, biciklo[2.2.2]oktilenas, dioksabiciklo[3.3.0]oktilenas arba tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]-
5 decilenas.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X³ yra 1,4-piperazinilenas, 1,4-piperidilenas, 1,4-perhidro-7H-1,4-diazepinilenas arba -X⁹-X¹⁰-, (kur X⁹ yra metilenas ir X¹⁰ yra 1,4-piperidilenas), ir X⁴ yra -C(O)- arba -
10 C(O)O-; arba X³ yra (C₁₋₄)alkilenas ir X⁴ yra -N(R¹)C(O)O- (kur R¹ yra vandenilis arba metilas).

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₈ ir n₅ nepriklausomai yra 0 arba 1.
15

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₅ yra 0 ir Y yra ciklooktilenas.

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
20 guanidino grupė, X¹ yra -X⁶-X⁷-X⁸-, kur n₆ yra 0, n₈ yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, būtent cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

8. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
25 aminogrupė, X¹ yra -X⁶-X⁷-X⁸-, kur n₆ yra 1, n₈ yra 1 ir X⁷ yra trans-1,4-cikloheksilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, būtent cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] ir jo farmaciškai
30 priimtinos druskos.

9. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra guanidino grupė, X^1 yra $-X^6-X^7-X^8-$, kur n_6 yra 0, n_8 yra 1 ir X^7 yra 1,4-fenilenas, X^2 yra $-NHC(O)-$, X^3 yra metilenas, X^4 yra $-C(O)O-$ ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, būtent cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarbok-

5 silatas] ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

10. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra guanidino grupė, X^1 yra $-X^6-X^7-X^8-$, kur n_6 yra 0, n_8 yra 1 ir X^7 yra 1,4-fenilenas, X^2 yra $-C(O)O-$, X^3 yra 1,4-piperazinilenas, X^4 yra $-C(O)O-$ ir Y yra cis-1,5-

10 ciklooktilenas, būtent cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas] ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

11. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš tokių junginių:

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)benzilkarbamoil]-1-piperazin-karboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(5-aminopentilkarbamoil)-1-piperazinkarboksila-tas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminometil)piperid-1-ilkarbonilamino]-

20 butilaminokarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(6-aminoheksilkarbamoil)-1-piperazinkarboksi-latas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminometil)piperid-1-ilkarbonilaminome-til]-1-piperidinkarboksilatas};

25 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarba-moil)-1-(perhidro-7H-1,4-diazepin)karboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-aminometilbiciklo[2.2.2]okt-1-ilmetilkarba-moil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-aminobutilkarbamoil)-1-piperazinkarboksila-

30 taš];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(2-aminobutilkarbamoil)-1-piperazinkarboksi-latas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[2-(2-aminoetoksi)etilkarbamoil]-1-piperazin-karboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilaminoformil-oksi)-1-piperazinkarboksilatas];

5 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{N-2-(trans-4-aminometilcikloheksilaminoformil-oksi)etil-N-metilaminokarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-aminometilbenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

10 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{N-2-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilaminoformiloksi)etil-N-metilaminokarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilaminoformiloksi)-1-piperidinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[3-(4-guanidinofenil)propionil]-1-piperazinkarboksilatas};

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[2-(1-amidinopiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilkarbonil)-1-piperidinkarboksilatas];

20 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)fenilacetil]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)benzoil]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(1-aminoprop-2-il)benzoil]-1-piperazinkarboksilatas};

25 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[3-(1-amidinopiperid-4-il)propionil]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[3-(4-amidinofenil)propionil]-1-piperazinkarboksilatas};

30 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[4-(2-aminoetil)piperid-1-il]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[trans-4-(2-aminoetil)cikloheksilkarbonil]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[trans-4-(2-aminoetil)cikloheksilacetil]-1-piperazinkarboksilatas};

5 cis-1,5-ciklooktilen-bis-{4-[2-(4-amidinofenil)etilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilatas};

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(1-amidinopiperid-4-ilacetil)-1-piperazinkarboksilatas];

10 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(1-amidinopiperid-4-ilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-amidinopiperid-4-ilkarbonilaminometil)-1-piperidinkarboksilatas];

20 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilkarbonilaminometil)-1-piperidinkarboksilatas];

ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

12. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₅ yra 1 ir Y yra cikloheksilenas.

13. Junginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
25 guanidino grupė, X¹ yra -X⁶-X⁷-X⁸-, kur n₆ yra 0, n₈ yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra metilenas, X⁴ yra -NHC(O)O- ir Y yra trans-1,4-cikloheksilendimetilenas, būtent trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas) ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

30 14. Junginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilme-
-tilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-{4-[4-(aminometil)piperid-1-ilkarbo-
nilaminometil]-1-piperidinkarboksilatas};

5 cis-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-pi-
perazinkarboksilatas];

ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

15. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₅ yra 0 ir Y
10 yra cikloheksilenas.

16. Junginys pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra
parinktas iš grupės, susidedančios iš:

trans-1,4-cikloheksilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazin-
15 karboksialdehidas];

trans-1,4-cikloheksilen-bis-[4-(4-2-aminoetilbenzoil)-1-piperazinkarboks-
aldehidas];

1,2-cikloheksilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkar-
boksialdehidas];

20 ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

17. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₅ yra 0 ir Y
yra 4,8-dioksabiciklo[3.3.0]oktilenas.

25 18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
guanidino grupė, X¹ yra -X⁶-X⁷-X⁸-, kur n₆ yra 0, n₈ yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas,
X² yra -NHC(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra trans-2,6-
(4,8-dioksabiciklo[3.3.0]oktilenas), būtent, trans-2,6-(4,8-dioksabicik-
lo[3.3.0]oktilen)-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas]
30 ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

19. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n5 yra 1 ir Y yra biciklo[2.2.2]okt-5-enilenas.

20. Junginys pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
 5 guanidino grupė, X¹ yra -X⁶-X⁷-X⁸-, kur n6 yra 0, n8 yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra trans-2,3-biciklo[2.2.2]okt-5-enilendimetilenas), būtent, trans-2,3-biciklo[2.2.2]okt-5-enilendimetilen)-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

10

21. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n5 yra 1 ir Y yra tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilenas.

22. Junginys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra
 15 parinktas iš grupės, susidedančios iš junginių:

cis-1,5-tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilendimetilen-bis[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas],

cis-1,5- tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilendimetilen-bis[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksialdehidas],

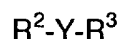
20 ir jų farmaciškai priimtinių druskų.

23. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n5 yra 1 ir Y yra biciklo[2.2.2]oktilenas.

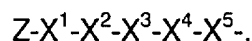
24. Junginys pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z yra
 25 guanidino grupė, X¹ yra -X⁶-X⁷-X⁸-, kur n6 yra 0, n8 yra 1 ir X⁷ yra 1,4-fenilenas, X² yra -NHC(O)-, X³ yra 1,4-piperazinilenas, X⁴ yra -C(O)O- ir Y yra 1,4-biciklo[2.2.2]oktilendimetilenas), būtent, 1,4-biciklo[2.2.2]oktilendimetilen)-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas]

30 ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

25. Junginys, kurio formulė yra



kurioje R^2 ir R^3 nepriklausomai vienas nuo kito yra



5 kurioje :

Z yra amino, guanidino ar amidino grupė;

Y yra pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-14})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas heterociklo(C_{3-14})alkilenas;

X^1 yra pasirinktinai pakeistas (C_{3-6})alkilenas, pasirinktinai pakeistas
10 oksa(C_{4-6})alkilenas arba $-X^6-X^7-X^8-$, kurioje X^7 yra pasirinktinai pakeistas
fenilenas, pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-6})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas
heterociklo(C_{3-6})alkilenas ir X^6 ir X^8 , atitinkamai, yra pasirinktinai pakeistas
(C_{n6})alkilenas ir pasirinktinai pakeistas (C_{n8})alkilenas, kur $n6$ ir $n8$ suma lygi 1,
2, 3 arba 4, su sąlyga, kad, kai Z yra aminogrupė, $n6$ nelygu 0;

15 X^2 ir X^4 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-$
 $N(R^1)C(O)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)O-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)O-$, kuriuose
kiekvienas R^1 nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas (C_{1-8})alkilas
arba pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-8})alkilas;

X^3 yra pasirinktinai pakeistas (C_{1-8})alkilenas, $-X^9-X^{10}-$ arba $-X^{10}-X^9-$, kur X^9
20 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n9})alkilenas, kur $n9$ yra 0, 1 arba 2, o X^{10} yra
pasirinktinai pakeistas ciklo(C_{3-8})alkilenas arba pasirinktinai pakeistas
heterociklo(C_{3-8})alkilenas, su sąlyga, kad tarp heteroatomų, priklausančių X^{10} ir
heteroatomų, priklausančių X^2 arba X^4 , nėra kovalentinių jungčių;

X^5 yra pasirinktinai pakeistas (C_{n5})alkilenas, kuriame $n5$ yra 0, 1 arba 2;
25 su sąlyga, kad R^2 ir R^3 yra nevienodi; ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

26. Junginys pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X^2 yra
 $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ arba $-NHC(O)O-$ ir X^4 yra $-C(O)-$ arba $-C(O)O-$.

30 27. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Y yra
ciklooktilenas, cikloheksilenas, ciklopentilenas, cis-dekahidronaftilenas, trans-
dekahidronaftilenas, perhidrofenantrenas, biciklo[2.2.1]heptilenas,

biciklo[2.2.2]oktilenas, dioksabiciklo[3.3.0]oktilenas arba tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}]decilenas.

28. Junginys pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X³ yra 1,4-piperazinilenas, 1,4-piperidinilenas, 1,4-perhidro-7H-1,4-diazepinilenas arba -X⁹-X¹⁰-, kur X⁹ yra metilenas ir X¹⁰ yra 1,4-piperidinilenas, ir X⁴ yra -C(O)- arba -C(O)O-; arba X³ yra (C₁₋₄)alkilenas ir X⁴ yra -N(R¹)C(O)O-, kur R¹ yra vandenilis arba metilas.

29. Junginys pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₈ ir n₅ nepriklausomai yra 0 arba 1.

30. Junginys pagal 29 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad n₅ yra 0, o Y yra ciklooktilenas.

15

31. Junginys pagal 30 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R² yra 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksilas, R³ yra 4-(4-trans-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksilas ir Y yra cis-1,5-ciklooktilenas, būtent, cis-5-[4-(4-trans-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas, ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

20

32. Junginys pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra parinktas iš grupės, susidedančios iš junginių:

25

cis-5-[4-(5-aminopentylkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

cis-5-[4-(4-aminobutylkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

30

cis-5-[4-(3-aminopropylkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

cis-5-[4-(6-aminoheksilkarbamoil)piperazin-1-ilformiloksi]ciklooktil-4-(4-

guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;
ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

33. Aerosolinė kompozicija nuo imunomediatorių priklausomų susirgimų
5 gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina junginys pagal 1 punktą
aerosolinio pavidalo farmaciškai priimtino nešiklio tirpale arba sausuose
milteliuose.

34. Aerosolinė kompozicija pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
10 junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš šių junginių:

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetil-
aminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarbok-
silatas);

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperzinkar-
boksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-
1-piperzinkarboksilatas].

20 35. Aerosolinė kompozicija pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
uždegiminis susirgimas yra astma.

36. Aerosolinė kompozicija pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
uždegiminis susirgimas yra alerginis rinitas.

25

37. Aerosolinė kompozicija pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
minėtas junginys yra farmaciškai priimtino nešiklio tirpale, o jo koncentracija
yra tarp 0,01 ir 30 mg/ml.

30 38. Aerosolinė kompozicija pagal 33 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
į jos sudėtį papildomai įeina junginys β -adrenerginis agonistas.

39. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad į jos sudėtį įeina junginys pagal 1 punktą derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu.

5 40. Farmacinė kompozicija pagal 39 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad į jos sudėtį įeina junginys iš grupės, susidedančios iš šių junginių:

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

10 cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperzinkarboksilatas];

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas].

20 41. Farmacinė kompozicija pagal 39 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad į minėtos kompozicijos sudėtį įeina farmaciškai priimtinas nešiklis vietiniam vartojimui.

25 42. Aerosolio įrenginys, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad į jo sudėtį įeina junginys pagal 1 punktą farmaciškai priimtino nešiklio tirpale arba sausuose milteliuose ir priemonė, paverčianti minėtą tirpalą arba miltelius į aerosolio pavidalą, tinkamą inhaliavimui.

43. Aerosolio įrenginys pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš šių junginių:

30 trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperzinkarboksilatas];

5 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas].

44. Aerosolio įrenginys pagal 42 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį dar įeina junginys β-adrenerginis agonistas.

10

45. Aerosolio įrenginys pagal 44 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys β-adrenerginis agonistas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš albuterolio, terbutalino, formoterolio, fenoterolio ir prenalino.

15 46. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių kvėpavimo takų uždegiminiams susirgimams, priklausomiems nuo imunomediatorių, gydyti.

47. Junginys pagal 46 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra parinktas iš grupės, susidedančios iš šių junginių:

20 trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

25 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperzinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas].

30

48. Junginys pagal 47 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis įeina į inhaliacinės kompozicijos sudėtį kartu su junginiu β -adrenerginiu agonistu.

49. Junginys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas
5 junginys β -adrenerginis agonistas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš albuterolio, terbutalino, formoterolio, fenoterolio ir prenalino.

50. Kompozicija pagal 41 punktą, skirta nuo imunomediatorių priklausomų uždegiminių odos būklių gydymui.

10

51. Peroralinė kompozicija nuo imunomediatorių priklausomų uždegiminių susirgimų gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina junginys pagal 1 punktą farmaciškai priimtina nešiklyje.

15 52. Peroralinė kompozicija pagal 51 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš šių junginių:

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

20 cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperzinkarboksilatas];

25 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas].

53. Peroralinė kompozicija pagal 52 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad junginys yra cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-
30 piperazinkarboksilatas];

54. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių reumatinio artrito gydymui.

55. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių konjuktyvito gydymui.

5

56. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių syncitiumo viruso infekcijoms gydyti.

57. Junginys pagal 56 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra
10 parinktas iš grupės, susidedančios iš šių junginių:

trans-1,4-cikloheksilendimetilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

cis-1,5-ciklooktilen-bis-(4-guanidinobenzilkarbamoilmetilaminokarboksilatas);

15 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(trans-4-aminometilcikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperzinkarboksilatas];

20 cis-1,5-ciklooktilen-bis-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas].

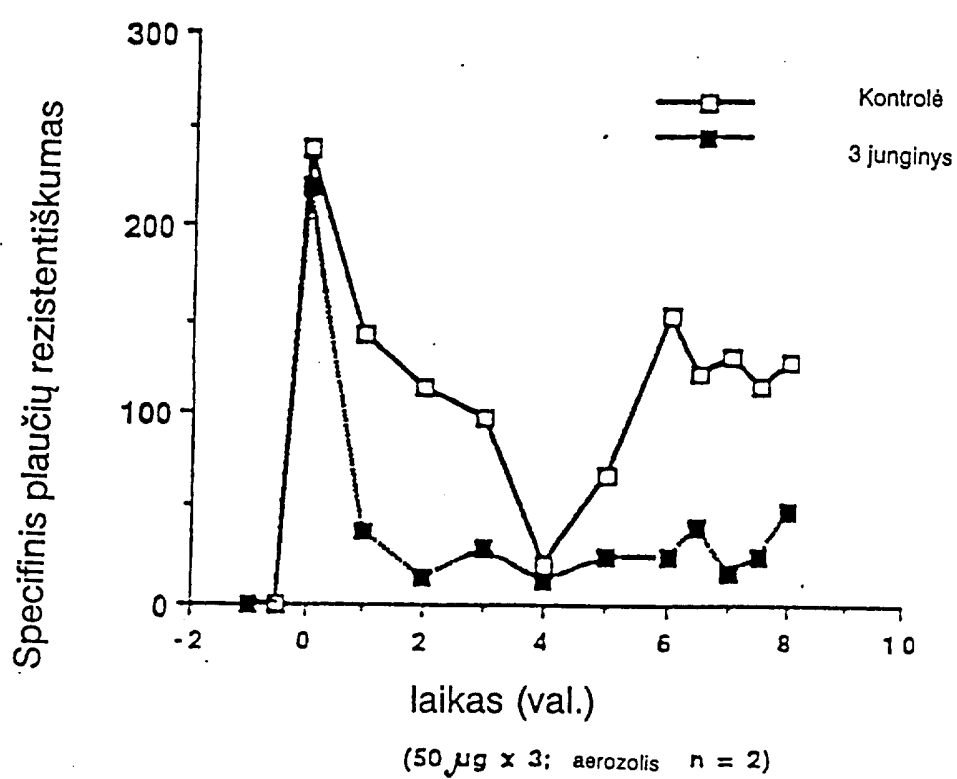


Fig. 1

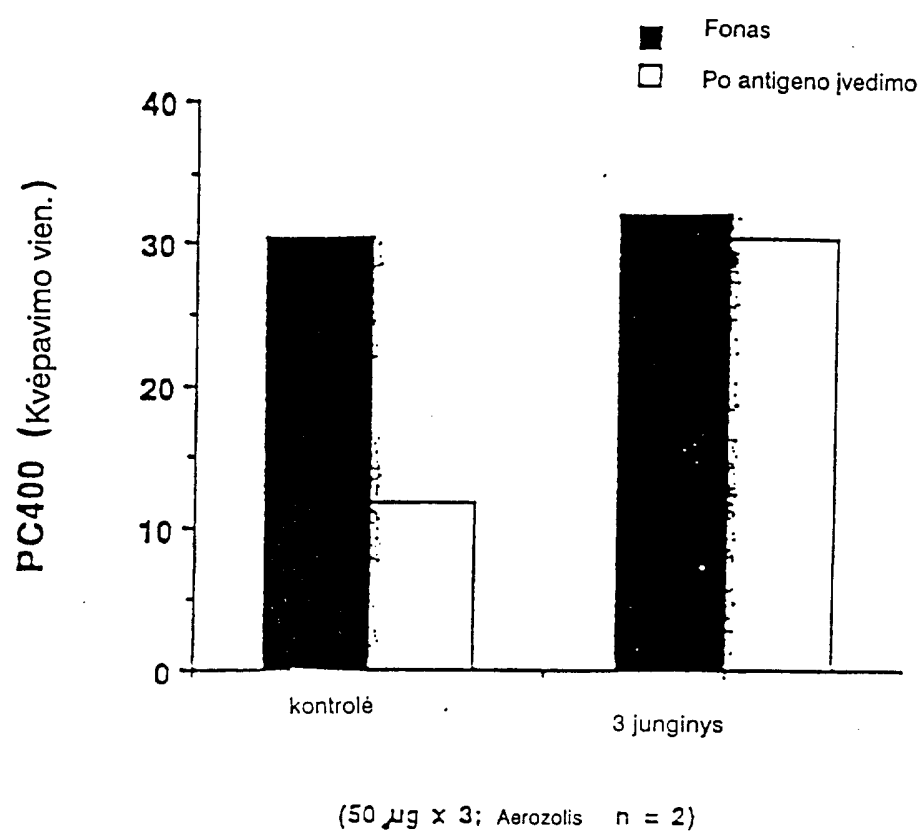


Fig. 2

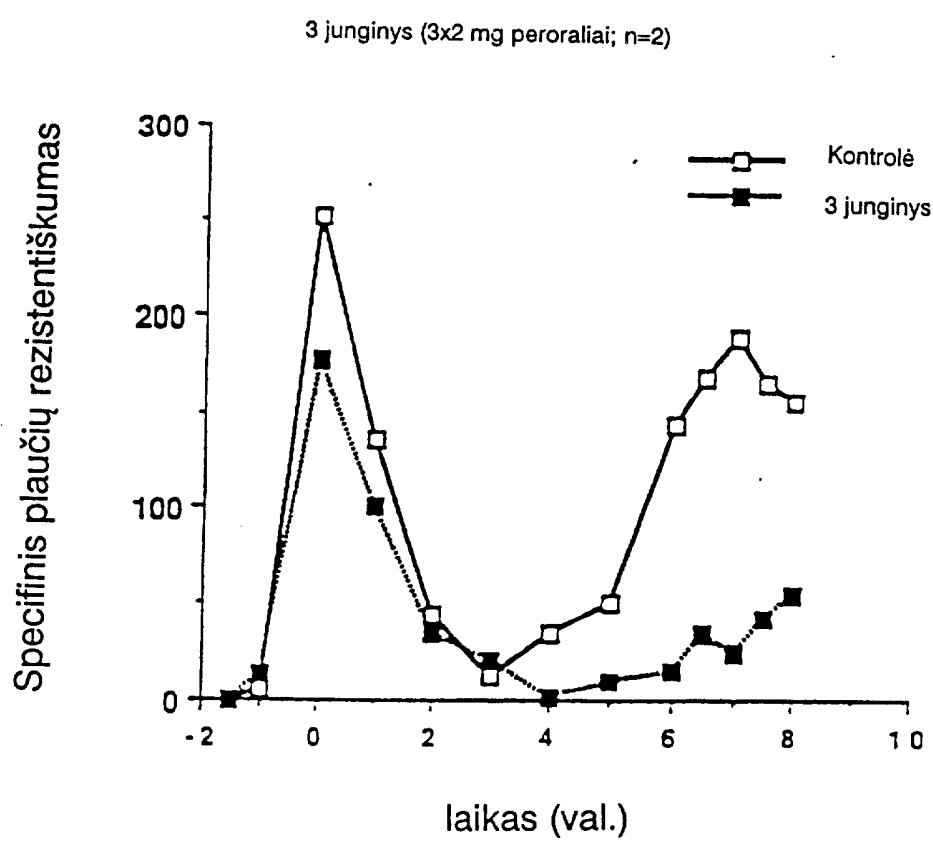


Fig. 3

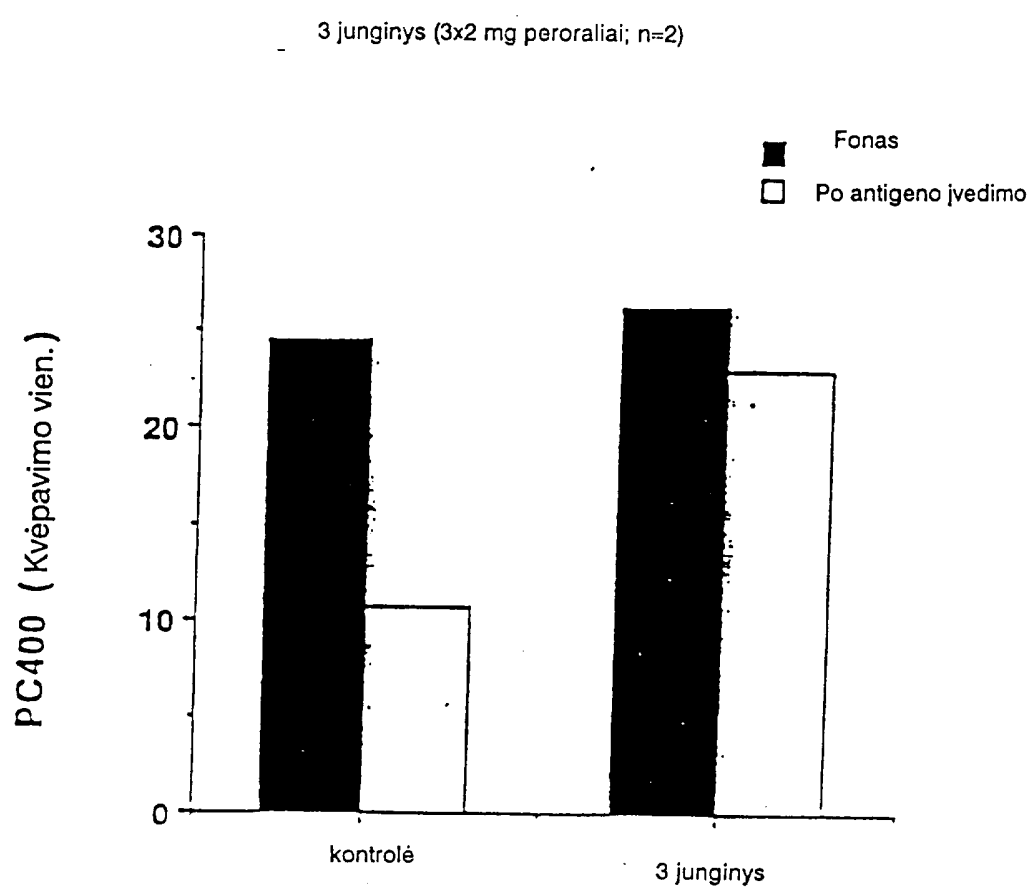


Fig. 4

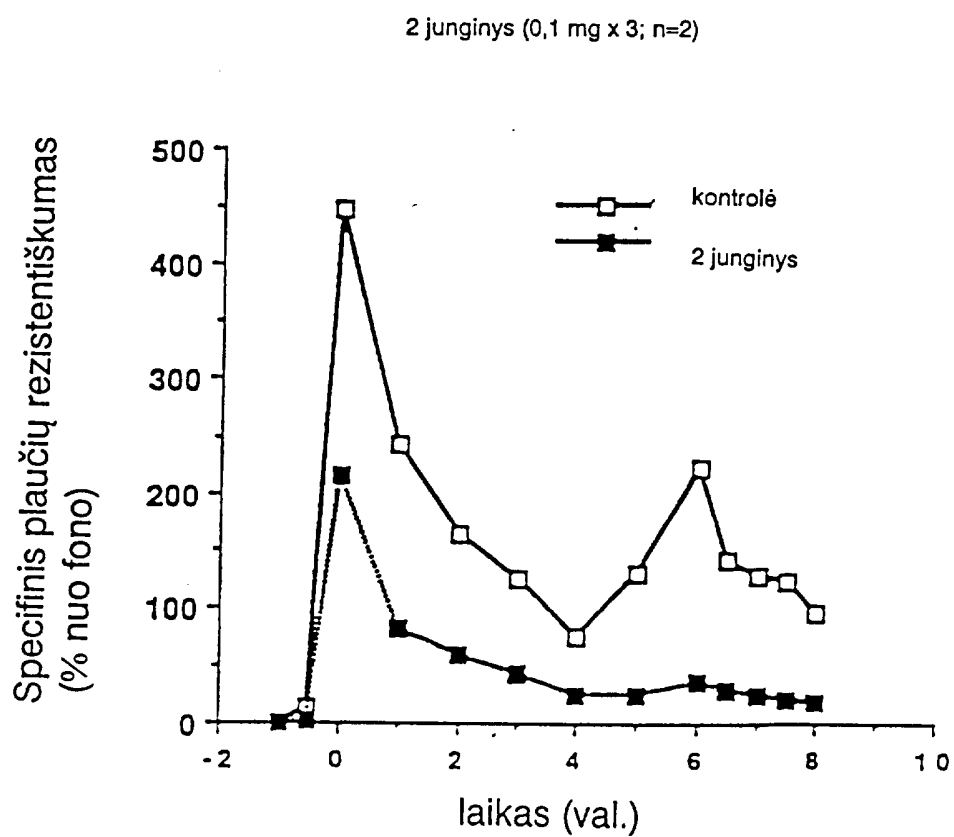


Fig. 5

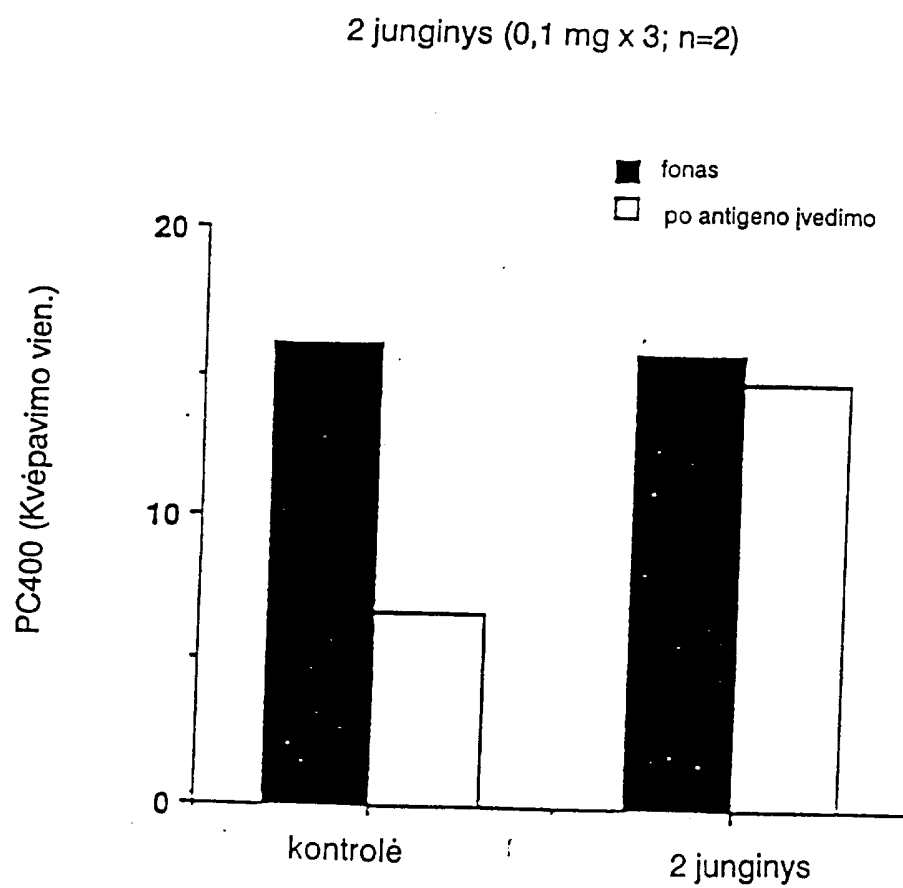
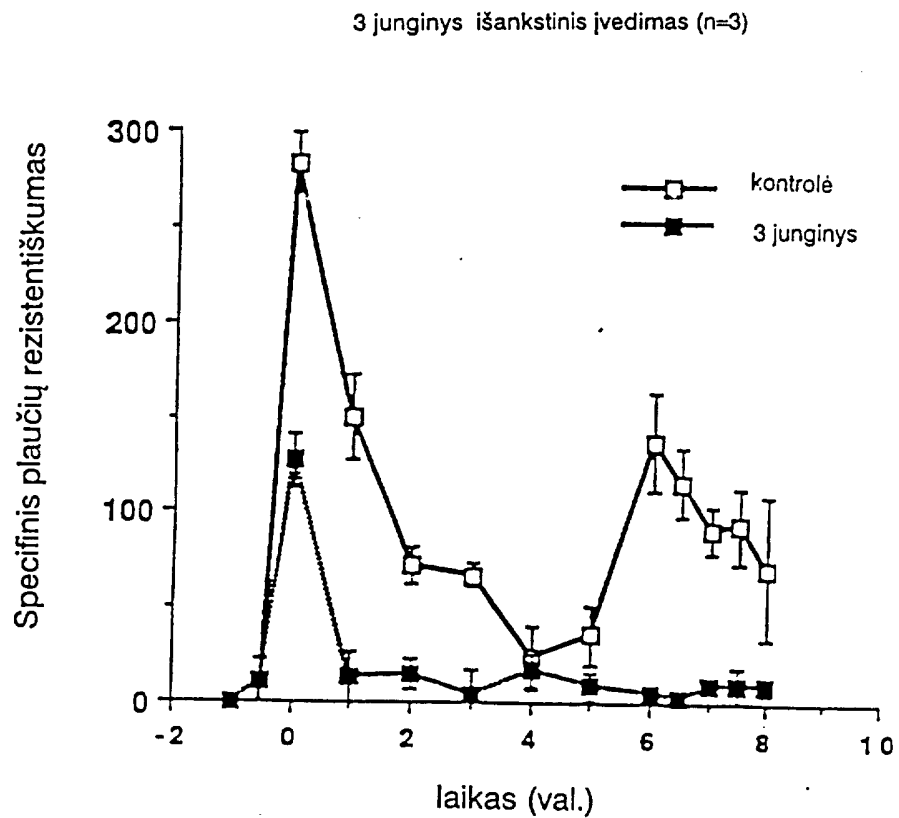
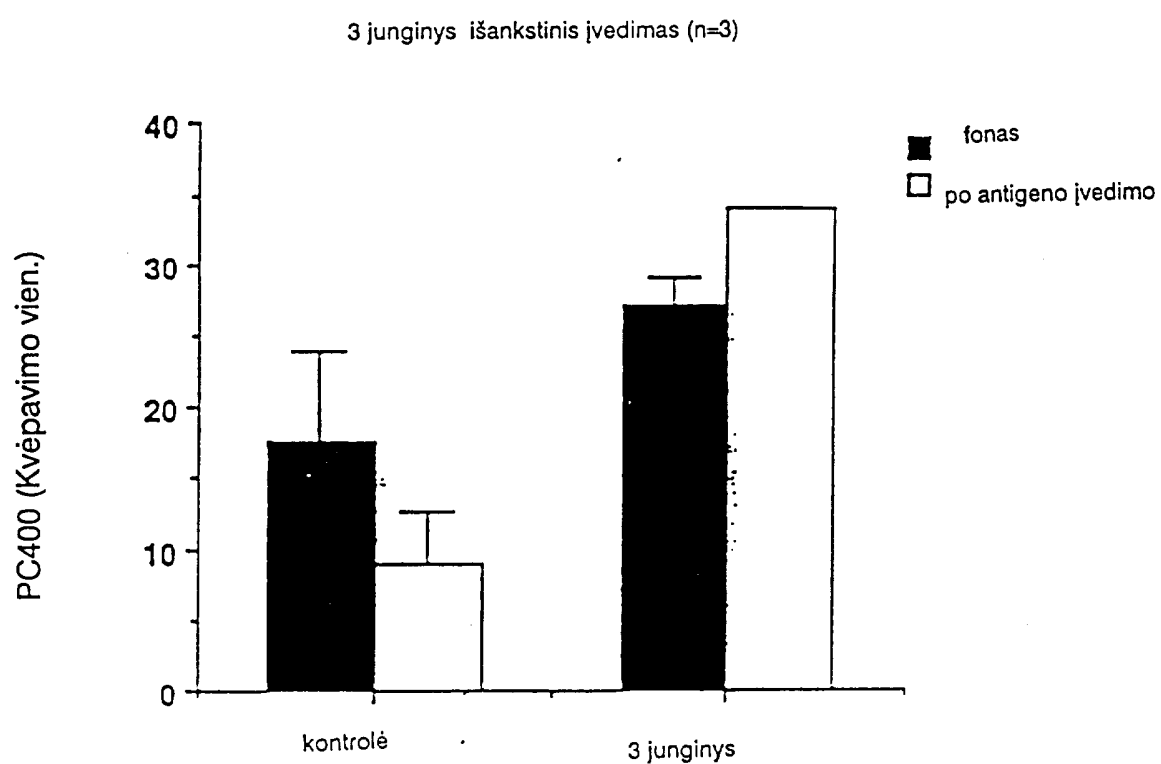


Fig. 6



(0,5 mg 2 kartus į dieną 3 dienas + 0,5 mg 0,5 val. prieš antigeno įvedimą)

Fig. 7



(0,5 mg 2 kartus į dieną 3 dienas + 0,5 mg 0,5 val. prieš antigeno įvedimą)

Fig. 8