

(19)



(10)

LT 4368 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4368**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 513/04**

(21) Paraiškos numeris: **97-132**

A61K 31/435

C07D 487/04

A61K 31/495

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 07 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 03 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 08 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/CA95/00708**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 12 21**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 07 21**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9426038.7, 1994 12 22, GB**
9503136.5, 1995 02 17, GB
9510265.3, 1995 05 22, GB
9510267.9, 1995 05 22, GB
9510266.1, 1995 05 22, GB

(72) Išradėjas:

John W. Gillard, CA
John Dimaio, CA
M. Arshad Siddiqui, CA
Patrice Preville, CA
Yves St-Denis, CA
Micheline Tarazi, CA
Sophie Levesque, CA
Benoit Bachand, CA
Jeremy John Edmunds, US
Annette Marian Doherty, US

(73) Patento savininkas:

BIOCHEM PHARMA INC.,
275 Armand Frappier Boulevard, Laval, Quebec H7V 4A7, CA

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Mažos molekulinės masės bicikliniai trombino inhibitoriai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su fermento trombino heterociklinių konkuruojančių inhibitorių atradimu, jų pagaminimu ir jo farmacinėmis kompozicijomis. Šis išradimas taip pat yra susijęs su tokių junginių ir kompozicijų, kaip antikoagulantų panaudojimu *in vitro*, bei kaip agentų, skirtų trombozinių sutrikimų, tokių kaip veninė trombozė, plautinės arterijos užsikimšimas embolu ir arterinė trombozė, atsirandančių ūmiais išeminiais atvejais, tokiais kaip miokardo infarktas arba cerebralinis infarktas panaudojimu gydymo ir profilaktikos tikslais *in vivo*. Be to, šiuos junginius ir kompozicijas galima naudoti koagulopatijos, susijusios su koronarinio šuntavimo operacijomis, bei liekamosiomis komplikacijomis po transluminalinės angioplastikos, gydymui ir profilaktikai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su junginiais, kurie tinka trombozinių sutrikimų gydymui, o tiksliau su naujais heterocikliniais fermento trombino inhibitoriais.

Išradimo kilmė

Bereikalingas trombų susidarymas ant kraujagyslių sienelių pagreitina ūmias širdies-kraujagyslių ligų būsenas, kurios yra pagrindinė mirties priežastis ekonomiškai išsivysčiusiose visuomenėse. Plazmos baltymai, tokie kaip fibrinogenas, proteazės ir ląstelių receptoriai, dalyvaujantys hemostazėje, yra svarbūs faktoriai, kurie vaidina vaidmenį ūmiose ir chroniškose koronarinėse ligose, bei smegenų arterijų ligose; jie dalyvauja trombo arba kraujo krešulių susidaryme, kurie žymiai sumažina normalų kraujo tekėjimą ir tiekimą. Kraujagyslių nenormalumai, atsirandantys dėl pirminių patologinių būsenų, tokių kaip hipertenzija, aterosklerotinių plokštelių sutrūkinėjimai arba atplėštas endotelis, aktyvuoja biochemines kaskadas, kurios tarnauja kaip atsakas į pažeidimą ir pažeistos vietos atstatymui. Koaguliacijos kaskadoje trombinas yra pagrindinis reguliavimo fermentas; jis vaidina pliuralistinį vaidmenį ir kaip teigiamo, ir kaip neigiamo grįžamojo ryšio reguliatorius. Tačiau patologinėse būsenose pastarasis ryšys yra sustiprinamas per kofaktorių katalitinį aktyvavimą, kurio reikia trombino generacijai, o taip pat ir faktoriaus XIII, reikalingo fibrino susisiuvimui ir stabilizacijai, aktyvavimui.

Be tiesioginio poveikio į hemostazę, trombinas turi tiesioginį poveikį įvairius ląstelių tipus, kurie palaiko ir didina arterinės trombinės ligos patogenezę. Šis fermentas yra stipriausias trombocitų aktyvatorius, sukeliantis jų agregaciją ir išsilaisvinimą medžiagų (pvz., ADP, TXA₂, NE), kurios toliau skatina trombotinį ciklą. Trombocitai, esantys fibrino tinkle, sudaro pagrindinį baltojo trombo karkasą. Trombinas taip pat turi tiesioginį poveikį į endotelines ląsteles, sukeldamas vazokonstriktorinių medžiagų

išsilaisvinimą ir adhezinių molekulių translokaciją, kurios tampa imuninių ląstelių pririšimo vietomis. Be to, šis fermentas sukelia lygiųjų raumenų ląstelių mitogenezę ir fibroblastų proliferaciją. Išeinant iš šios analizės, darosi aišku, kad trombino aktyvumo inhibavimas yra veiksmingas terapinis priėjimas prie proliferacijos, susijusios su tromboze, slopinimo.

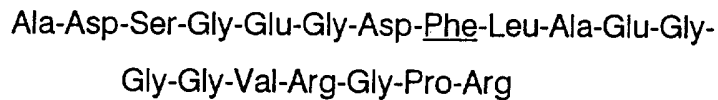
Pagrindinis endogeninis trombino aktyvumą neutralizuojantis faktorius žinduolių organizme yra antitrombinas III (ATIII) - plazmoje cirkuliuojantis makroglobulinas, kuris turi mažą giminingumą šiam fermentui. Heparinas pasižymi klinikiniu efektyvumu veninėje trombozėje, stiprindamas ATIII/trombino susirišimą dėl katalitinio efekto. Tačiau heparinas katalizuoja ir kitų koaguliacijos kaskados proteazių inhibavimą, ir jo efektyvumas nuo trombocitų priklausančioje trombozėje yra labai sumažintas arba panaikintas dėl to, kad jis neprieina prie su trombu sujungto fermento. Ilgą laiką gydant heparinu, pastebimi nepageidaujami pašaliniai poveikiai, tokie kaip trombocitopenija, osteoporozė ir trigliceridemija.

Hirudinas, gautas iš dėlių *hirido medicinalis* liaukų išskyry, yra vienas iš didelės molekulinės masės gamtinių trombino aktyvumo antikoagulantinių baltymų inhibitorių (Markwardt F. Cardiovascular Drug Reviews, 10, 211, 1992). Jis yra farmacinis biopreparatas, kuris pasižymi veiksmingumu eksperimentinės ir klinikinės trombozės atvejais. Svarbiausias hirudino, kaip terapinio agento, panaudojimo trūkumas yra jo antigeniškumas ir efektyvių neutralizacijos metodų nebuvimas, ypač jo labai išreikštų susirišimo su trombinu charakteristikų požiūriu. Nepaprastai didelė jo trauka trombinui yra unikali ir yra priskiriama vienalaikiai sąveikai su katalitine vieta, bei su tolimesne fermento "anijoną rišančia egzovieta".

Trombino aktyvumą taip pat galima panaikinti panašiomis į hirudiną molekulėmis, tokiomis kaip hirulogas (Maraganore, J.M. et al., Biochemistry, 29, 7095, 1990) arba hirutonino peptidai (DiMaio, J. et al., J. Med. Chem., 35, 3331, 1992).

Trombino aktyvumą taip pat galima inhibuoti mažos molekulinės masės junginiais, kurie konkuruoja su fibrinogenu dėl trombino katalitinės vietos, inhibuodami šio baltymo arba kitų baltyminių substratų, tokių kaip

trombino receptorių, proteolizę. Bendra fermentų inhibuojančių junginių modeliavimo strategija remiasi specifiskumo, būdingo gamtinio fermento substrato pirminei ir antrinei struktūrai, imitavimu. Tokiu būdu, Blomback et al. pirmieji sukūrė trombino inhibitorių, kuris buvo sumodeliuotas pagal dalinę fibrinogeno A_(LB1)a grandinės seką, apimančią jo proteolitiškai prieinamą sritį (Blomback, et al., J. Clin. Lab. Invest., 24, 59, 1969). Ši fibrinogeno sritis apima bent jau liekanas, prasidedančias fenilalaninu:



↑ skaldoma jungtis

Sisteminis aminorūgščių pakeitimas šioje srityje leido optimizuoti tripeptidinę inhibitoriaus seką, kurio pavyzdys yra (D)Phe-Pro-Arg peptidas, atitinkantis sąveikas P₃-P₂-P₁ lokalinėse trombino susirišimo vietose (Bajusz S. et al. in Peptides: Chemistry, Structure and Biology: Proceedings of the Fourth American Peptide Symposium, Walter R., Meienhofer J. Eds. Ann Arbor Science Publishers Inc., Ann Arbor MI, 1975, p.603).

Bajusz et al. taip pat aprašė giminingus junginius, tokius kaip (D)Phe-Pro-Arg-(CO)H (GYKI-14166) ir (D)MePhe-Pro-Arg-(CO)H (GYKI-14766) (Peptides-Synthesis, Structure and Function: Proceedings of the Seventh American Peptide Symposium, Rich, D.H. & Gross, E. eds., Pierce Chemical Company, 1981, pp.417). Šie tripeptidil-aldehydai yra efektyvūs trombino inhibitoriai tiek *in vitro*, tiek ir *in vivo*. Abiejų GYKI-14166 ir GYKI-14766 atveju laikoma, kad aldehydo grupė labai stipriai dalyvauja inhibitoriniame aktyvume dėl jos cheminio reakingumo trombino katalitinės Ser₁₉₅ liekanos atžvilgiu, susidarant pusiauacetalio intermediatui.

Giminingame darbe trombino inhibitorinio aktyvumo srityje buvo panaudotas pagrindinis atpažinimo ryšio motyvas, kurį sukelia (D)Phe-Pro-Arg tripeptidas, jeigu įvedamos įvairios funkcinės arba reakingos grupės į vietą, atitinkančią visuotinai pripažintą skylandčią jungtį (t.y. P₁-P_{1'}).

US patente 4318904 Shaw aprašo chlormetilketonus (PPACK), kurie yra reakingi Ser₁₉₅ ir His₅₇ atžvilgiu. Šios dvi liekanos apima dalį trombino katalitinės triados (Bode, W. et al., EMBO Journal, 8, 3467, 1989).

Kitais trombino inhibitorių, turinčių (D)-Phe-Pro-Arg pagrindinį fragmentą, pavyzdžiais yra tokie inhibitoriai, kuriuose yra COOH-galiniai borarginino variantai, tokie kaip boro rūgštys arba boratai (Kettner, C. et al., J. Biol. Chem., 268, 4734, 1993).

Dar kitos giminingos šiam fragmentui medžiagos yra tokios, kuriose yra fosfonatų grupės (Wang, C-L. J., Tetrahedron Letters, 33, 7667, 1992) ir α -ketoesteriai (Iwanowicz, E.J. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 12, 1607, 1992).

Neises, B. et al. aprašė trichlormetilketono tipo trombino inhibitorių (MDL-73756), o Attenburger, J.M. et al. aprašė giminingą difluoraliklamido ketoną (Tetrahedron Letters, 32, 7255, 1991).

Maraganore et al. (EP 0333356; WO 91/02750; US 5196404) aprašo keletą trombino inhibitorių, kuriuose yra D-Phe-Pro- liekana ir daro prielaidą, kad ši tinkama struktūra gerai tinka į "griovelį", esantį greta trombino aktyviosios vietos. Tokių inhibitorių įvairiais pavyzdžiais yra pagrindiniai linijiniai arba cikliniai peptidai, sukonstruoti remiantis D-Phe-Pro liekanos pagrindu.

Kita patentų ir patentinių paraiškų serija aprašo mėginimus gauti įvairius inhibitorius prieš trombozę, panaudojant α -ketoamidus ir peptidinių aldehydų analogus (EP 0333356; WO 93/15756; WO 93/22344; WO 94/08941; WO 94/17817).

Dar kiti sukoncentravo savo dėmesį į peptidus, peptidinius darinius, peptidinius alkoholius arba ciklinius peptidus, kaip prieštrombinius agentus (WO 93/22344, EP 0276014; EP 0341607; EP 0291982). Kiti autoriai tyrė amidinsulforūgščių liekanas, norėdami gauti tą patį efektą (US 4781866), o dar kiti tyrė para- arba meta-pakeistus fenilalanino darinius (WO 92/08709; WO 92/6549).

Eilėje Mitsubishi patentų ir patentinių paraiškų aprašomi aiškiai efektyvūs argininamido junginiai, skirti panaudoti kaip antitrombiniai agentai. Šiuose dokumentuose aprašytos cheminės struktūros atstovauja argininamido junginio šoninių grupių variacijas (US 4173630; US 4097591; CA 1131621; US 4096255; US 4046876; US 4097472; CA 2114153).

Paraiškose Kanados patentui 2076311 ir 2055850 aprašomi cikliniai imino dariniai, kurie pasižymi inhibiciniais efektais į ląstelių agregaciją.

Dauguma iš aukščiau pacituotų pavyzdžių susiveda galų gale į išlaikymą linijinio aciklinio tripeptidinio fragmento, turinčio arginilo liekaną, kurios bazinė šoninė grandinė yra reikalinga sąveikai su karboksilato grupe, esančia trombino P₁ specifiškumo "plyšio" apačioje. Dvi gretimos hidrofobinės grupės dalyvauja papildomo ryšio sudaryme dėl naudingos Van der Valso sąveikos gretimame hidrofobiniame "plyšyje" ant fermento paviršiaus, pažymėtame P₃-P₂ vieta.

Šio išradimo tikslas yra pateikti trombino inhibitorius, kurie turėtų inhibitorinį aktyvumą tiksliniam fermentui - trombinui.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti trombino inhibitorius, kurie turėtų inhibitorinį aktyvumą tiksliniam fermentui trombinui ir pateikti juos farmakologiškai tinkamamoje būsenoje.

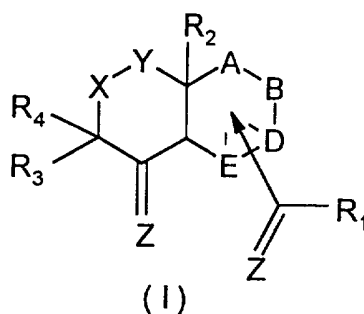
Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti panaudojimui heterociklinius trombino inhibitorius ir jų, kaip antikoagulantinių ir inhibuojančių trombiną agentų, receptūras.

Ir dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti panaudojimui heterociklinius trombino inhibitorius ir jų receptūras, skirtas įvairių trombozinių susirgimų gydymui.

Dar vienas šio išradimo tikslas yra šių mažos molekulinės masės trombino inhibitorių sintezės būdas. Šio išradimo fermento inhibitorių struktūrą vaizduoja bendroji formulė I.

Išradimo santrauka

Šiame išradime pateikiami nauji junginiai, pasižymintys trombiną inhibuojančiu aktyvumu, kurių bendroji formulė yra I:



kurioje:

A yra pasirinktas iš $(\text{CH}-\text{R}_8)_{0-1}$, S, SO, SO_2 , O ir NR_8 , kur R_8 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilas, kuris, esant reikalui, gali būti pertrauktas 1 arba 2 heteroatomais; C_{6-16} -arilas, C_{3-7} -cikloalkilas arba heterociklinis žiedas, arba hidrofobinė grupė;

B yra pasirinktas iš S, SO_2 , O, $-\text{N}=\text{}$, NH, $-\text{CH}=\text{}$ ir CR_6R_7 , kur R_6 ir R_7 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš vandenilio ir C_{1-6} -alkilo, su sąlyga, kad kai A yra S, SO, SO_2 , O arba NR_8 , B yra CR_6R_7 ;

D yra pasirinktas iš $(\text{CH}-\text{R}_9)_{0-2}$, kur R_9 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilas arba $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$; o CH su dviguba jungtimi sujungta su B, kai B yra $-\text{N}=\text{}$ arba $-\text{CH}=\text{}$;

E yra pasirinktas iš CH_2 ir CH, turinčio $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ pakaitą, su sąlyga, kad tik vienas iš D ir E turi $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ pakaitą;

X yra pasirinktas iš O, $\text{N}-\text{R}_5$ arba $\text{CH}-\text{R}_5$;

Y yra pasirinktas iš O, S, SO, SO_2 , $\text{N}-\text{R}_5$ ir $\text{CH}-\text{R}_8$, su sąlyga, kad kai X yra $\text{N}-\text{R}_5$, tada Y yra $\text{CH}-\text{R}_8$ arba O, o kai X yra O, tada Y yra $\text{CH}-\text{R}_8$;

Z yra pasirinktas iš O, S ir H_2 ;

R₁ yra polinės aminorūgšties liekana, arginilo liekana arba jų analogas arba darinys, kuriuose gali būti kaip pakaitai aminorūgštis, peptidas arba heterociklas;

R₂ yra pasirinktas iš H ir C_{1-6} -alkilo, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip C_6 -arilas, 6-naris heterociklas arba C_{3-7} -cikloalkilo žiedas;

R₃ yra pasirinktas iš H, NR_6R_7 ir C_{1-6} -alkilo; ir

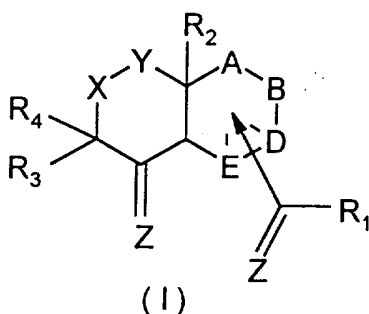
R₄ ir **R₅**, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR_6R_7 ; C_{6-16} -arilo arba C_{3-7} -cikloalkilo, kuriame kaip pakaitas gali būti C_{1-6} -alkilas; C_{1-16} -alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR_6R_7 arba C_{6-16} -arilas, heterociklas arba C_{3-7} -cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C_{1-6} -alkilas; aminorūgšties šoninės grandinės; ir hidrofobinės grupės.

Kaip paaiškės iš toliau duodamo aprašymo, šio išradimo molekulės, kompozicijos ir metodai yra naudingi kaip antikoaguliantai, arba jie tinka

įvairių ligų, susijusių su nepageidautiniais trombino poveikiais, gydymui ir profilaktikai, o taip pat ir diagnostikos tikslams.

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas yra susijęs su molekulėmis, kurios inhibuoja fermentą trombiną. Šioms molekulėms būdinga heterobiciklinė liekana, kuri parodyta I formulėje:



kurioje X, Y, Z, A, B, D, E ir R_1 - R_4 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Terminas "hidrofobinė grupė" (HG), panaudotas čia ir toliau, reiškia bet kokią grupę, kuri nėra gimininga vandeniui, arba išstumia vandenį. Hidrofobinės grupės yra (bet jomis neapsiribojama) C_{1-20} -alkilas, C_{2-20} -alkenilas (pvz., vinilas, alilas) arba C_{2-20} -alkinilas (pvz. propargilas), kurios gali būti pertrauktos karbonilo grupe (pvz. susidarant acilo grupei); C_{6-16} -arilas, C_{3-7} -cikloalkilas, C_{6-20} -aralkilas, C_{6-20} -cikloalikilas, kuriose kaip pakaitas gali būti C_{1-20} -alkilas, kurio alifatinė dalis gali būti pertraukta karbonilo grupe (pvz., susidarant alkilui), o žiedo dalyje gali būti pakaitas, toks kaip C_{1-20} -alkilas, pavyzdžiui, metilas, etilas arba t-butilas; arba hidrofobinės aminorūgšties šoninė grandinė. Tinkamiausios hidrofobinės grupės yra cikloheksilas, benzilas, benzoilas, fenilmetilas, fenetilas ir para-t-butilfenilmetilas.

Terminas "arginilo liekana" reiškia arginino aminorūgšties liekaną, jos analogą arba darinį. Pavyzdžiui, gamtinės liekanos analoge arba darinyje gali būti ilgesnė arba trumpesnė metileno grandinė prie alfa-anglies (t.y. etileno arba butileno grandinė); guanidino grupės pakeitimas vandenilinio ryšio donoro arba akceptorius grupe (t.y. amino-, amidino- arba metoksi-grupe); metileno grandinės pakeitimas nejudria grupe (t.y. arilo, cikloalkilo arba heterocikliniu žiedu); galinio karboksilo eliminavimas (t.y. dekarboksilinimas)

arba hidroksilo eliminavimas (t.y. aldehido grupė); arba šių pakeitimų kombinacija.

Terminas "alkilas" reiškia tiesią arba šakotą, sočią arba nesočią grandinę, kurioje yra nurodytas bendras anglies atomų skaičius.

Terminas "aromatinis" arba "arilas" reiškia nesotų karbociklinį žiedą(us) iš 6-16 anglies atomų, kuriame gali būti vienas arba du pakaitai, tokie kaip OH, SH, aminogrupė (t.y. NR_6R_7), halogenas arba C_{1-6} -alkilas. Aromatiniai žiedai apima benzeną, naftaleną, fenantreną ir antraceną. Tinkamiausi aromatiniai žiedai yra benzenas ir naftalenas.

Terminas "cikloalkilas" reiškia sotų karbociklinį žiedą iš 3-7 anglies atomų, kuriame gali būti vienas arba du pakaitai, tokie kaip OH, SH, aminogrupė (t.y. NR_6R_7), halogenas arba C_{1-6} -alkilas. Cikloalkilo grupės apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą ir cikloheptilą. Tinkamiausia cikloalkilo grupė yra cikloheksilas.

Terminas "aralkilas" reiškia pakaitą, turintį arilo liekaną, prijungtą per alkilo grandinę (pvz., benzilas, fenetilas), kuriame bendras arilo liekanos ir alkilo grandinės anglies atomų skaičius yra toks, koks nurodytas. Arilo liekanoje arba grandinėje gali būti vienas arba du pakaitai, tokie kaip OH, SH, aminogrupė (t.y. NR_6R_7), halogenas arba C_{1-6} -alkilas.

Čia naudojamas terminas "heteroatomas" reiškia deguonį, azotą arba sierą (O, N arba S), o taip pat ir sulfoksilą arba sulfonilą (SO arba SO_2), jeigu nenurodyta kitaip. Suprantama, kad alkilo grandinės, pertrauktos vienu arba daugiau heteroatomų, reiškia, kad grandinės anglies atomas yra pakeistas heteroatomu, turinčiu tinkamą valentingumą. Págeidautina, kad alkilo grandinės būtų pertrauktos 0-4 heteroatomais ir kad du gretimi anglies atomai nebūtų pakeisti.

Terminas "heterociklas" reiškia sotų arba nesotų mono- arba policiklinį (t.y. biciklinį) žiedą, kuriame yra vienas arba daugiau (t.y. 1-4) heteroatomai, pasirinkti iš N, O ir S. Suprantama, kad heterocikle gali būti vienas arba du pakaitai, tokie kaip OH, SH, aminogrupė (t.y. NR_6R_7), halogenas, CF_3 , oksogrupė arba C_{1-6} -alkilas. Tinkamų monociklinių heterociklų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) piridinas, piperidinas, pirazinas,

piperazinas, pirimidinas, imidazolas, tiazolas, oksazolas, furanas, piranas ir tiofenas. Tinkamų biciklinių heterociklų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) indolas, chinolinas, izochinolinas, purinas ir karbazolas.

Terminas "hidrofobinė aminorūgštis" reiškia aminorūgšties liekaną, kurioje yra alkilo arba arilo grupė, prijungta prie α -anglies atomo. Taigi glicinas, kuris neturi tokios grupės, prijungtos prie α -anglies atomo, nėra hidrofobinė aminorūgštis. Alkilo arba arilo grupėje gali būti pakaitų, su sąlyga, kad šis pakaitas arba pakaitai nesumažina aminorūgšties bendro hidrofobinio charakterio. Hidrofobinių aminorūgščių pavyzdžiais yra gamtinės aminorūgštys, tokios kaip alaninas, izoleucinas, leucinas, fenilalaninas, ir negamtinės aminorūgštys, tokios kaip aprašytos "The Peptides", Vol. 5, 1983, Academic Press, Chapter 6 by D.C. Roberts and F. Vellaccio. Tinkamos negamtinės aminorūgštys yra cikloheksilalaninas ir 1-aminocikloheksankarboksirūgštis.

Terminas "aminorūgšties šoninė grandinė" reiškia pakaitą, prijungtą prie anglies, kuri yra α -padėtyje aminogrupės atžvilgiu. Pavyzdžiui, aminorūgšties alanino šoninė grandinė yra metilo grupė, o fenilalanino šoninė grandinė yra benzilas.

Pageidautina, kad R_2 būtų H arba C_{1-6} -alkilas. Dar geriau, kai R_2 yra H, metilas arba etilas, o geriausia, kai R_2 yra H.

Pageidautina, kad R_3 būtų H arba C_{1-6} -alkilas. Dar geriau, kai R_3 yra H, metilas arba etilas, o geriausia, kai R_3 yra H.

Pageidautina, kad vienas iš R_4 arba R_5 būtų hidrofobinė grupė, tokia kaip 5- arba 6-naris sotus arba nesotus karbociklas, kuris gali būti sulietas su kita karbocikline grupe, o antrasis būtų H, C_{1-6} -alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip NR_6R_7 arba karboξsigrupė. Hidrofobinė liekana gali būti prijungta per tiltelį, tokį kaip C_{1-16} -alkilo grandinė, kuri gali būti pertraukta 1 arba daugiau (t.y. 1-4) heteroatomais, karbonilo arba sulfonilo (SO_2) grupėmis. Geriau, kai vienas iš R_4 ir R_5 yra fenilas, cikloheksilas, indolas, tienilas, chinolinas, tetrahidroizochinolinas, naftilas arba benzodioksolanas, prijungtas per C_{1-16} -alkilą, kuris gali būti pertrauktas heteroatomu arba karbonilu, o antrasis yra H, karboksimetilas arba karboksietilas.

Pageidautina, kad **A** nebūtų, arba būtų CH_2 .

Pageidautina, kad **B** būtų S arba CH_2 .

Pageidautina, kad **D** būtų CH_2 .

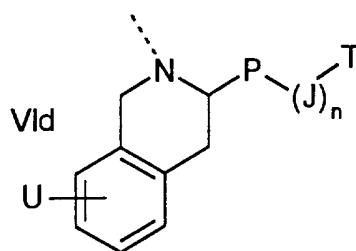
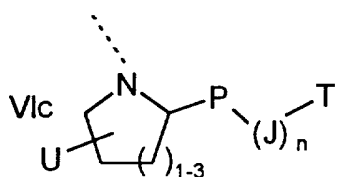
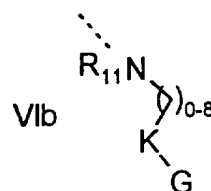
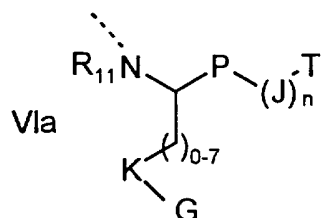
Pageidautina, kad **E** būtų CH, pakeistas $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$, kur R_1 yra toks, kaip aprašyta anksčiau.

Pageidautina, kad **X** būtų CH-R_5 arba N-R_5 .

Pageidautina, kad **Y** būtų CH-R_8 arba S.

Pageidautina, kad **Z** būtų O.

Tinkamiausiame šio išradimo realizavimo variante R_1 yra atvaizduotas viena iš VIa-VId formulių:



kuriose:

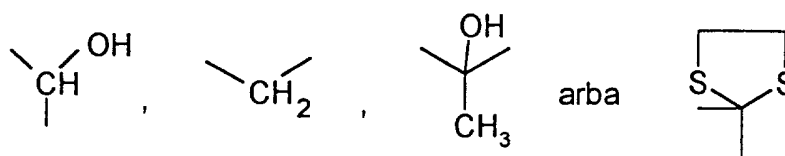
R_{11} yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

K yra jungtis arba $-\text{NH}-$;

G yra C_{1-4} -alkoksigrupė; cianogrupė, $-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; C_6 -cikloalkilas arba arilas, kuriuose yra pakaitai, tokie kaip cianogrupė, $-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; arba 5- arba 6-naris sotus arba nesotus heterociklas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip cianogrupė, NH_2 ; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

U yra cianogrupė, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

P yra jungtis, $-\text{C}(\text{O})-$ arba divalentė grupė;



J yra C_{1-6} -alkilenas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, NH_2 ir C_{1-6} -alkilas, ir jis gali būti pertrauktas heteroatomu, pasirinktu iš O, S ir N;

n yra 0 arba 1; ir

T yra H, OH, aminogrupė, peptido grandinė, C_{1-16} -alkilas, C_{1-16} -alkoksigrupė, C_{6-20} -aralkilas arba heterociklas, kuriame gali būti pakaitų.

Pageidautina, kad **R₁₁** būtų H arba metilas, geriausia H.

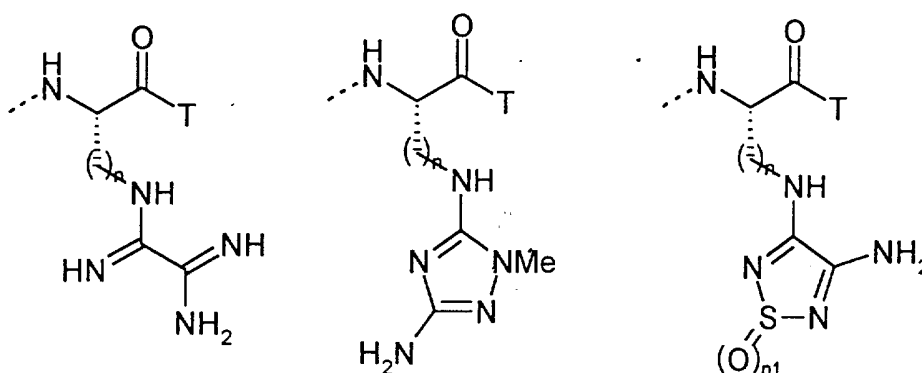
Pageidautina, kad **K** būtų jungtis.

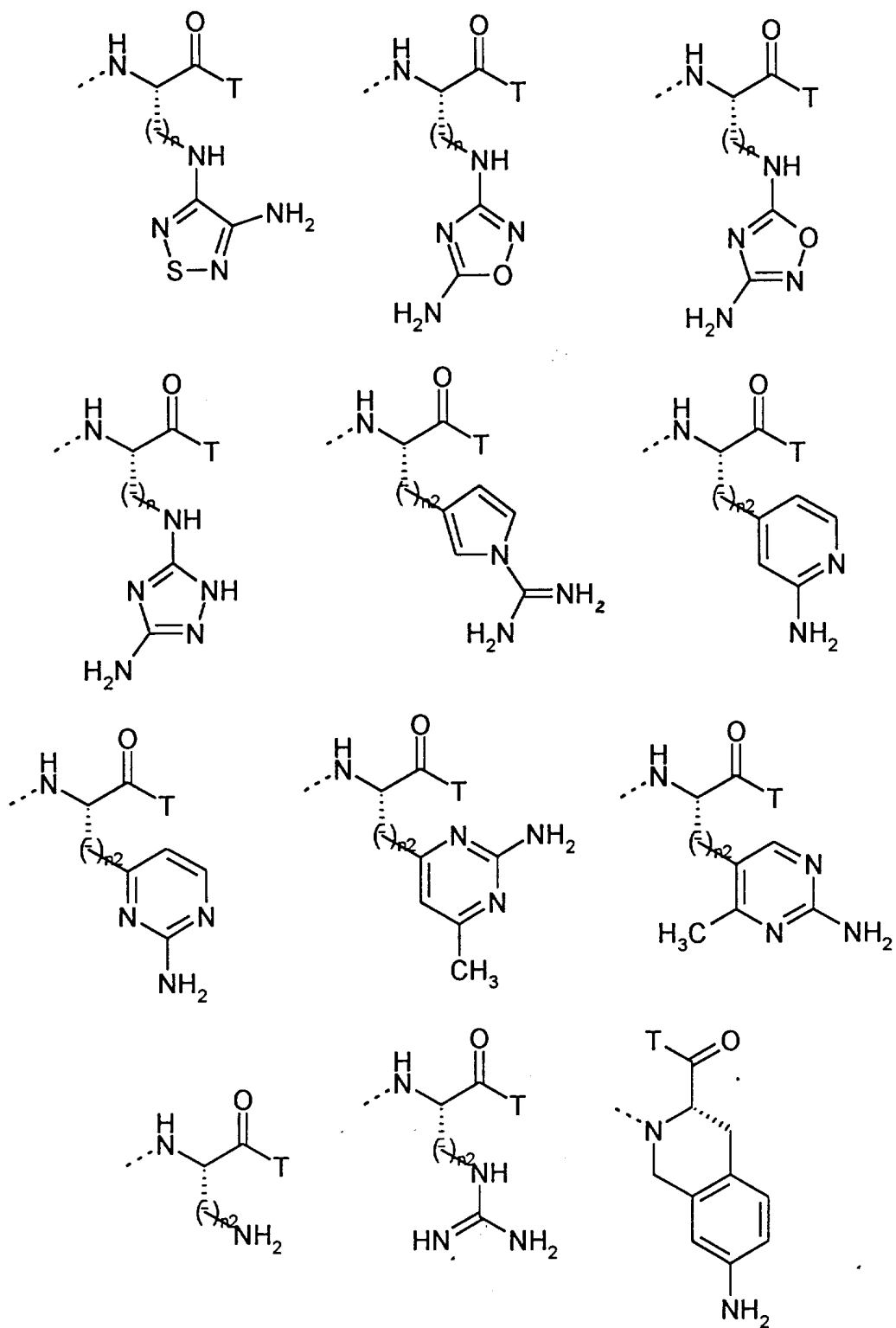
Pageidautina, kad **G** būtų $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, prijungta per 3-7 anglies atomų metileno grandinę, arba fenilas, turintis $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ pakaitą, prijungtą per 0-3 anglies atomų grandinę. Dar geriau, kad G būtų $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, prijungta per 3 anglies atomų grandinę.

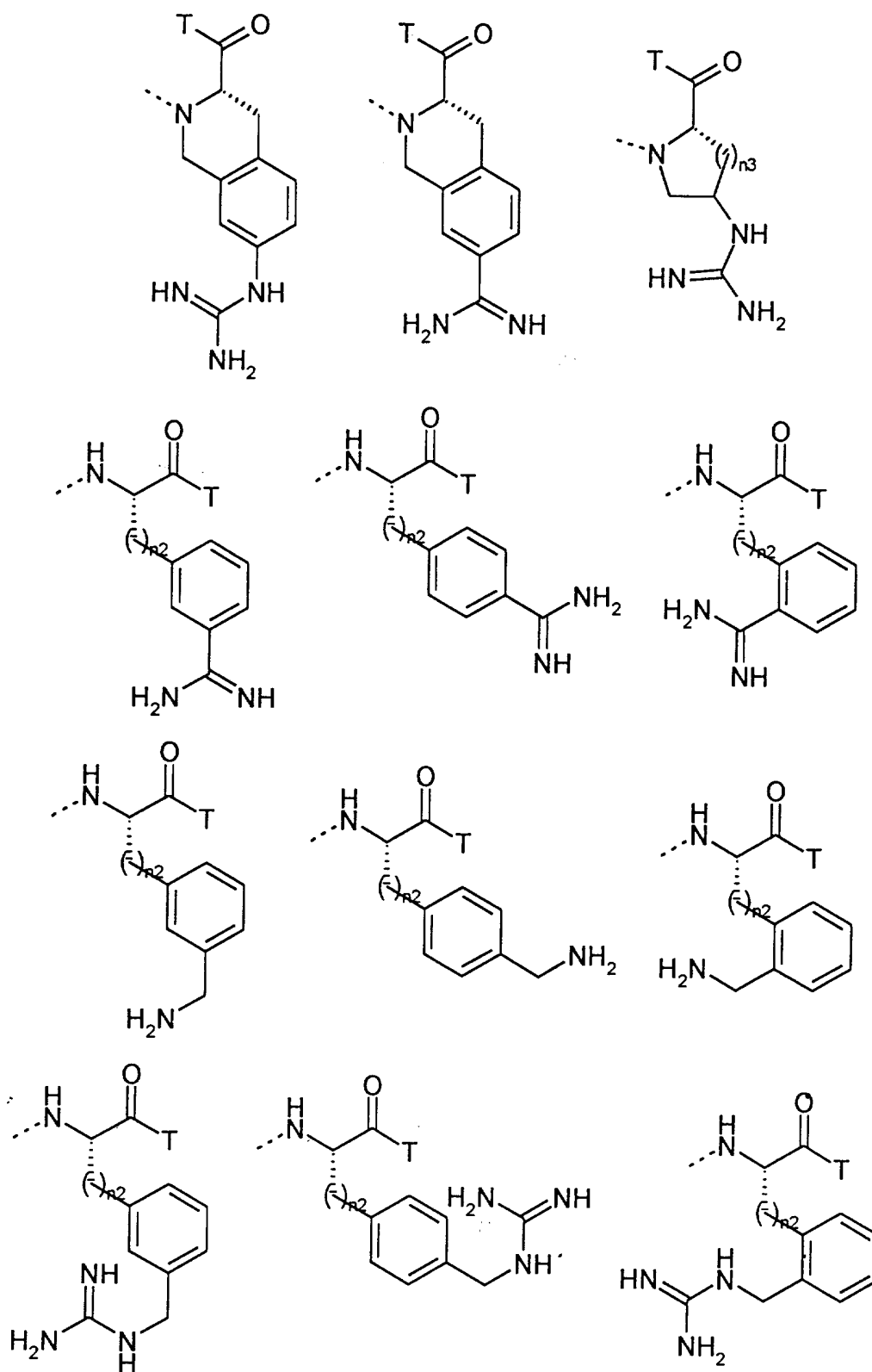
Pageidautina, kad **P** būtų $-\text{C}(\text{O})-$.

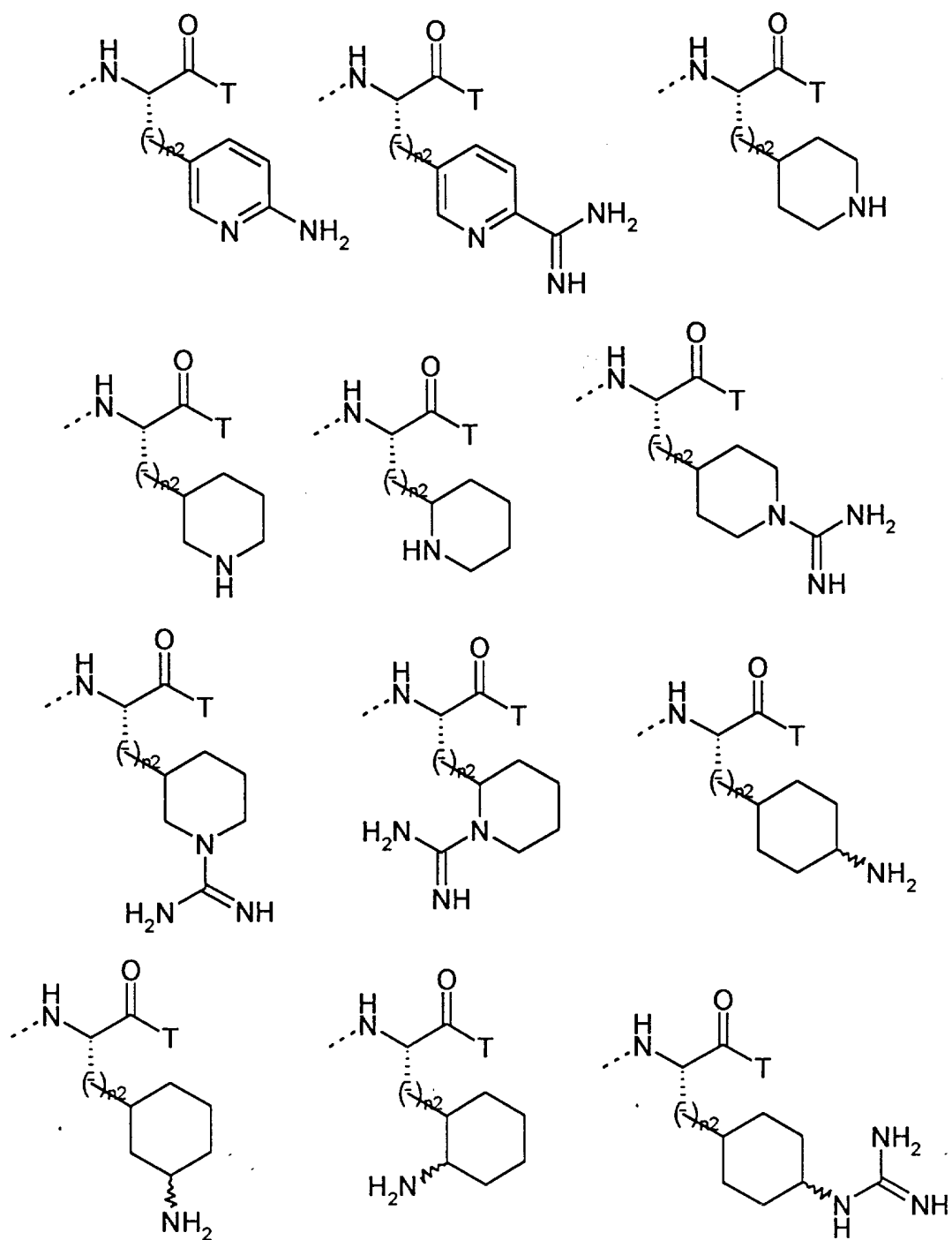
Pageidautina, kad **J** būtų pasirinktas iš $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; ir būtų jungtis, kai n yra 0.

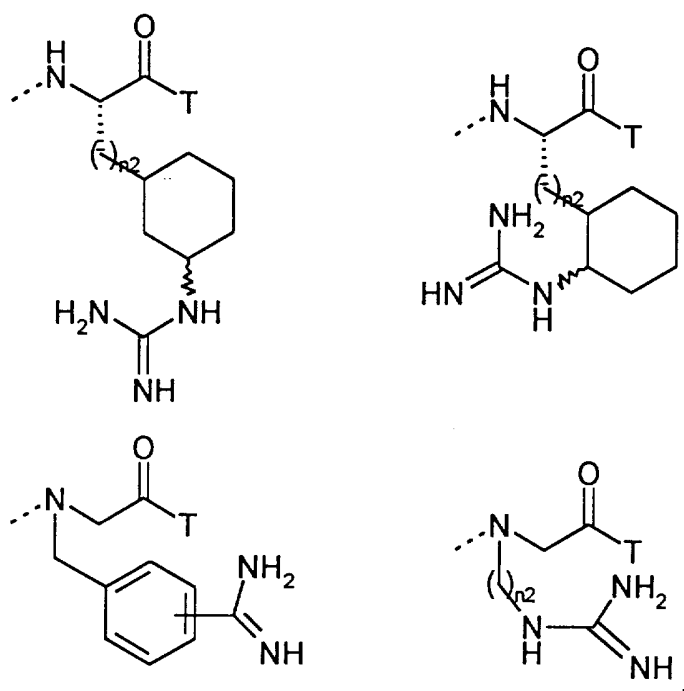
Tam tikruose šio išradimo įgyvendinimo variantuose **R₁** yra pasirinktas iš toliau duodamų aminorūgščių darinių, pagaminamų pagal Bioorg. Med. Chem., 1995, 3:1145 aprašytas metodikas:





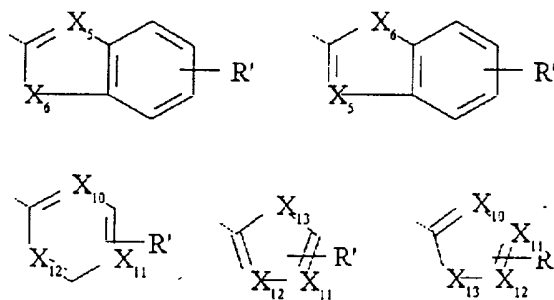






kuriose $n=1-6$, $n_1=1-2$, $n_2=0-7$, o T yra toks, kaip aprašyta anksčiau.

Pageidautiname išradimo realizavimo variante T yra 1-4 aminorūgščių liekanų ilgio peptidas, geriausia fibrinogeno A arba B grandinė, jos fragmentas arba darinys. Kitame pageidautiname variante T yra heterociklas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



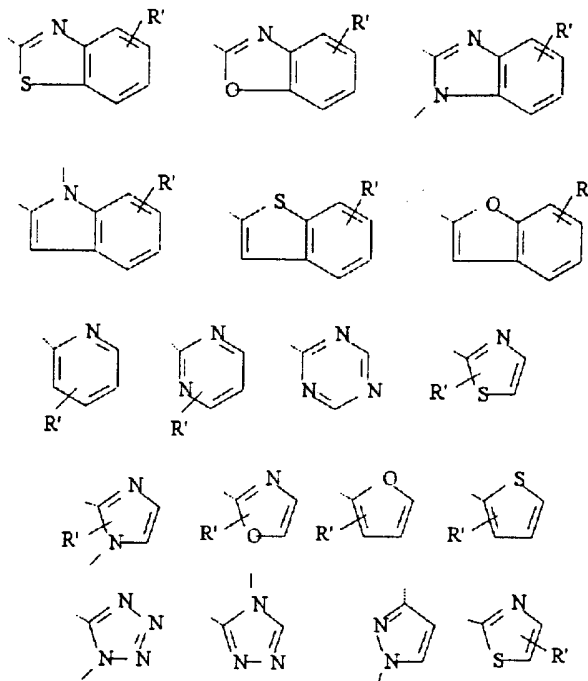
kurioje

X_5 , X_{10} , X_{11} ir X_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N arba C- X_7 , kur X_7 yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas arba C_{6-16} -arilas;

X_6 ir X_{13} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš C, O, N, S, N- X_7 arba CH- X_7 ;

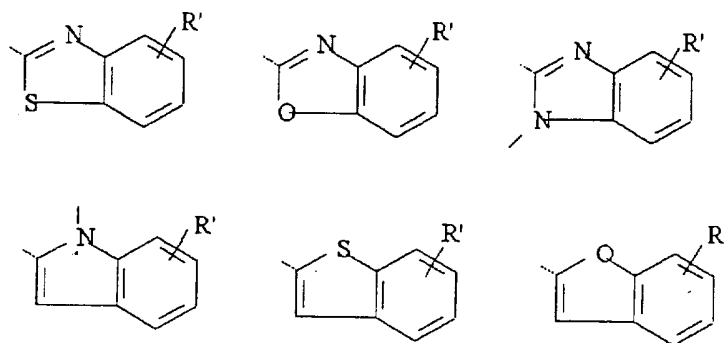
R' yra vandenilis; C_{1-16} -alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip karboksilas; karboksilas; $-C_{0-16}$ -alkilas- CO_2 - C_{1-16} -alkilas; C_{6-20} -aralkilas C_{3-7} -cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

Geriausią T pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:



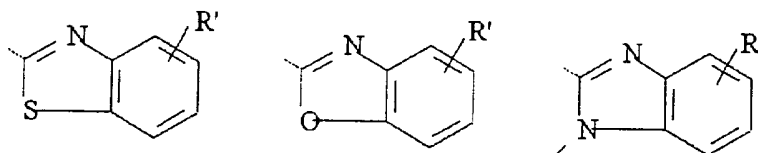
kur R' yra toks, kaip aprašyta aukščiau.

Dar geriau T pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:



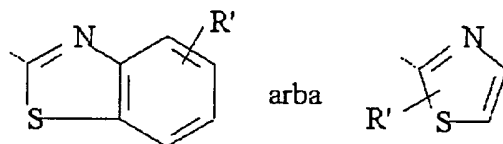
kur R' yra toks, kaip aprašyta aukščiau.

Dar geriau T pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:



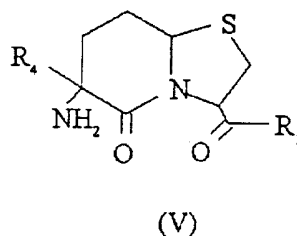
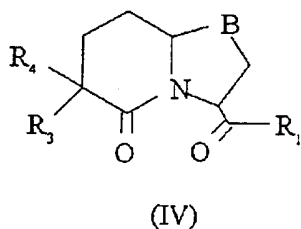
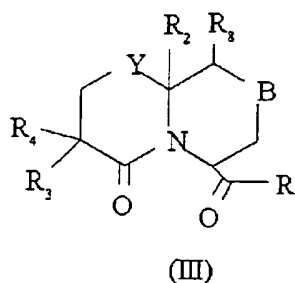
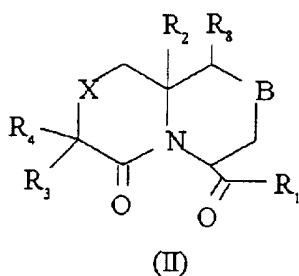
kur R' yra toks, kaip aprašyta aukščiau.

Visų geriausia, kai T yra:

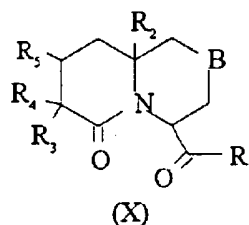
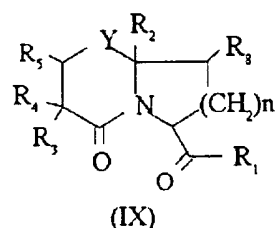
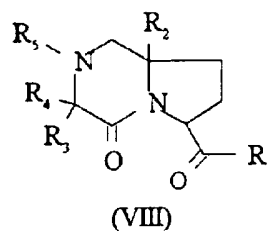
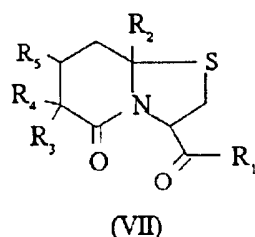


kur R' yra H arba C_{1-4} -alkilas, toks kaip metilas, etilas, propilas arba butilas, o geriausia, kai R' yra vandenilis. Kitame realizavimo variante T yra 1,2-tiazolas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip R' ir/arba yra prijungtas prie J 2-, 3-, 4- arba 5-je žiedo padėtyje.

Tam tikruose realizavimo variantuose šio išradimo junginiai yra atvaizduoti II, III, IV ir V formulėmis, kuriose X, Y, B, R_1 - R_4 ir R_8 yra tokie, kaip aprašyta anksčiau.



Ypatingai tinkamame realizavimo variante, šio išradimo junginiai yra atvaizduoti viena iš VII, VIII, IX ir X formulių:



kuriuose:

B yra O, S, -CH₂- arba -NH-;

Y yra pasirinktas iš O, S, SO, SO₂, N-R₅ ir CH-R₈;

R₁ yra arginilo liekana arba jos analogas arba darinys, kuriuose kaip pakaitas gali būti aminorūgštis, peptidas arba heterociklas;

R₂ yra H arba C₁₋₆-alkilas;

R₃ yra pasirinktas iš H, NR₆R₇ ir C₁₋₆-alkilo; ir

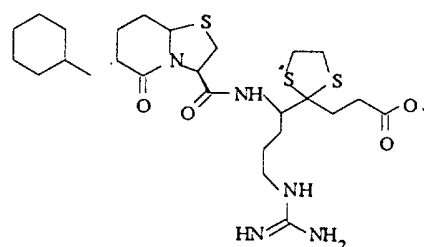
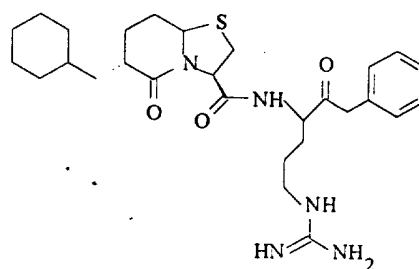
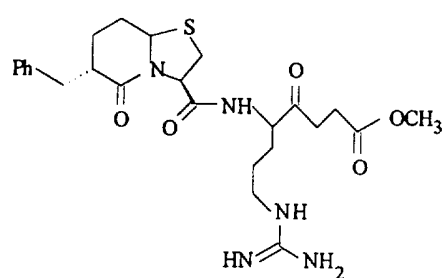
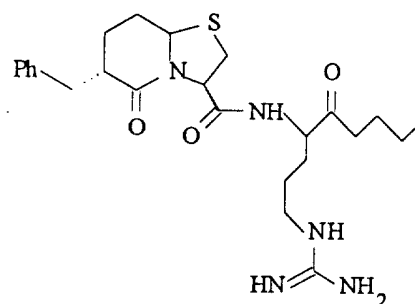
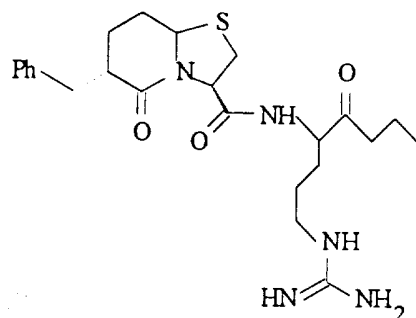
R₄ ir **R₅**, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR₆R₇; C₆₋₁₆-arilo arba C₃₋₇-cikloalkilo, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip C₁₋₆-alkilas; C₁₋₁₆-alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR₆R₇ arba C₆₋₁₆-arilas, heterociklas arba C₃₋₇-cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C₁₋₆-alkilas; aminorūgšties šoninės grandinės; ir hidrofobinės grupės;

R₈ yra vandenilis, C₁₋₆-alkilas, kuris gali būti pertrauktas 1 arba 2 heteroatomais; C₆₋₁₆-arilas, C₃₋₇-cikloalkilas arba heterociklinis žiedas arba hidrofobinė grupė; ir

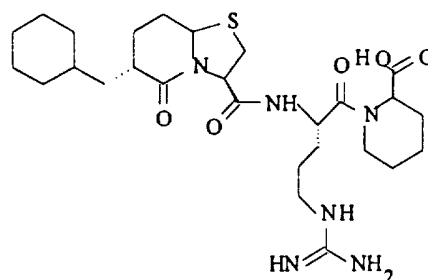
n yra 1 arba 2.

Tinkami VII formulės junginiai yra:

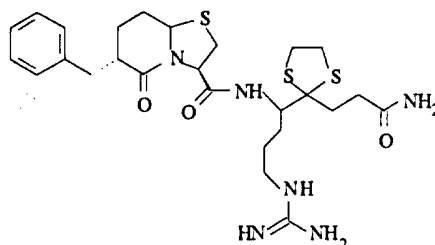
- 0005 6S-benzilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(propilketoargininas)
- 0010 6S-benzilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(butilketoargininas)
- 0015 6S-benzilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(propilkarbmetoksiketoargininas)
- 0020 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(benzilketoargininas)
- 0025 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(karbmetoksipropilcikloditioketalargininas)



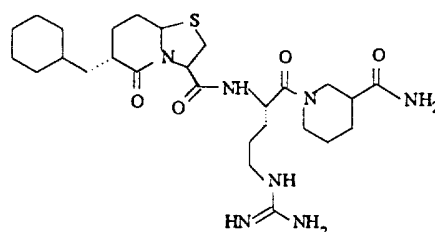
0030 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido((S)-Arg-(R)-
pipe-
kolilinė rūgštis)



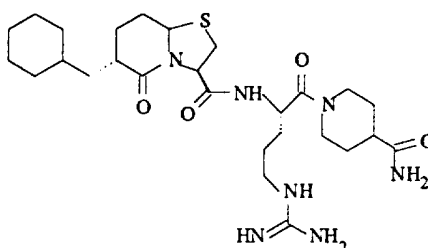
0035 6S-benzilheksahidro-5-okso-
5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-
karboksamido(karboksamido-
propilcikloditioketalargininas)



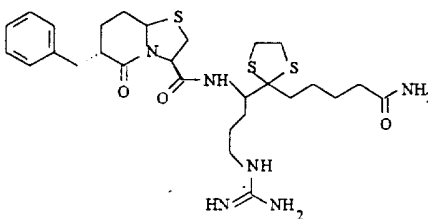
0040 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido((S)-Arg-
nipekotamidas)



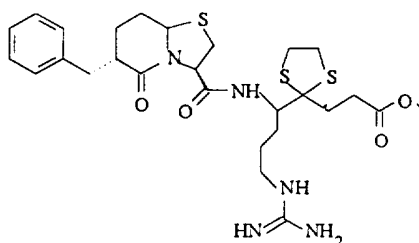
0045 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido((S)-Arg-
izonipekotamidas)



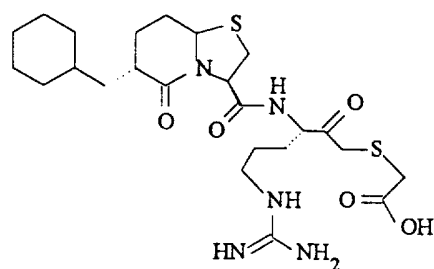
0050 6S-benzilheksahidro-5-okso-
5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-
karboksamido(karboksamido-
pentilcikloditioketalargininas)



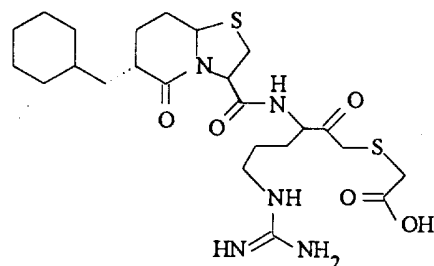
0055 6S-benzilheksahidro-5-okso-
5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-
karboksamido(karbmetoksi-
propilcikloditioketalargininas)



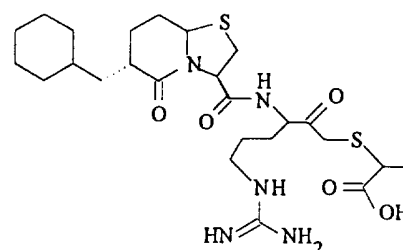
0060 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido(1-karboksi-3-
tiobutilketoargininas)



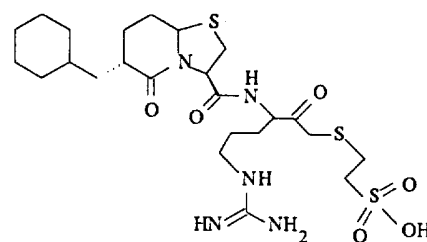
0065 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido(1-karboksi-3-
tiobutilketoargininas)



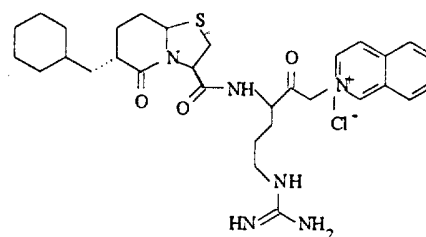
0070 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido(1-karboksi-2-
metil-3-tiobutilketoargininas)



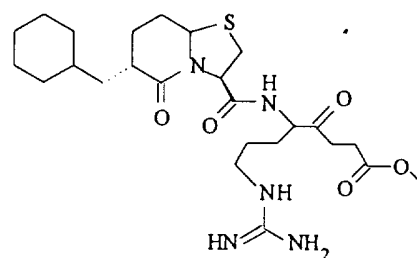
0075 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido((3-tiobutil-
sulforūgšties)ketoargininas)



0080 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-karboksamido(izo-
chinolinio-metilketohomocysteinas)

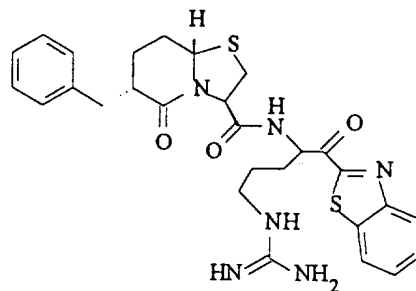


0085 6S-cikloheksilmetilheksahidro-
5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-
3R-
karboksamido(propilkarbmetok-
siketohomocysteinas)

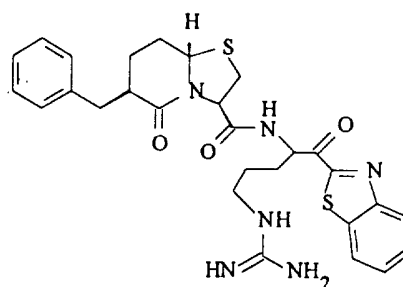


-
- Chemical structures of compounds 10a, 10b, 10c, 10d, and 10e are shown. These structures are variations of the core molecule, differing in the substituent R¹ and the side chain R².
- 10a: R¹ = cyclohexyl, R² = 2-((2-aminoguanidin-1-yl)amino)-3-oxopropyl
 - 10b: R¹ = phenyl, R² = 2-((2-aminoguanidin-1-yl)amino)-3-oxopropyl
 - 10c: R¹ = phenyl, R² = 2-((2-aminoguanidin-1-yl)amino)-3-oxopropyl
 - 10d: R¹ = cyclohexyl, R² = 2-((2-aminoguanidin-1-yl)amino)-3-oxopropyl
 - 10e: R¹ = phenyl, R² = 2-((2-aminoguanidin-1-yl)amino)-3-oxopropyl

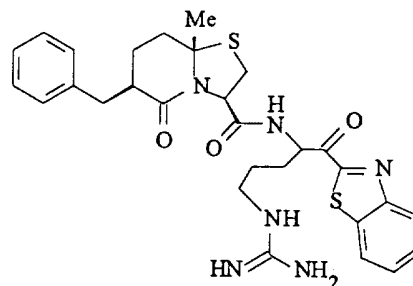
- 0210 6-benzil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[1-benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



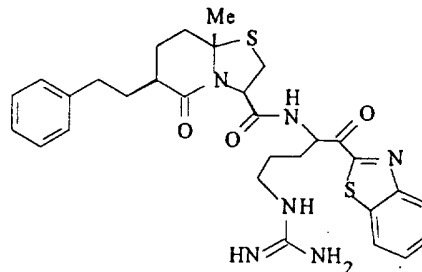
- 0215 6-benzil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[1-benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



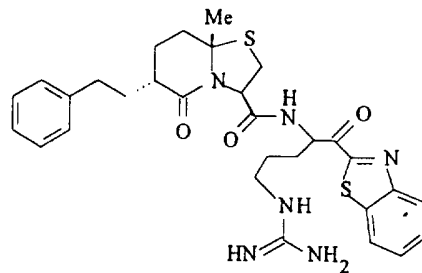
- 0220 6-benzil-8a-metil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[1-benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



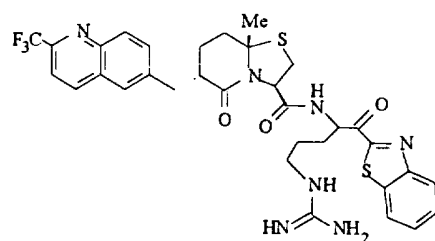
- 0225 8a-Metil-5-okso-6-fenetil-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[1-benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



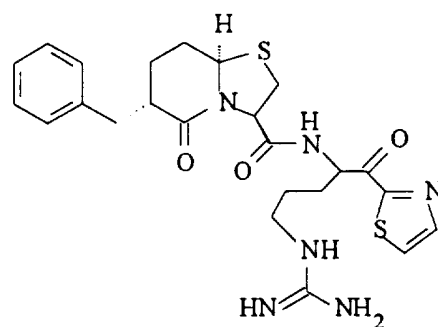
- 0230 8a-Metil-5-okso-6-fenetil-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[1-benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



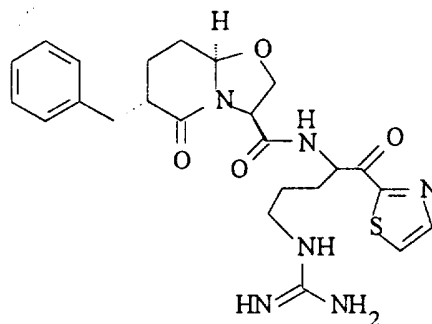
- 0240 8a-Metil-5-okso-6-(2-trifluorometilchinolin-6-ilmetil)-heksahidrotiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[1-benzotiazol-2-karbonil)-4-



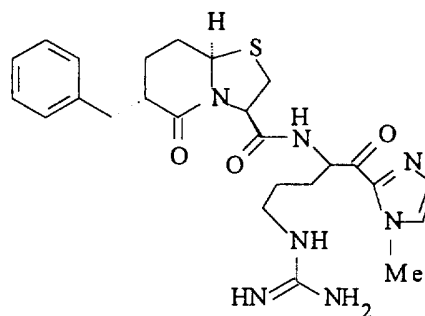
- guanidinobutil]-amidas
 0245 6-Benzil-5-okso-heksahidro-
 tiazolo[3,2-a]piridin-3-
 karboksirūgšties[4-guanidino-
 1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas



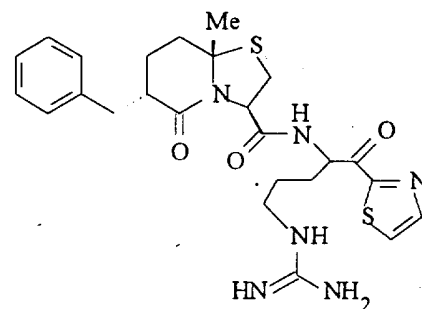
- 0250 6-Benzil-5-okso-heksahidro-
 tiazolo[3,2-a]piridin-3-
 karboksirūgšties[4-guanidino-
 1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas



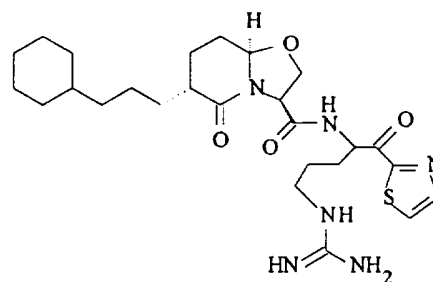
- 0255 6-Benzil-5-okso-heksahidro-
 tiazolo[3,2-a]piridin-3-
 karboksirūgšties[4-guanidino-
 1-(1-metil-1H-imidazol-2-
 karbonil)butil]amidas



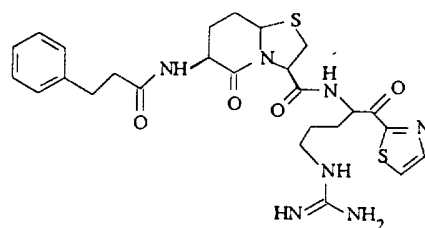
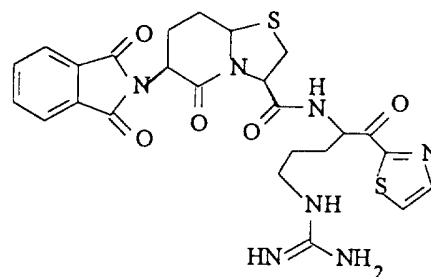
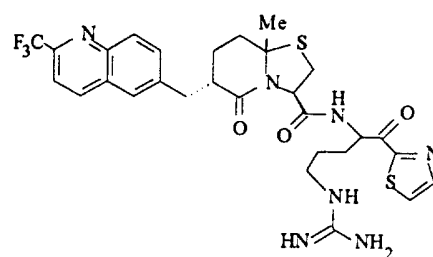
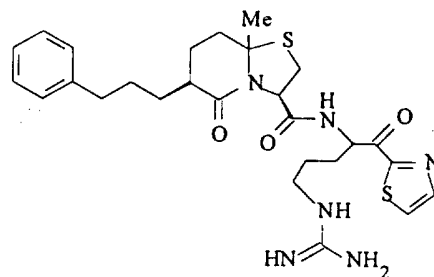
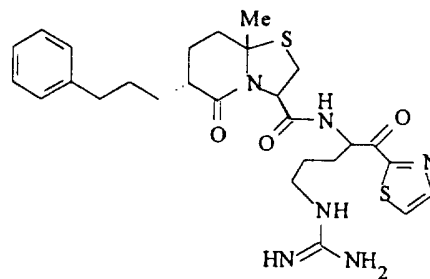
- 0260 6-Benzil-8a-metil-5-okso-
 heksahidro-tiazolo[3,2-
 a]piridin-3-karboksirūgšties[4-
 guanidino-1-(tiazol-2-
 karbonil)butil]amidas



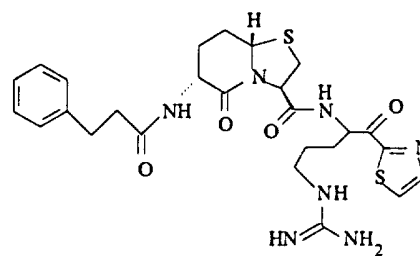
- 0265 5-Okso-6-(3-cikloheksilpropil)-
 heksahidro-tiazolo[3,2-
 a]piridin-3-karboksirūgšties[4-
 guanidino-1-(tiazol-2-
 karbonil)butil]amidas



- 0275 8a-Metil-5-okso-6-(3-fenilpropil)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 0280 8a-Metil-5-okso-6-(3-fenilpropil)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 0285 8a-Metil-5-okso-6-(2-trifluor-metilchinolin-6-ilmetil)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 0295 6-(1,3-Diokso-1,3-dihidroizoindol-2-il)-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 0305 5-Okso-6-(3-fenilpropionil-amino)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas



- 0315 5-Okso-6-(3-fenilpropionil-amino)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas



Tinkamesni VII formulės junginiai yra:

- 0085 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(propilkarbometoksiketoargininas);
- 0090 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido((propilketo)Arg-Phe-Arg-NH₂);
- 0095 6S-benzilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido((propano rūgštis)ketoargininas);
- 0105 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(a-benzotiazolketoargininas);
- 0210 6-benzil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas;
- 0220 6-benzil-8a-metil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas;
- 0240 8a-metil-5-okso-6-(2-trifluormetil-chinolin-6-ilmetil)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas;
- 0245 6-benzil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas;
- 0260 6-benzil-8a-metil-5-okso-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0265 5-okso-6-(3-cikloheksil-propil)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas;
- 0285 8a-metil-5-okso-6-(2-trifluormetil-chinolin-6-ilmetil)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas; ir

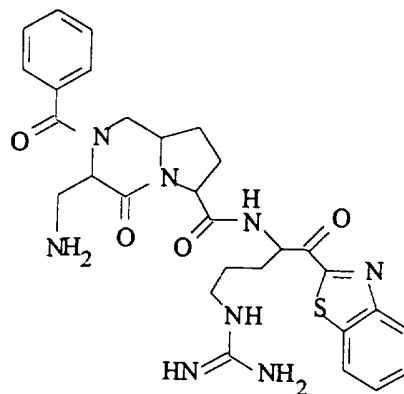
- 0315 5-okso-6-(3-fenil-propionilamino)-heksahidro-tiazolo[3,2-a]piridin-3-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas.

Patys tinkamiausi VII formulės junginiai yra:

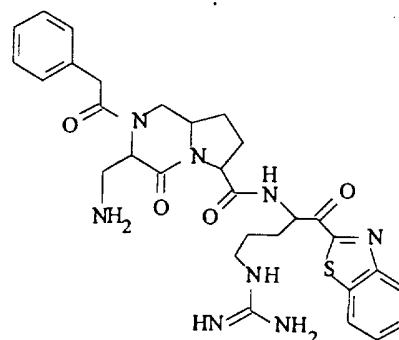
- 0085 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(propilkarbometoksiketoargininas); ir
- 0105 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(a-benzotiazolketoargininas).

Pageidautini VIII formulės junginiai yra:

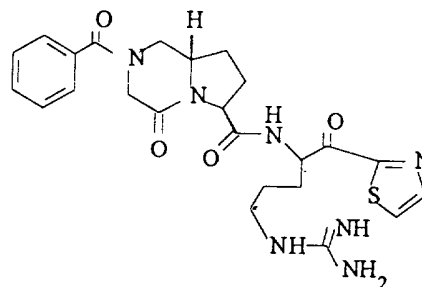
- 0325 3-Aminometil-2-benzoil-4-okso-oktahidro-pirollo[1,2-a]piridin-6-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas



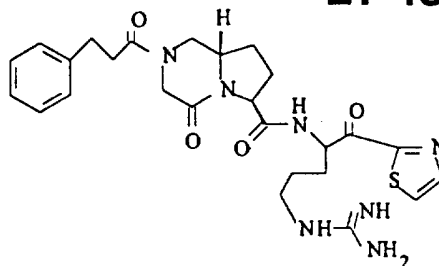
- 0330 3-Aminometil-4-okso-2-fenilacetil-oktahidro-pirollo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas



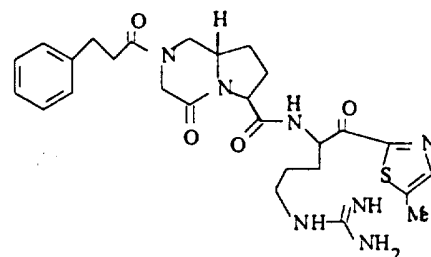
- 0335 2-Benzoil-4-okso-oktahidro-pirollo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas



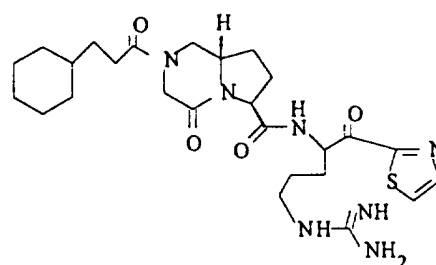
0340 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas



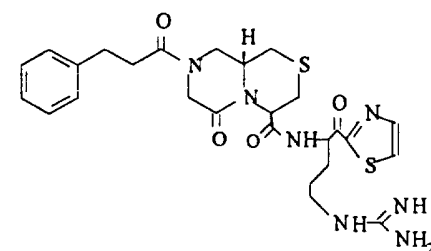
0345 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(5-metiltiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



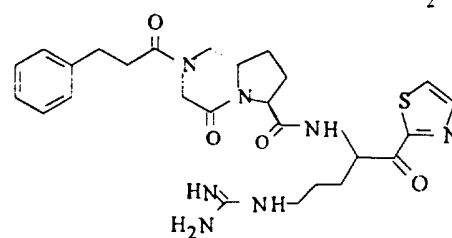
0350 2-(3-cikloheksilpropionil)-4-
okso-oktahidro-pirololo[1,2-
a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-
guanidino-1-(2-tiazolkarbonil)-
butil]amidas



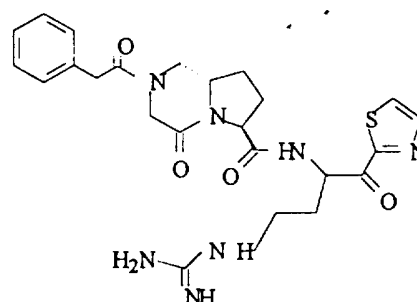
0355 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-
diazanaftalen-4-
karboksirūgšties-[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



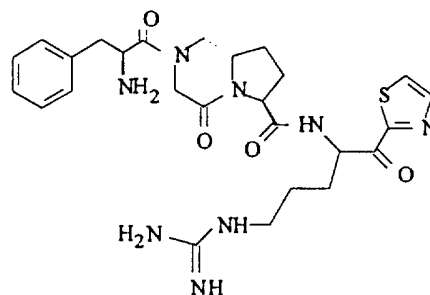
0365 4-Okso-2-(4-fenilbutiril)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



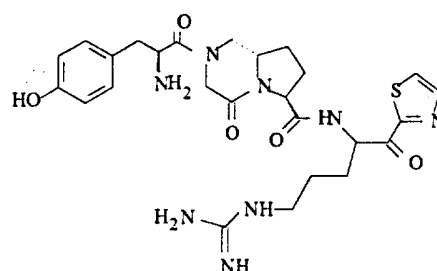
0370 4-Okso-2-fenilacetil-oktahidro-
pirololo[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



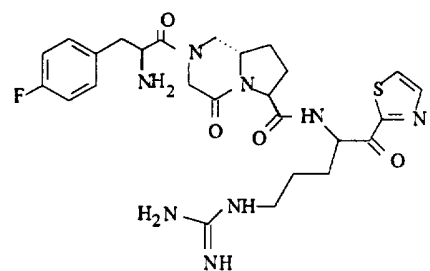
- 0375 2-(2-Amino-3-fenilpropionil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



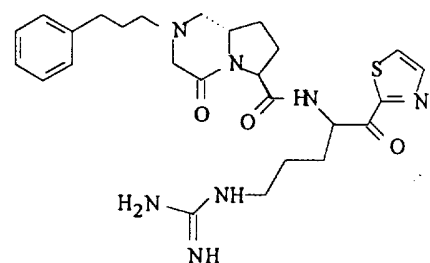
- 0380 2-[2-Amino-3-(4-hidroksifenil)-propionil]-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



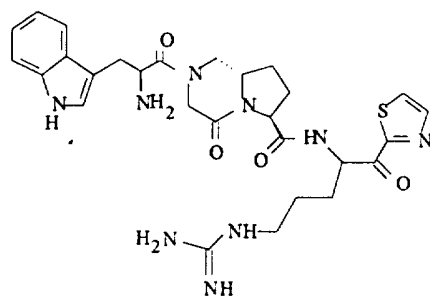
- 0385 2-[2-Amino-3-(4-fluorfenil)-propionil]-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



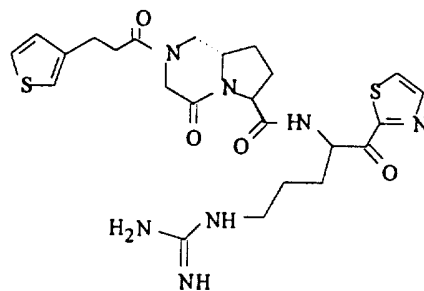
- 0390 4-okso-2-(3-fenilpropil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



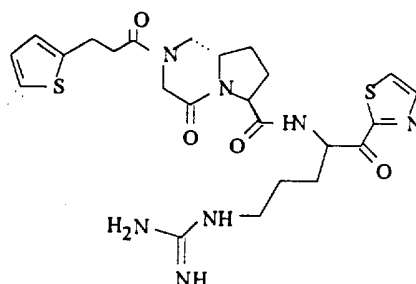
- 0395 2-[2-Amino-3-(1H-indol-3-il)-propionil]-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



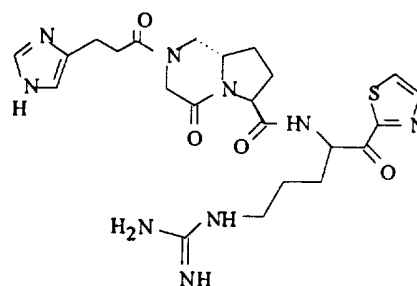
- 0400 4-okso-2-(3-tiofen-3-ilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



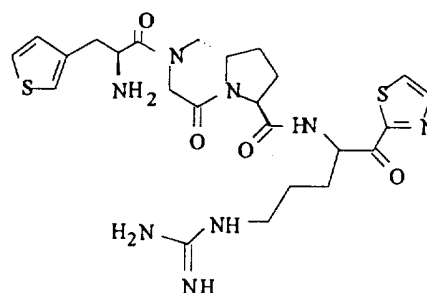
- 0405 4-okso-2-(3-tiofen-2-ilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



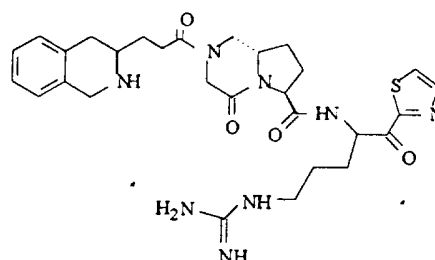
- 0410 2-(3-1H-lmidazol-4-il-propionil)-
4-okso-oktahidro-pirol[1,2-
a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-
guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas

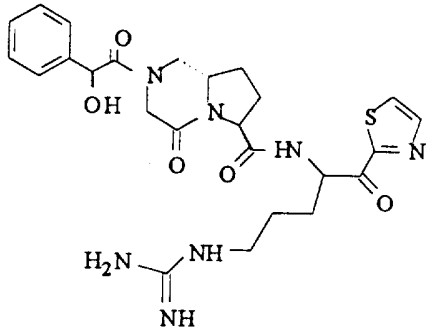
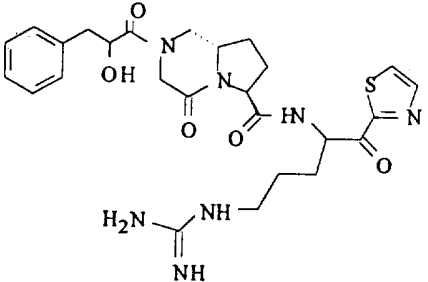
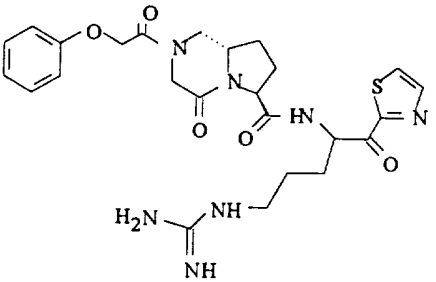
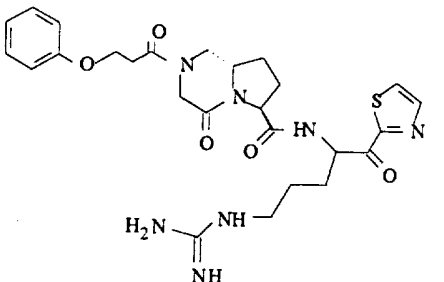
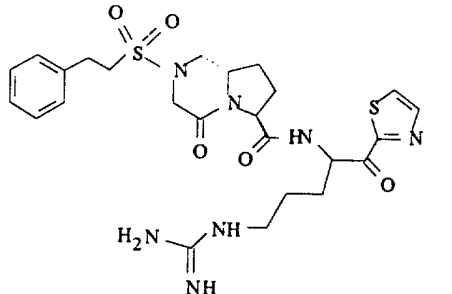


- 0415 2-(2-Amino-3-tiofen-3-
propionil)-4-okso-oktahidro-
pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksi-
rūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-
2-karbonil)-butil]amidas

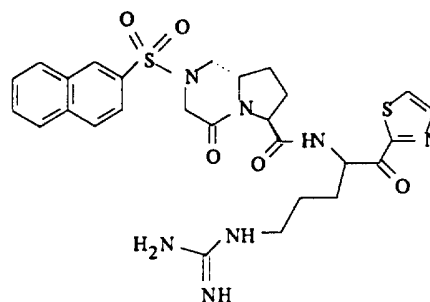


- 0420 4-Okso-2-(1,2,3,4-tetrahydro-
izochinolin-3-karbonil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-
karboksirūgšties[4-guanidino-
1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas

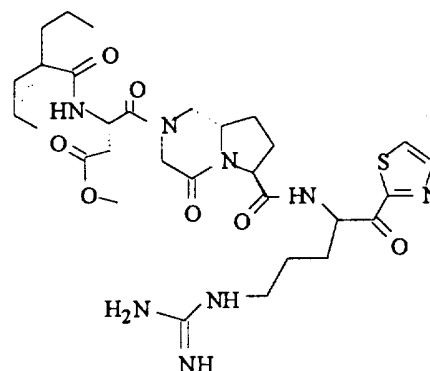


- 0425 2-(Hidroksifenilacetil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas
- 
- 0430 2-(2-Hidroksi-3-fenilpropionil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas
- 
- 0435 4-Okso-2-fenoksiacetiloktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas
- 
- 0440 4-Okso-2-(3-fenoksipropionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas
- 
- 0445 4-Okso-2-(2-feniletansulfonil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas
- 

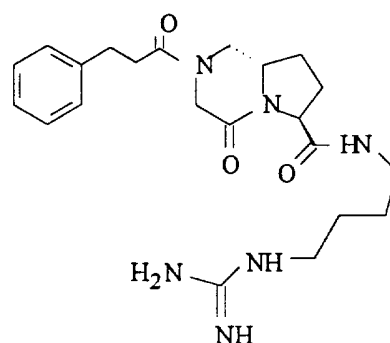
- 0450 2-(Naftalen-2-sulfonil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



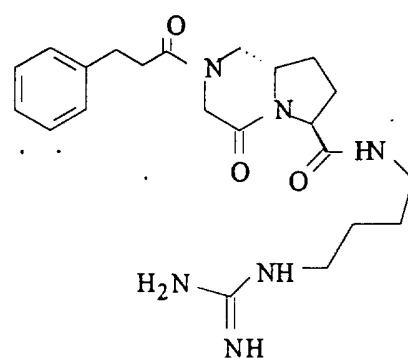
- 0455 4-(6-[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butilkarbamoil]-4-okso-heksahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-2-il)-4-okso-3-(2-propilpentanoilamino)-butan-karboksirūgšties metilo esteris



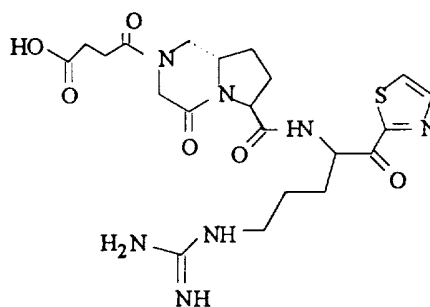
- 0460 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-butil]amidas



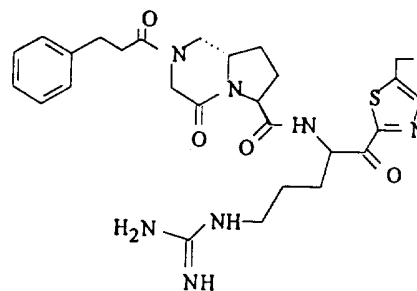
- 0465 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[3-guanidino-propil]amidas



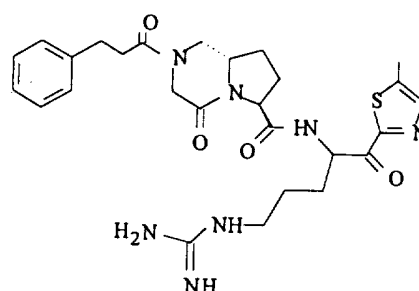
- 0470 4-(6-[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butilkarbamoil]-4-okso-heksahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-2-il)-4-okso-butan-karboksirūgštis



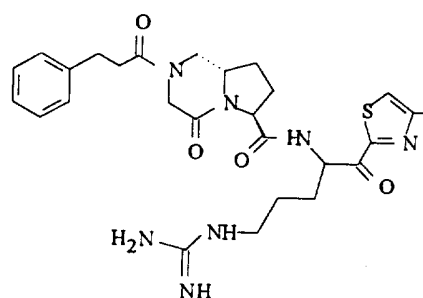
- 0475 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(5-
etiltiazol-2-karbonil)-4-
guanidinobutil]-amidas



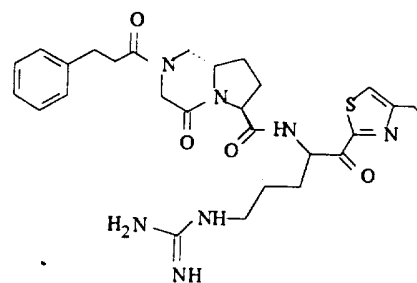
- 0480 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(5-metiltiazol-2-
karbonil)-butil]amidas



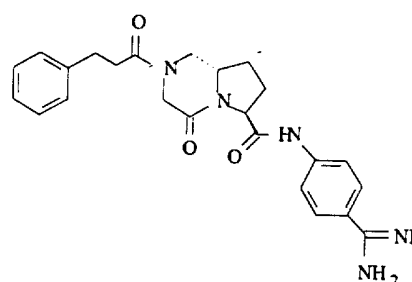
- 0485 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(4-metiltiazol-2-
karbonil)-butil]amidas



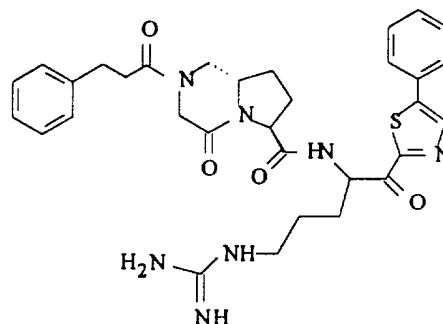
- 0490 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(4-
etiltiazol-2-karbonil)-4-
guanidinobutil]-amidas



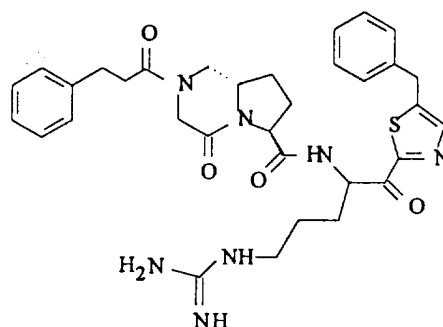
- 0495 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties (4-karbami-
midoil-fenil)amidas



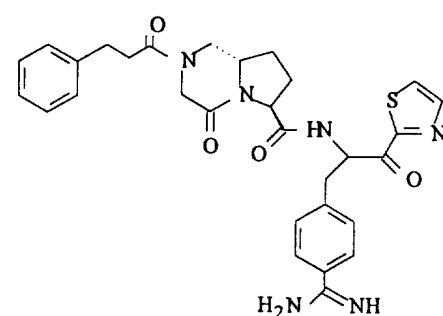
0500 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [4-
guanidino-1-(5-fenil-tiazol-2-
karbonil)butil]amidas



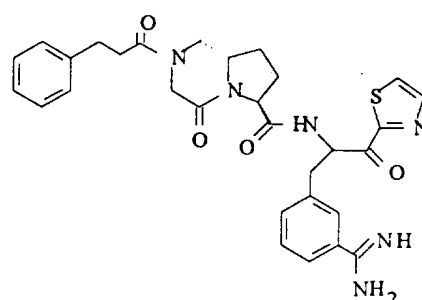
0505 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [1-(5benzil-
tiazol-2-karbonil)-4-
guanidinobutil]amidas



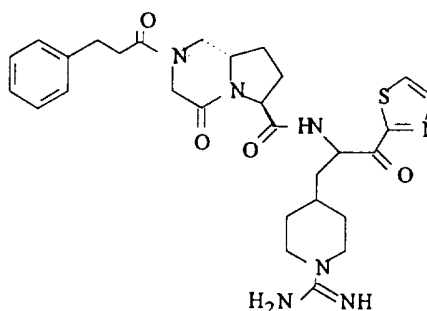
0510 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [1-(4-
karbamimidoilbenzil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletil]amidas



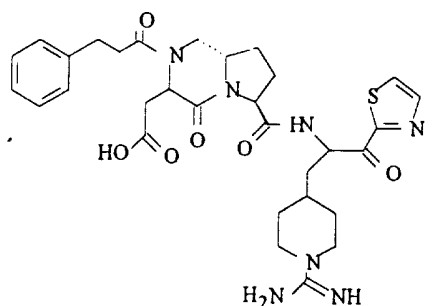
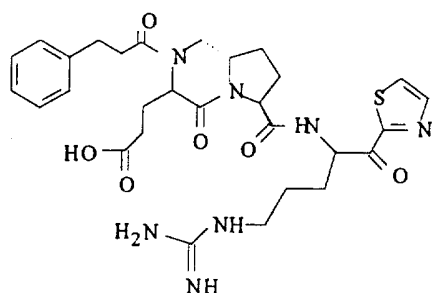
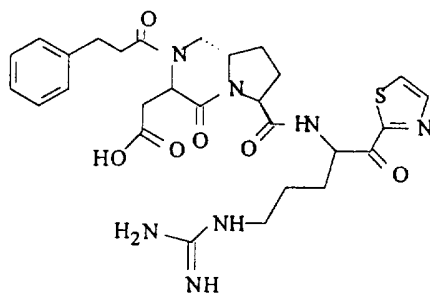
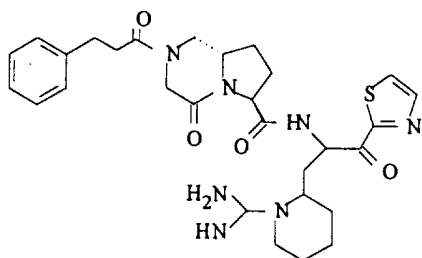
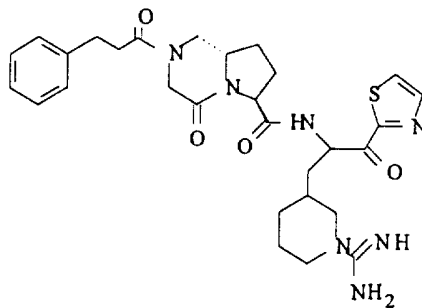
0515 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [1-(3-
karbamimidoilbenzil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletil]amidas



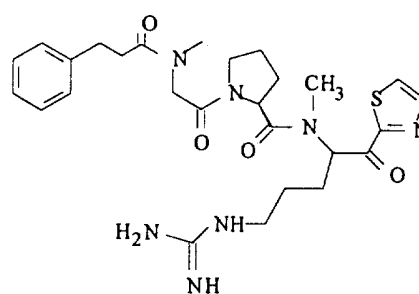
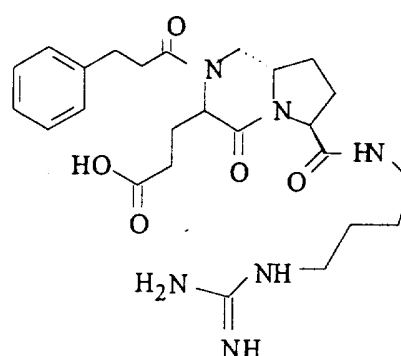
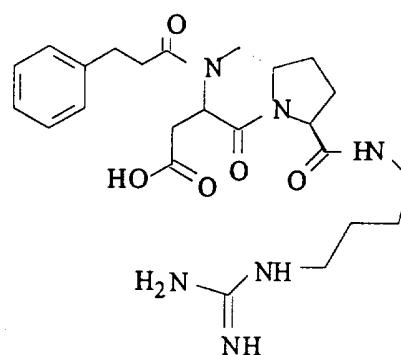
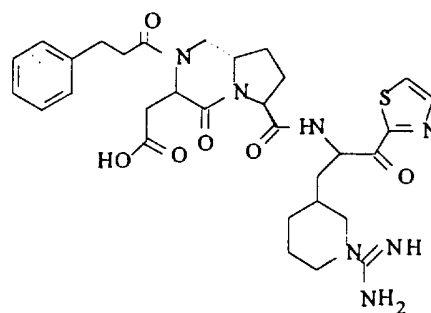
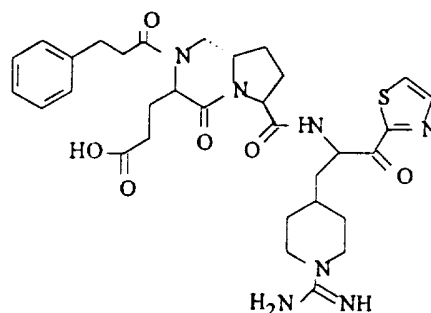
0520 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [1-(1-
karbamimidoilpiperidin-4-il-
metil)-2-okso-2-tiazol-2-iletil]-
amidas



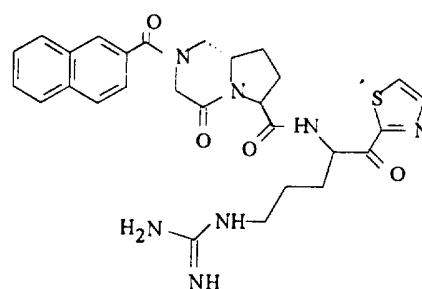
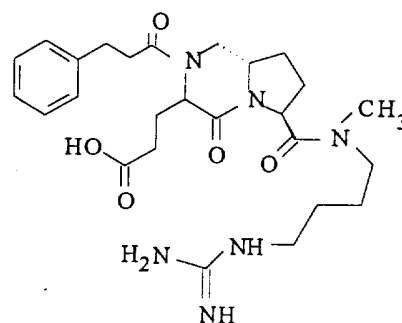
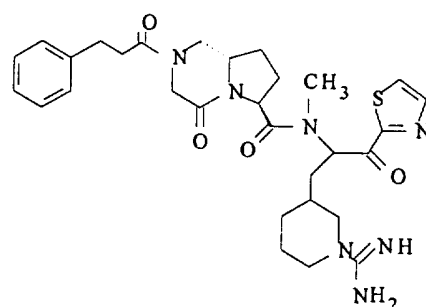
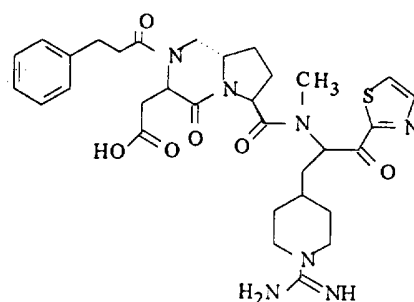
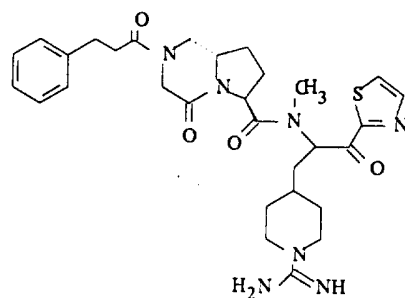
- 0525 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [1-(1-
karbamimidoilpiperidin-3-
ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-
iletil]amidas
- 0530 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [1-(1-
karbamimidoilpiperidin-2-
ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-
iletil]amidas
- 0535 [6-[4-Guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)-butilkarbamoil]-4-
okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
3-il]acto rūgštis
- 0540 [6-[4-Guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)-butilkarbamoil]-4-
okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
3-il]propankarboksirūgštis
- 0545 [6-[1-(1-Karbamimidoil-
piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletilkarbamoil]-4-okso-
2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-
pirololo[1,2-a]-pirazin-3-il]acto
rūgštis

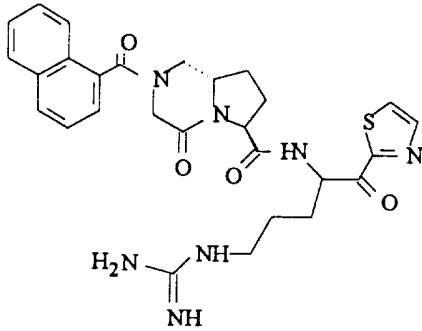
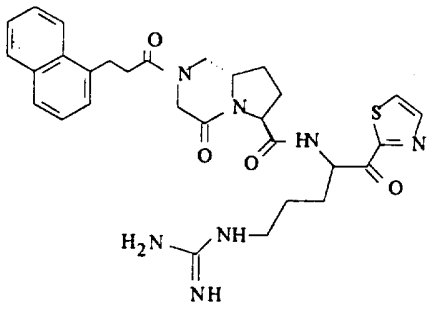
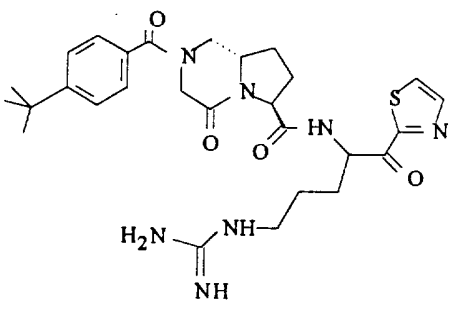
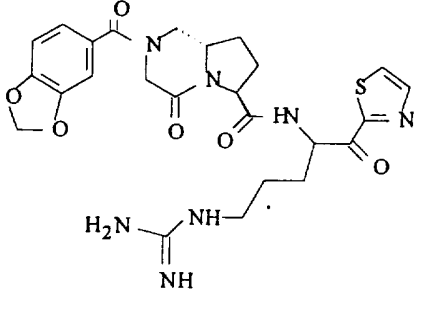
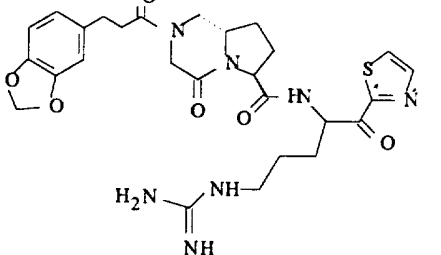


- 0550 3-[6-[1-(1-Karbamimidoil-
piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletilkarbamoil]-4-okso-
2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-
pirolo[1,2-a]-pirazin-3-il]acto
rūgštis
- 0555 [6-[1-(1-Karbamimidoil-
piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletilkarbamoil]-4-okso-
2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-
pirolo[1,2-a]-pirazin-3-il]acto
rūgštis
- 0560 [6-(3-Guanidinopropilkarba-
moil)-4-okso-2-(3-
fenilpropionil)-oktahidro-
pirolo[1,2-a]-pirazin-3-il]acto
rūgštis
- 0565 3-[6-(3-Guanidinopropilkarba-
moil)-4-okso-2-(3-
fenilpropionil)-oktahidro-
pirolo[1,2-a]-pirazin-3-
il]propankarboksirūgštis
- 0570 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirolo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgštis [4-
guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)butil]-metil-amidas

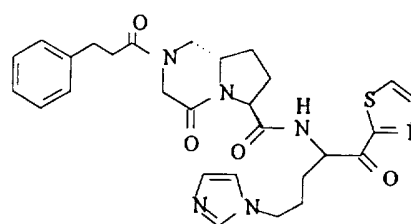
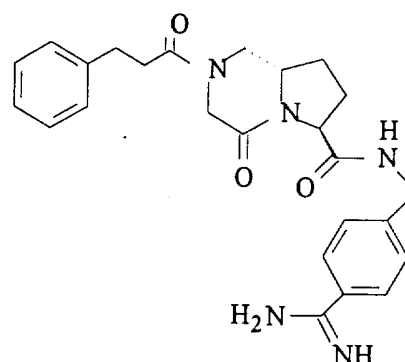
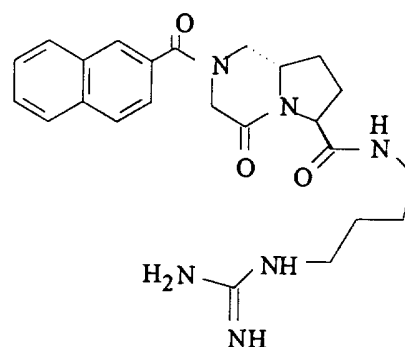
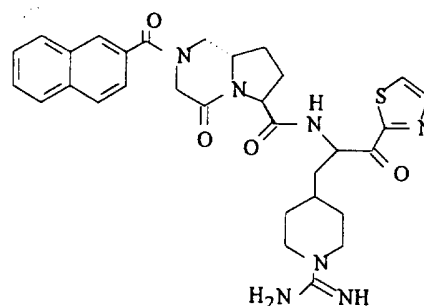
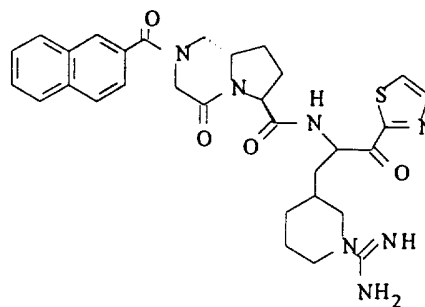


- 0575 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(1-
karbamimidoil-piperidin-4-
ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-iletil]-
metilamidas
- 0580 [6-[1-(1-Karbamimidoil-
piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletil]metilkarbamoil]-4-
okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
3-il]acto rūgštis
- 0585 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(1-
karbamimidoil-piperidin-3-
ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-iletil]-
metilamidas
- 0590 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties (3-
guanidinopropil)metilamidas
- 0595 2-(Naftalen-2-karbonil)-4-okso-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)butil]amidas

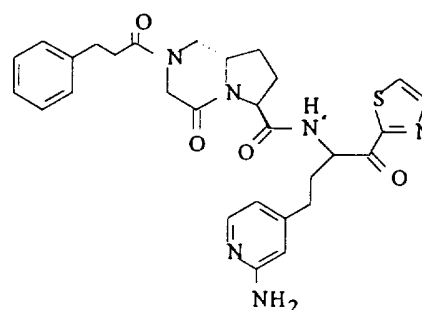
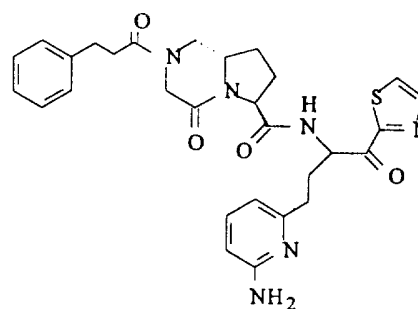
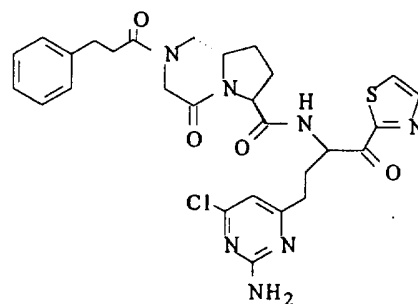
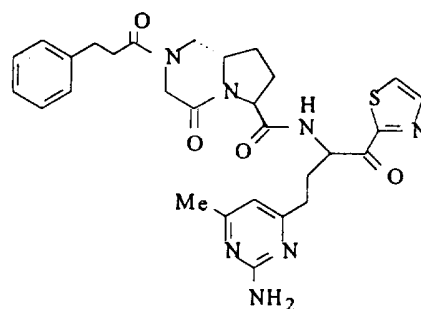
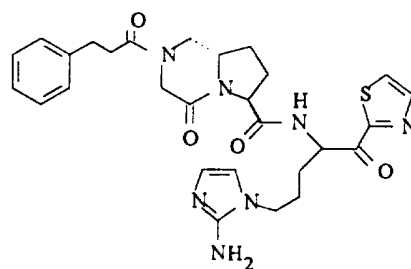


- 0600 2-(Naftalen-1-karbonil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 
- 0605 2-(3-Naftalen-1-ilpropionil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 
- 0610 2-(4-tret-Butilbenzoiļ)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 
- 0615 2-(Benzo[1,3]dioksol-5-karbonil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 
- 0620 2-(3-Benzo[1,3]dioksol-5-ilpropionil)-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 

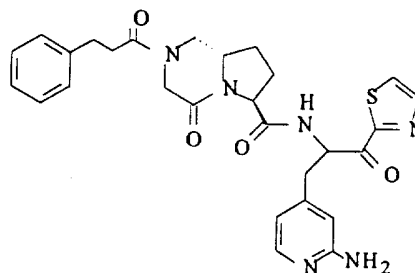
- 0625 2-[2-(2-Metilbenziliden)-but-3-enoil]-4-okso-oktahidro-pirololo-[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgšties [1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas
- 0630 2-[2-(2-Metilbenziliden)-but-3-enoil]-4-okso-oktahidro-pirololo-[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgšties [1-(1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas
- 0635 2-(2-Benziliden)-pent-3-enoil]-4-okso-oktahidro-pirololo-[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgšties (3-guanidinopropil)amidas
- 0640 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgšties 4-karbamimidoil-benzilamidas
- 0645 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgšties [4-imidazol-1-il-1-(tiazol-2-



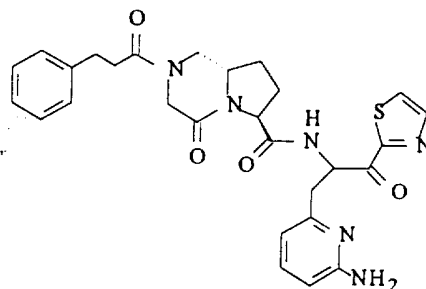
- karbonil)butil]amidas
- 0650 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-(2-
amino-imidazol-1-il)-1-(tiazol-2-
karbonil)butil]amidas
- 0655 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [3-(2-
amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1-
(tiazol-2-karbonil)propil]amidas
- 0670 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [3-(2-
amino-6-chlor-pirimidin-4-il)-1-
(tiazol-2-karbonil)propil]amidas
- 0675 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [3-(6-
amino-6-chlor-piridin-2-il)-1-
(tiazol-2-karbonil)propil]amidas
- 0680 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [3-(2-
amino-piridin-4-il)-1-(tiazol-2-
karbonil)propil]amidas



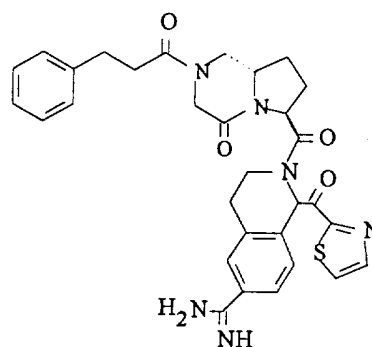
- 0685 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [2-(2-
amino-piridin-4-il)-1-(tiazol-2-
karbonil)etil]amidas



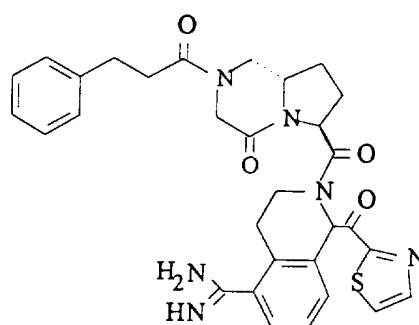
- 0690 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [2-(6-
amino-piridin-2-il)-1-(tiazol-2-
karbonil)etil]amidas



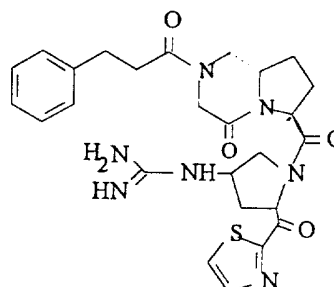
- 0695 2-[4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karbonil]-3-(tiazol-2-karbonil)-
1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-
karboksamidas



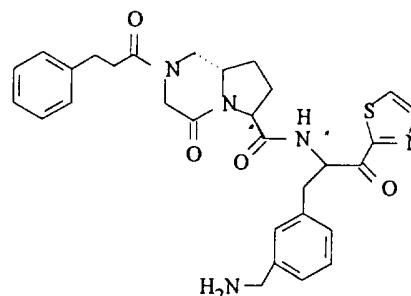
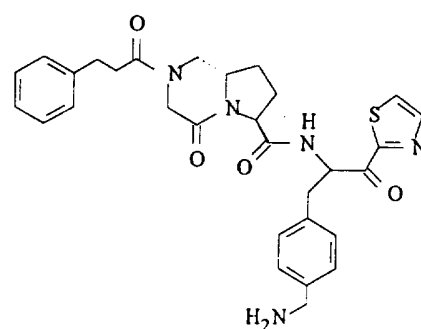
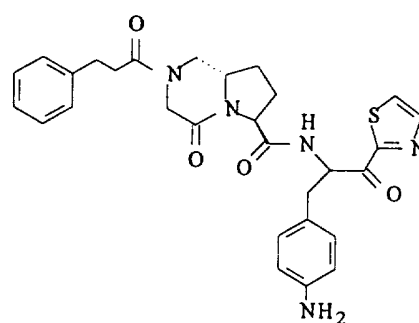
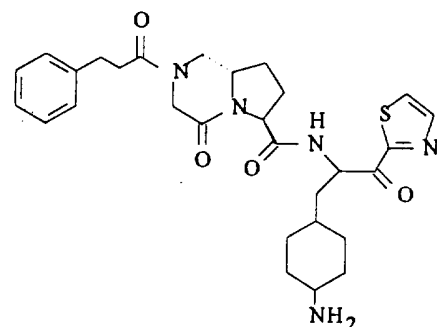
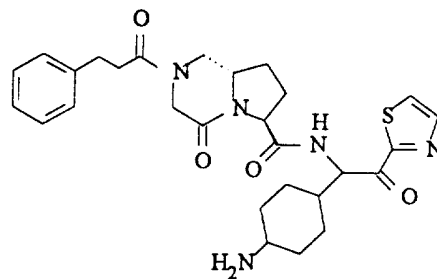
- 0700 2-[4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karbonil]-3-(tiazol-2-karbonil)-
1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-
karboksamidas



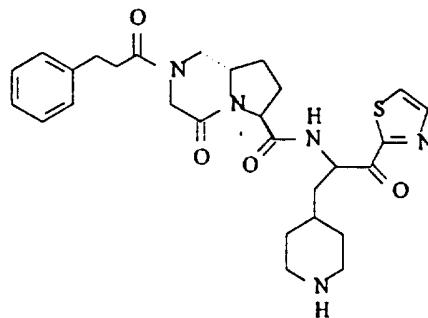
- 0705 N-[1-4-Okso-2-(3-
fenilpropionil)-oktahidro-
pirol[1,2-a]-pirazin-6-
karbonil]-5-(tiazol-2-karbonil)-
pirolidin-3-il]guanidinas



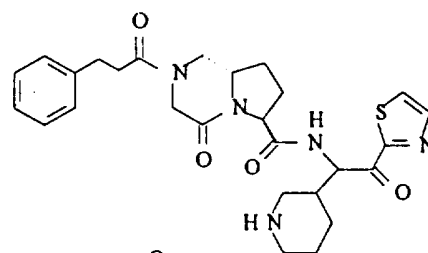
- 0710 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(4-
amino-cikloheksil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletil]amidas
- 0715 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(4-
amino-cikloheksilmetil)-2-okso-
2-tiazol-2-iletil]amidas
- 0720 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(4-
amino-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-
iletil]amidas
- 0725 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(4-
amino-metilbenzil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletil]amidas
- 0730 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(3-
amino-metil-benzil)-2-okso-2-
tiazol-2-iletil]amidas



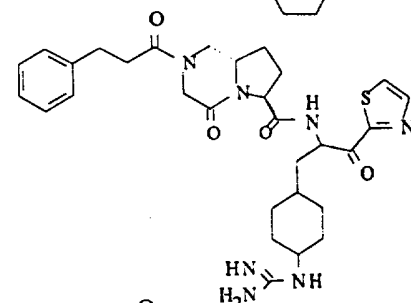
0735 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties (2-okso-1-
piperidin-4-il-2-tiazol-2-
iletil)amidas



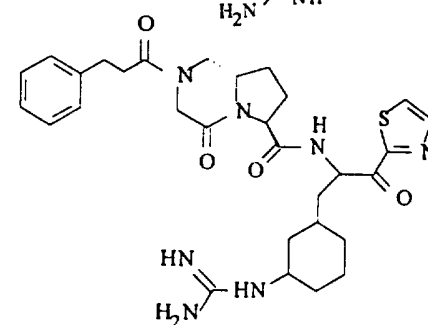
0740 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties (2-okso-1-
piperidin-3-il-2-tiazol-2-
iletil)amidas



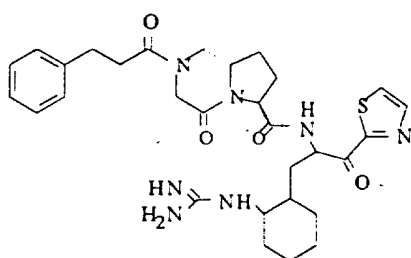
0745 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(3-
guanidino-cikloheksilmetil)-2-
okso-2-tiazol-2-iletil]amidas



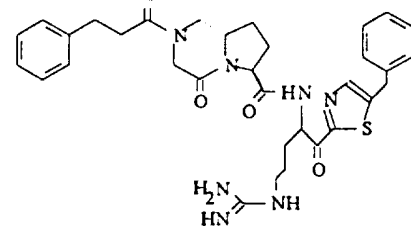
0750 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(4-
guanidino-cikloheksilmetil)-2-
okso-2-tiazol-2-iletil]amidas



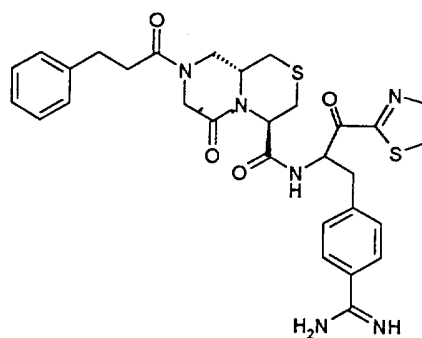
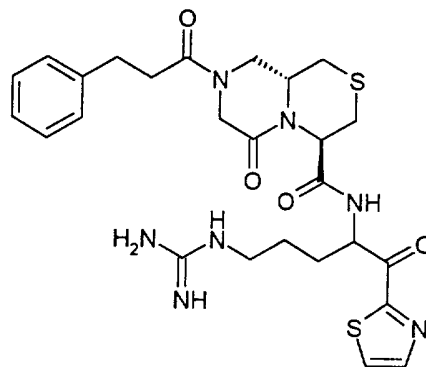
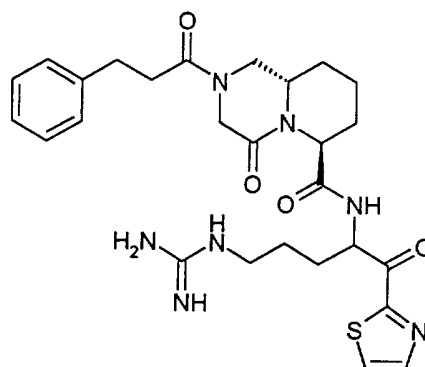
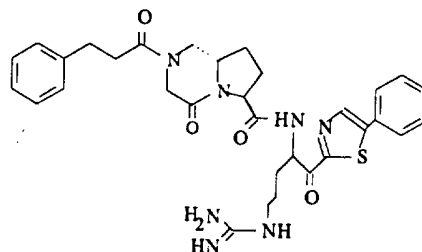
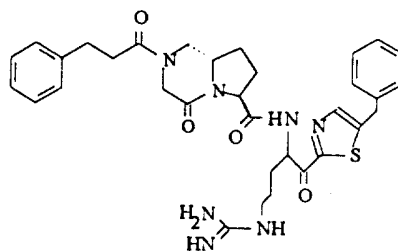
0755 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(2-
guanidino-cikloheksilmetil)-2-
okso-2-tiazol-2-iletil]amidas



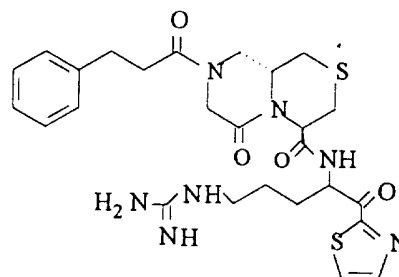
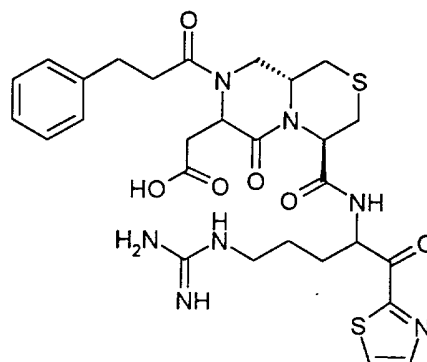
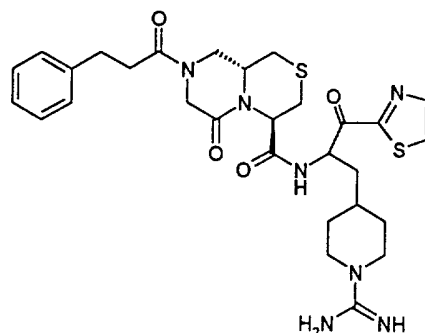
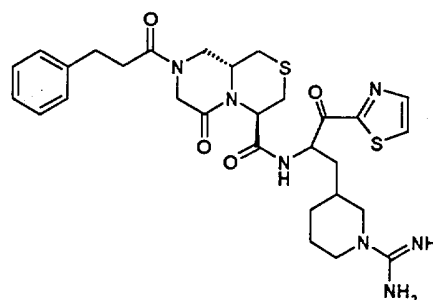
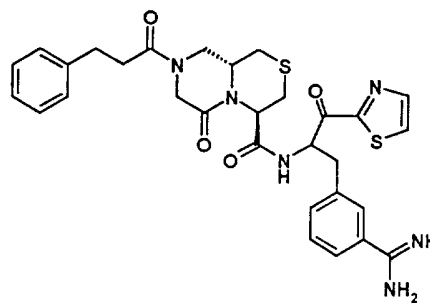
0760 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(5-
benzil)-tiazol-2-karbonil)-4-
guanidinobutil]amidas



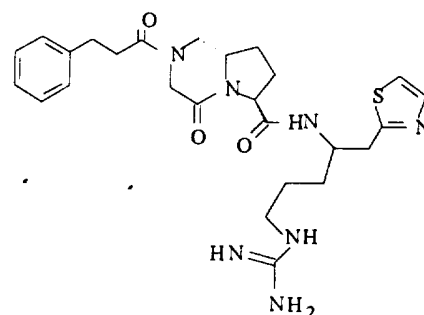
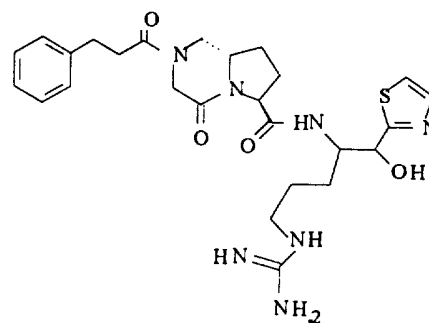
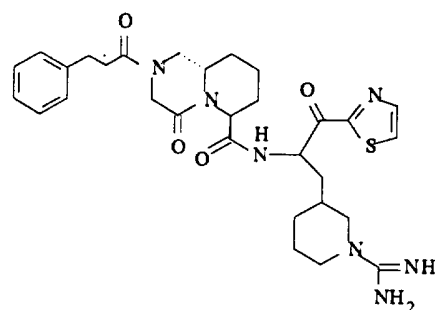
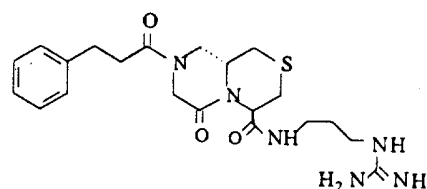
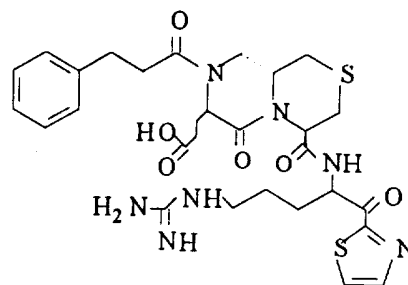
- 0760 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [1-(5-
benzil)-tiazol-2-karbonil)-4-
guanidinobutil]amidas
- 0765 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(5-fenil-tiazol-2-
karbonil)-butil]amidas
- 0770 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirido[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas
- 0775 5-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-4-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas
- 0780 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-4-karboksirūgšties [1-
(4-karbamimidoil-benzil)-2-
okso-2-tiazol-2-iletil]amidas



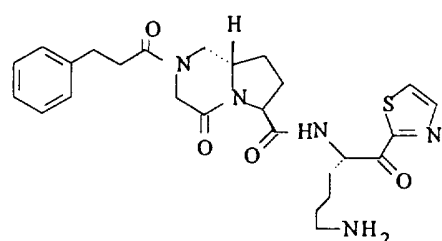
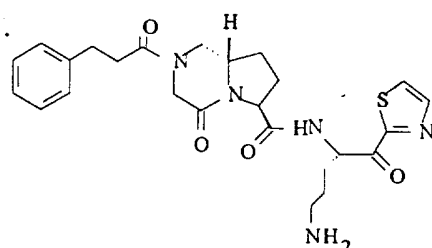
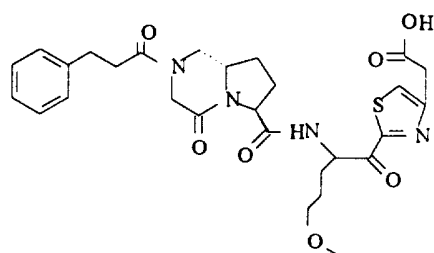
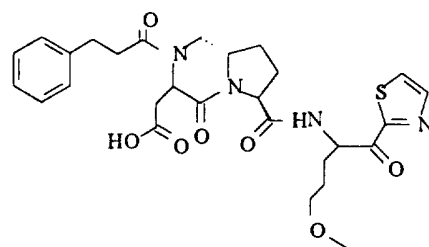
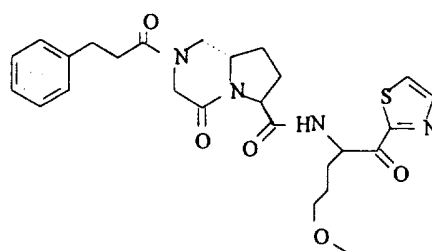
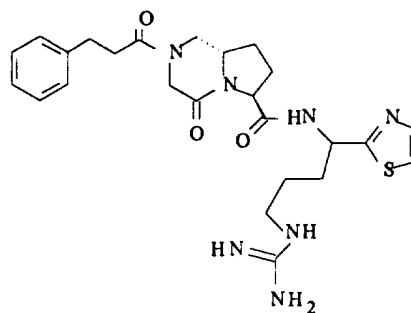
- 0785 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-4-karboksirūgšties [1-
(3-karbamimidoil-benzil)-2-
okso-2-tiazol-2-iletil]amidas
- 0790 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-4-karboksirūgšties [1-
(1-karbamimidoil-piperidin-3-
ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-
iletil]amidas
- 0795 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-4-karboksirūgšties [1-
(1-karbamimidoil-piperidin-4-
ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-
iletil]amidas
- 0800 [4-[4-Guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)butilkarbamoil]-5-
okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-6-il]acto rūgštis
- 0805 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-
naftalen-4-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-
butil]amidas



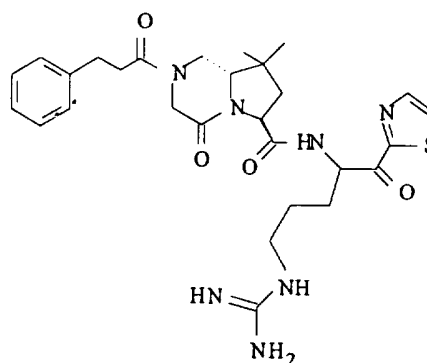
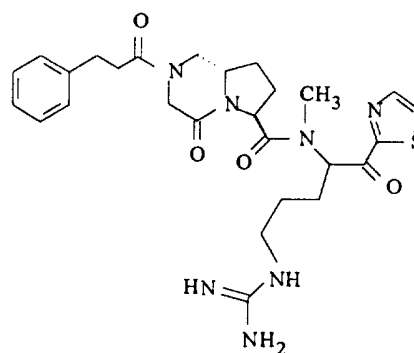
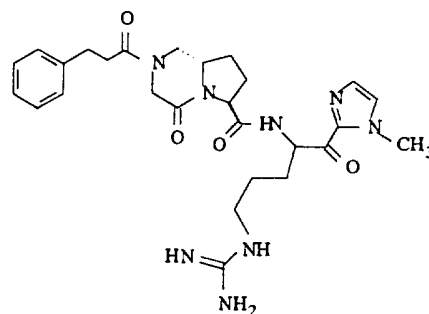
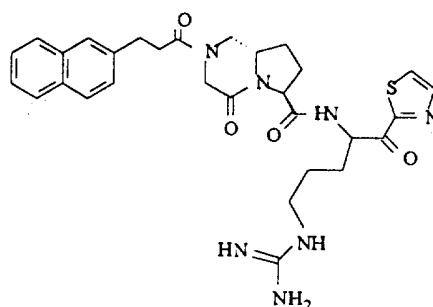
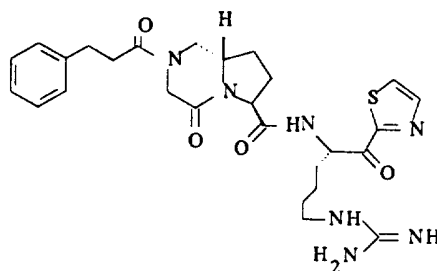
- 0810 3-[4-[4-Guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butilkarbamoil]-5-okso-7-(3-fenilpropionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-6-il]propankarboksirūgštis
- 0815 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis [3-guanidinopropil]amidas
- 0820 5-Okso-7-(3-fenilpropionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis [1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-iletil)-2-okso-2-tiazol-2-iletil]amidas
- 0825 4-Okso-7-(3-fenilpropionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-(hidroksi-tiazol-2-il-metil)butil]amidas
- 0830 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-6-karboksirūgštis [4-guanidino-1-tiazol-2-il-metil)butil]amidas



- 0835 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-tiazol-2-il-
butil]amidas
- 0840 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-metoksi-
(1-tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 0845 [6-[4-Metoksi-1-(tiazol-2-
karbonil)-butilkarbamoil]-4-
okso-2(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
3-il]acto rūgštis
- 0850 [2-[5-Metoksi-2-([4-okso-2-(3-
fenilpropionil)-oktahidro-
pirololo[1,2-a]-pirazin-6-
karbonil]-amino)-pentanoil]-
tiazol-5-il]acto rūgštis
- 0855 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-amino-1-
tiazol-2-karbonil)butil]amidas
- 0860 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirololo[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [5-amino-1-
tiazol-2-karbonil)pentil]amidas



- 0865 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [5-
guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)pentil]amidas
- 0870 2-(3-Naftalen-2-il-propionil)-4-
okso-oktahidro-pirol[1,2-a]-
pirazin-6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)butil]amidas
- 0875 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(1-metil-1H-
imidazol-2-
karbonil)butil]amidas
- 0880 4-Okso-2-(3-fenilpropionil)-
oktahidro-pirol[1,2-a]-pirazin-
6-karboksirūgšties [4-
guanidino-1-(tiazol-2-
karbonil)butil]amidas.
- 0885 8,8-Dimetil-4-okso-2-(3-
fenilpropionil)-oktahidro-
pirol[1,2-a]-pirazin-6-
karboksirūgšties [4-guanidino-
1-(1-tiazol-2-
karbonil)butil]amidas



Tinkami VIII formulės junginiai yra:

- 0325 3-aminometil-2-benzoil-4-okso-oktahidro-pirol[1,2-a]piridin-6-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas;
- 0330 3-aminometil-4-okso-2-fenilacetil-oktahidro-pirol[1,2-a]piridin-6-karboksirūgštis[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas;
- 0515 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(3-karbamimidoil-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0530 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-2-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0545 6-[1-(1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etilkarbamoil]-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il)acto rūgštis;
- 0550 3-[6-[1-(1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etilkarbamoil]-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il)acto rūgštis;
- 0555 6-[1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etilkarbamoil]-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il)acto rūgštis;
- 0560 [6-(3-guanidino-propilkarbamoil)-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il)acto rūgštis;
- 0565 3-[6-(3-guanidino-propilkarbamoil)-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il)acto rūgštis;
- 0575 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]metilamidas;
- 0580 [6-([1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]-metilkarbamoil]-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il)acto rūgštis;

- 0585 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]metilamidas;
- 0590 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis(3-guanidino-propil)metilamidas;
- 0595 2-[naftalen-2-karbonil]-4-okso-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0625 2-[2-(2-metil-benziliden)-but-3-enoil]-4-okso-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0630 2-[2-(2-metil-benziliden)-but-3-enoil]-4-okso-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0635 2-(2-benziliden-pent-3-enoil)-4-okso-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis(3-guanidino-propil)amidas;
- 0645 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-imidazol-1-il-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0670 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[3-(2-amino-6-chlor-pirimidin-4-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-propil]amidas;
- 0675 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[3-(6-amino-piridin-2-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-propil]amidas;
- 0680 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[3-(2-amino-piridin-4-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-propil]amidas;
- 0685 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[2-(2-amino-piridin-4-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-etil]amidas;
- 0690 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[2-(6-amino-piridin-2-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-etil]amidas;

- 0695 2-[4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karbonil]-3-(tiazol-2-karbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-karboksamidinas;
- 0700 2-[4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karbonil]-3-(tiazol-2-karbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-7-karboksamidinas;
- 0705 N-[1-[4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karbonil]-5-(tiazol-2-karbonil)-pirolidin-3-il]guanidinas;
- 0710 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(4-amino-cikloheksil)-2-okso-2-tiazol-2-il]amidas;
- 0730 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(3-aminometil-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0745 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(3-guanidino-cikloheksilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0755 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[1-(2-guanidino-cikloheksilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0795 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0800 [4-[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butilkarbamoil]-5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-6-il]acto rūgštis;
- 0810 3-[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butilkarbamoil]-5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-6-il]propiono rūgštis;
- 0815 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[3-guanidino-propil]amidas;
- 0820 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;

- 0830 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-tiazol-2-ilmetil-butil]amidas;
- 0835 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-tiazol-2-il-butil]amidas.
- Tinkamesni VIII formulės junginiai yra:
- 0335 2-benzoil-4-okso-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0650 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-(2-amino-imidazol-1-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0655 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1-(tiazol-2-karbonil)-propil]amidas;
- 0715 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[1-(4-amino-cikloheksilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0720 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[1-(4-amino-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0725 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[1-(4-aminometil-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0735 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties(2-okso-1-piperidin-4-ilmetil)-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0740 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties(2-okso-1-piperidin-3-il-2-tiazol-2-il-etil)amidas;
- 0750 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[1-(4-guanidino-cikloheksilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0760 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirololo[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[1-(5-benzil-tiazol-2-karbonil)-4-guanidino-butil]amidas;

- 0765 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(5-fenil-tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0770 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirido[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0775 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0780 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[1-(4-karbamimidoil-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0785 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[1-(3-karbamimidoil-benzil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0790 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[1-(1-karbamimidoil-piperidin-3-ilmetil)-2-okso-2-tiazol-2-il-etil]amidas;
- 0805 5-okso-7-(3-fenil-propionil)-oktahidro-2-tia-4a,7-diaza-naftalen-4-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0825 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(hidroksi-tiazol-2-il-metil)-butil]amidas;
- 0840 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-metoksi-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0845 [6-[4-metoksi-1-(tiazol-2-karbonil)-butilkarbamoil]-4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-3-il]acto rūgštis;
- 0850 [2-[5-metoksi-2-([4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karbonil]-amino)-pentanoil]-tiazol-5-il]acto rūgštis;
- 0855 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-amino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
- 0860 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[5-amino-1-(tiazol-2-karbonil)-pentil]amidas;
- 0865 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[5-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-pentil]amidas.

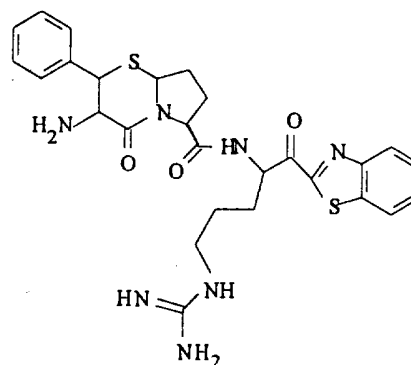
Tinkamiausi VIII formulės junginiai yra:

0345 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(5-metil-tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;
ir

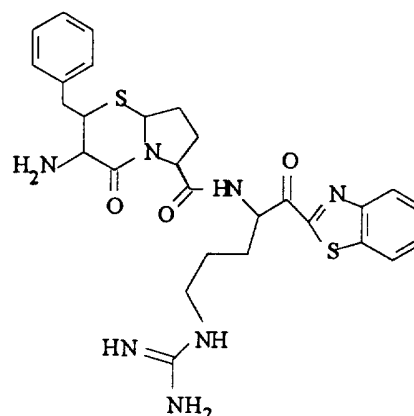
0340 4-okso-2-(3-fenil-propionil)-oktahidro-pirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas;

Pageidautini IX formulės junginiai yra:

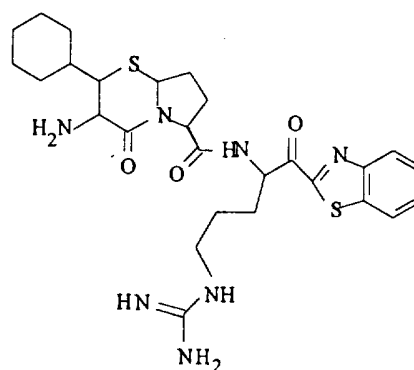
0890 3-Amino-4-okso-2-fenil-heksahidro-pirol[2,1-b][1,3]-tiazin-6-karboksirūgštis [1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]amidas



0895 3-Amino-2-benzil-4-okso-heksahidro-pirol[2,1-b][1,3]-tiazin-6-karboksirūgštis [1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]amidas

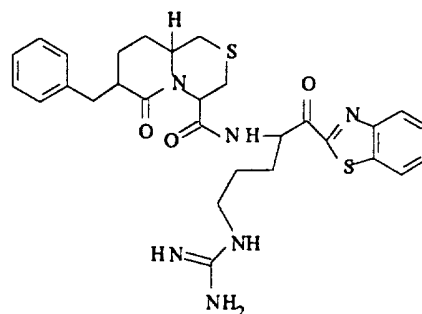


0900 3-Amino-2-cikloheksil-4-okso-heksahidro-pirol[2,1-b][1,3]-tiazin-6-karboksirūgštis [1-(benzotiazol-karbonil)-4-guanidinobutil]amidas

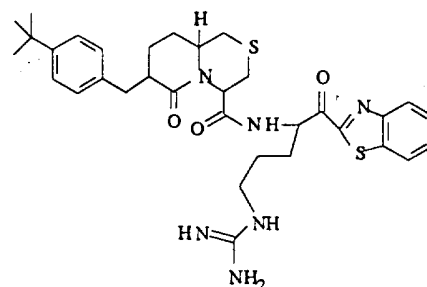


Pageidautini X formulės junginiai yra:

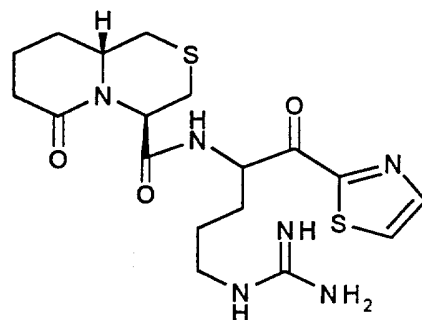
0905 7-Benzil-6-okso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



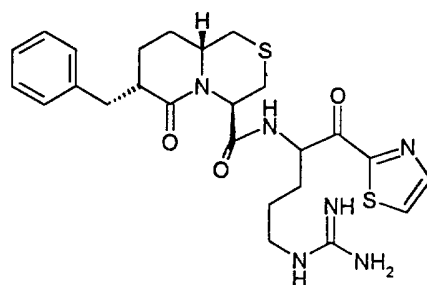
0910 7-(4-tret-Butilbenzil-6-okso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]-amidas



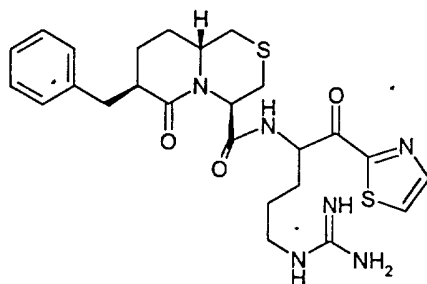
0915 6-Okso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]-amidas



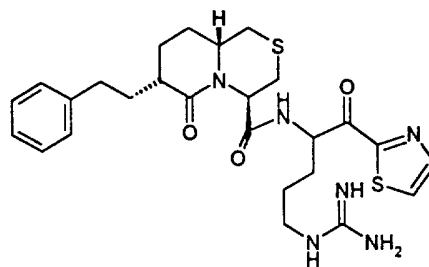
0925 7-Benzil-6-okso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]-amidas



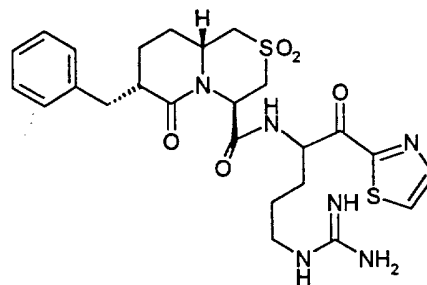
0935 7-Benzil-6-okso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]-amidas



- 0940 6-Okso-7-fenetil-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]-amidas



- 0950 7-Benzil-2,2,6-triokso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]-amidas

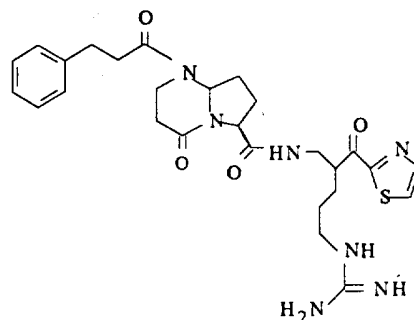


Tinkamiausi X formulės junginiai yra:

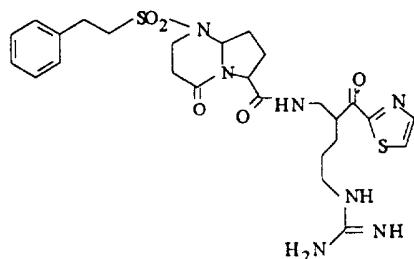
- 0925 7-benzil-6-okso-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas; ir
0940 6-okso-7-fenetil-oktahidro-pirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amidas.

Pageidautini III formulės junginiai yra:

- 0960 4-Okso-1-(3-fenilpropionil)-oktahidropirollo[1,2]pirimidin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas

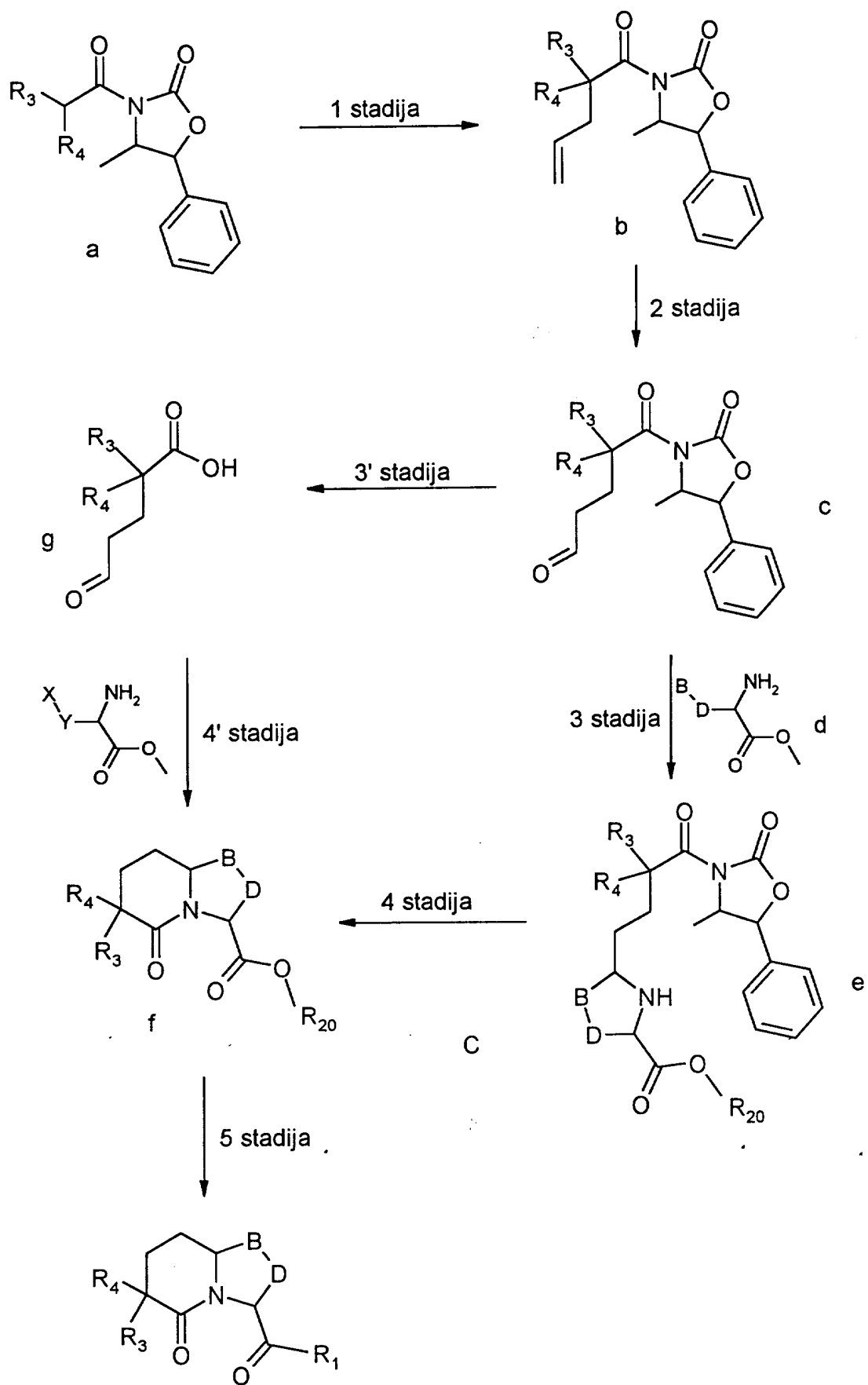


- 0965 4-Okso-1-(fenetilsulfonil)-oktahidropirollo[1,2]pirimidin-6-karboksirūgštis[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)-butil]amidas



VII formulės junginiams gauti gali būti naudojami įvairūs metodai, priklausomai nuo pradinių medžiagų ir/arba susidarančių tarpinių medžiagų. Vienas konkretus metodas yra parodytas toliau duodamoje schemoje:

1 SCHEMA



1 stadija:

a junginio alkilimas vykdomas atitinkama baze pagal Evans et al. (J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 2127; ibid, 1982, 104, 1737; Aldrichimica Acta, 1982, 15, 23) aprašytas metodikas, ir gaunamas b junginys.

2 stadija:

b junginys, atlikus hidroborinimą ir oksidaciją literatūroje nurodytomis sąlygomis (Synthesis, 1980, 151), duoda aldehydą c.

3 stadija:

Adukto e sintezė iš aldehydo c ir junginio d atliekama, maišant reagentus aromatinuose tirpikliuose, pvz., benzene arba toluene, esant katalitiniam kiekiui tinkamos rūgšties, pvz., p-toluensulfonrūgšties.

3' stadija:

Aldehydo c pavertimas į aldehydą g lengvai pasiekiamas pagal atitinkamas blokavimo-deblokavimo metodikas, kurias galima rasti T. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1981).

4 stadija:

Adukto e ciklizacija į junginį f gali būti lengvai įvykdoma, panaudojant atitinkamas Liuso rūgštis, pvz., trimetilaliuminį, tinkamuose tirpikliuose, pvz., dichlormetane; metodiką galima rasti T. Greene, supra.

4' stadija:

Kitu būdu, junginį f galima gauti, veikiant aldehydą g junginiu d, esant tinkamiems aromatiniais tirpikliams, pvz., benzenui.

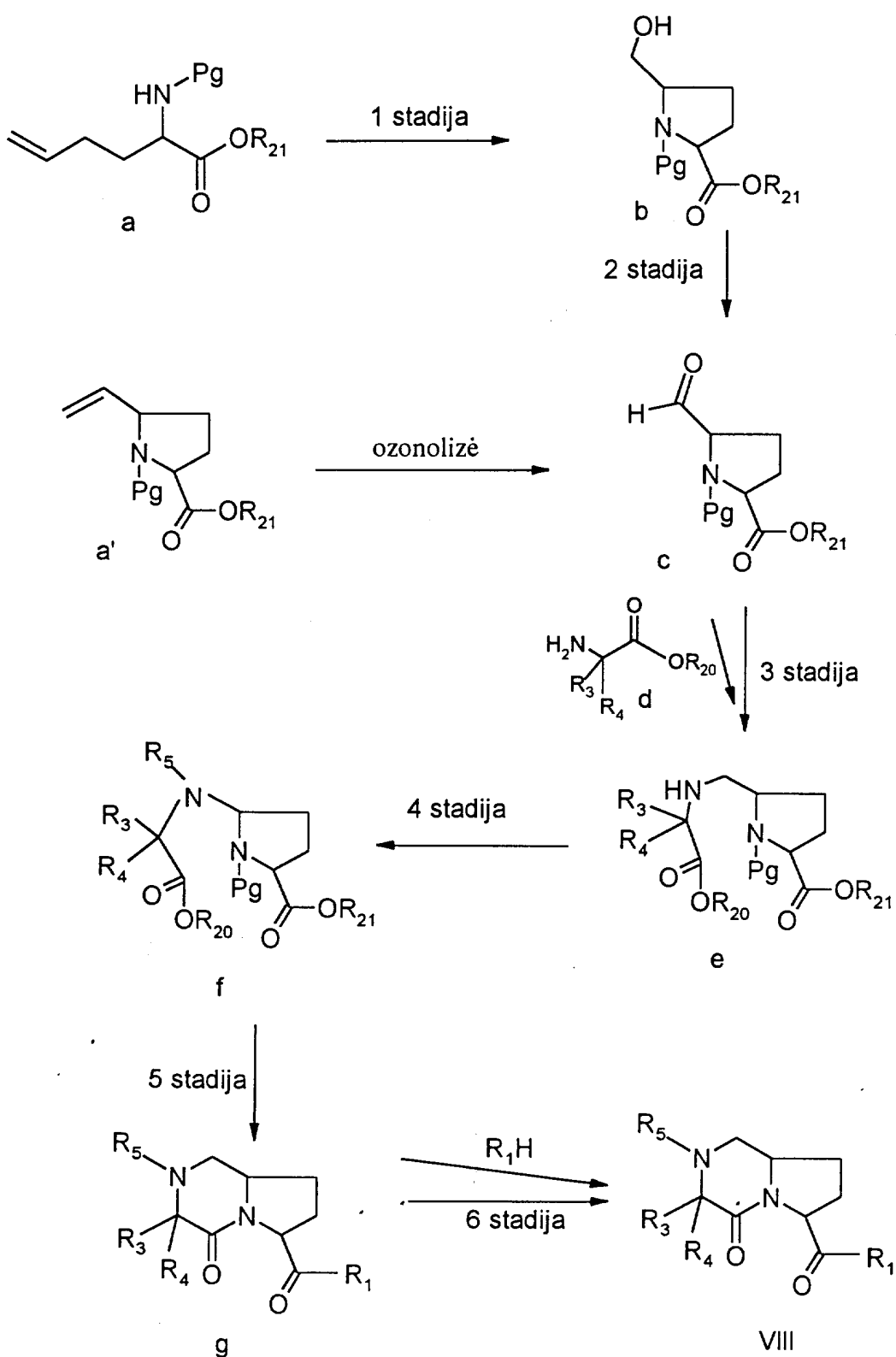
5 stadija:

Tada hidrolizuojama biciklinio tarpinio formulės f junginio esterinė grupė (-C-(O)O-R₂₀), panaudojant atitinkamą agentą, tokį kaip HCl atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip etilo eteris, ir gaunama laisva karboksirūgštis. Po to, gautas junginys jungiamas su R₁H, panaudojant peptidų kopuliavimo agentą, tokį kaip BOP tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, ir gaunamas biciklinis VII formulės junginys. Tinkamos peptidinio ryšio sudarymo sąlygos yra gerai žinomos peptidų chemijoje. Pavyzdžiui, žr. Principles of Peptide Synthesis, Bodanszky M., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984; ir The Peptides, Analysis, Synthesis,

Biology, Vol.1, edited by Gross E., and Meienhofer J., Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.

VIII formulės junginiams gauti gali būti naudojami įvairūs metodai, priklausomai nuo pradinių medžiagų ir/arba susidarančių tarpinių medžiagų. Vienas konkretus metodas yra parodytas toliau duodamoje schemoje:

2 SCHEMA



kurioje:

Pg yra azoto apsauginė grupė;

R₂₀ ir R₂₁, nepriklausomai vienas nuo kito, yra C₁₋₆-alkilas; o X, R₁, R₃, R₄ ir R₅ yra tokie, kaip aprašyta anksčiau.

2 schemeje pavaizduotas gavimo būdas trumpai aprašomas taip:

1 stadija:

Nesotaus a formulės junginio amino- ir karboksigrupės blokuojamos atitinkamomis apsauginėmis grupėmis. Daug įvairių apsauginių grupių, tinkamų apsaugoti reakingoms funkcinėms grupėms, ir tinkamas jų blokavimo ir deblokavimo metodikas galima rasti T. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1981). Konkreti apsauginė grupė, naudojama tam tikroje sintezės schemeje, priklauso nuo daugelio faktorių, įskaitant kitų reakingų funkcinių grupių buvimą ir jos atskėlimo reakcijos sąlygas. Nesotų a formulės junginį galima lengvai gauti, panaudojant patyrusiam šios srities chemikui žinomus metodus ir metodikas. Nesotus blokuotas a formulės junginys atitinkamomis sąlygomis ciklinamas, panaudojant tinkamą reagentą, tokį kaip gyvsidabrio acetatas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas (THF), ir gaunamas blokuotas aminoalkoholis, kurio formulė b.

2 stadija:

Blokuotas b formulės aminoalkoholis oksidinamas, panaudojant tinkamą oksidavimo agentą, tokį kaip sieros trioksido-piridino kompleksas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas arba dimetilformamidas, ir gaunamas blokuotas aminoaldehidas, kurio formulė c. Kitu būdu, tarpinė medžiaga c gali būti pagaminta, panaudojant a' formulės junginio, pagaminto pagal Collado et al., J. Org. Chem., 1995, 60, 5011, ozonolizę.

3 stadija:

Blokuotas c formulės aminoaldehidas sujungiamas su d formulės aminorūgšties alkilo esteriu, iš pradžių susidarant iminui, kurį po to veikiant atitinkamu reagentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas NaBH(OAc)₃, gaunamas ciklinis e formulės tarpinis junginys.

4 stadija:

Cikliniame e formulės tarpiniame junginyje įvedama aminofunkcinė grupė, ir gaunamas aminopakeistas ciklinis f formulės tarpinis junginys.

Tokioms reakcijoms tinkamos sąlygos yra gerai žinomos specialistams ir jos priklauso nuo R_5 pakaito prigimties.

5 stadija:

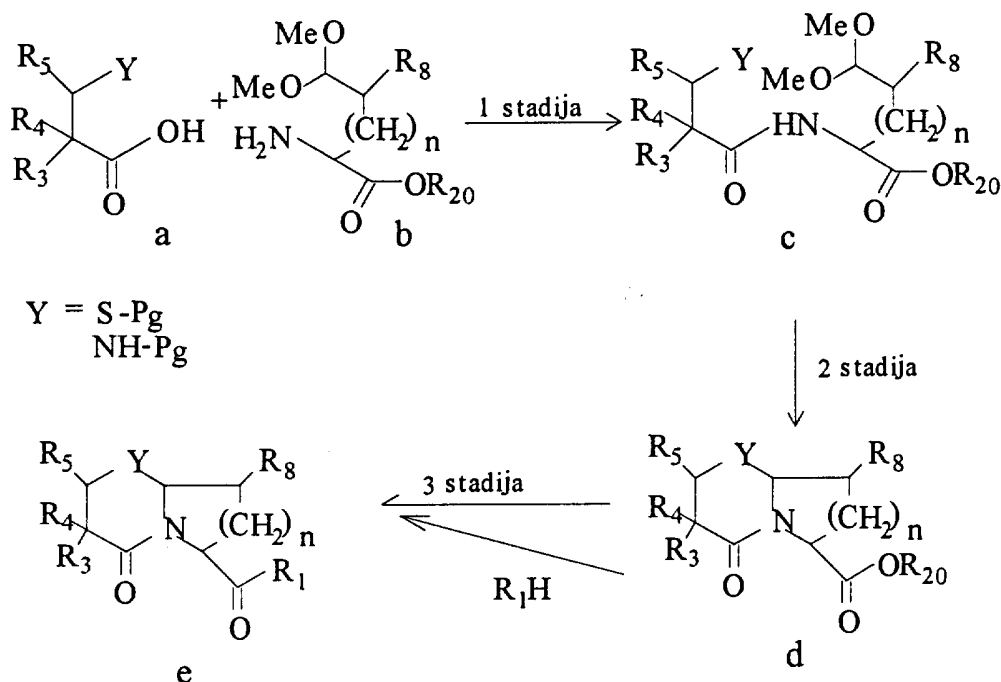
Tinkamomis sąlygomis pašalinama **f** formulės ciklinio tarpinio junginio amino-apsauginė grupė, ir tada gautas junginys atitinkamomis sąlygomis, tokiomis kaip silpnai šildant inertiniame tirpiklyje, ciklinamas kaip nevalyta medžiaga, ir gaunamas biciklinis **g** formulės tarpinis junginys. Šis biciklinis **g** formulės tarpinis junginys taip pat gali būti gaunamas, hidrolizuojant ciklinio **f** formulės tarpinio junginio esterinę grupę ($-C(O)O-R_{20}$) iki laisvos karboksirūgšties, o po to panaudojant standartinį peptidinį sujungimą, esant tinkamam kopuliavimo reagentui, tokiam kaip benzotriazol-1-iloksis-tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofsfatui (BOP) inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilformamidas (DMF).

6 stadija

Tada biciklinio **g** formulės tarpinio junginio esterinė grupė ($-C(O)O-R_{21}$) hidrolizuojama, panaudojant atitinkamą agentą, tokį kaip HCl tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip etilo eteris, ir gaunama laisva karboksirūgštis. Gautasis junginys tada sujungiamas su R_1H , panaudojant peptidinio kopuliavimo agentą, tokį kaip BOP, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, ir gaunamas biciklinis VIII formulės junginys. Tinkamos peptidinės jungties sudarymo sąlygos yra gerai žinomos peptidų chemijos specialistams. Pavyzdžiui, žr. Principles of Peptide Synthesis, Bodanszky M., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984; ir The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol.1, edited by Gross E., and Meienhofer J., Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.

IX formulės junginiams gauti gali būti naudojami įvairūs metodai, priklausomai nuo pradinių medžiagų ir/arba susidarančių tarpinių medžiagų. Vienas konkretus metodas yra parodytas toliau duodamoje schemoje:

3 SCHEMA



kurioje:

Pg yra sieros arba aminogrupės apsauginė grupė;

L yra atskylanti grupė;

R₂₀ ir **R₂₁**, nepriklausomai vienas nuo kito, yra C₁₋₆-alkilas; o **R₁**, **R₃**, **R₄** ir **R₅** yra tokie, kaip aprašyta anksčiau.

3 schemeje pavaizduotas gavimo būdas trumpai aprašomas taip:

1 stadija:

Karboksirūgštis, kurios formulė **a**, sujungiama su cikliniu amino junginiu **b**, panaudojant peptidų kopuliavimo agentą, tokį kaip benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatą (BOP reagentą), esant bazei, tokiai kaip n-metilmorfolinui, tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilformamidas (DMF) arba dichlormetanas (DCM), ir gaunamas **c** formulės amidojunginys. Tinkamos peptidinės jungties sudarymo sąlygos yra gerai žinomos peptidų chemijos specialistams. Pavyzdžiui, žr. Principles of Peptide Synthesis, Bodanszky M., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984; ir The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol.1, edited by Gross E., and Meienhofer J., Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.

2 stadija:

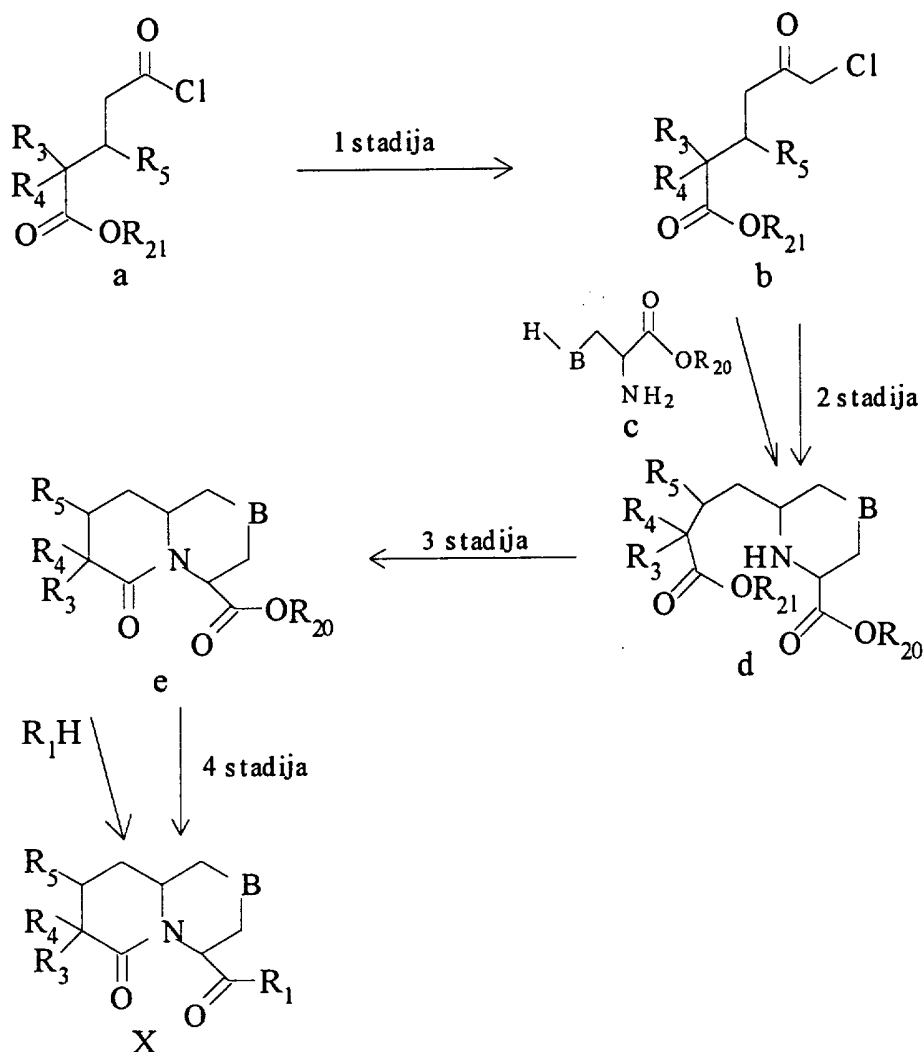
Tinkamomis sąlygomis vykdoma **c** junginio vidinė ciklizacija, ir gaunamas biciklinis tarpinis **d** formulės junginys. Pavyzdžiui, gali būti vykdoma rūgščių skatinama ciklizacija, panaudojant p-toluensulfonrūgštį arba TFA tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas.

3 stadija:

Tada biciklinio **d** formulės tarpinio junginio esterinė grupė ($-C(O)O-R_{20}$) hidrolizuojama, panaudojant atitinkamą agentą, tokį kaip ličio hidroksidas (LiOH) tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas (THF), ir gaunama laisva karboksirūgštis. Gautasis junginys tada sujungiamas su R_1H , panaudojant peptidinio kopuliavimo agentą, tokį kaip BOP, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, ir gaunamas junginys **e**. Tinkamos peptidinės jungties sudarymo sąlygos yra gerai žinomos peptidų chemijos specialistams. Pavyzdžiui, žr. Principles of Peptide Synthesis, Bodanszky M., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984; ir The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol.1, edited by Gross E., and Meienhofer J., Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.

X formulės junginiams gauti gali būti naudojami įvairūs metodai, priklausomai nuo pradinių medžiagų ir/arba susidarančių tarpinių medžiagų. Vienas konkretus metodas yra parodytas toliau duodamoje 4 scheme:

4 SCHEMA



kurioje

R_{20} ir R_{21} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra C_{1-6} -alkilas; o B , R_1 , R_3 , R_4 ir R_5 yra tokie, kaip aprašyta anksčiau.

4 schemeje pavaizduotas gavimo būdas trumpai aprašomas taip:

1 stadija:

Halogenintas **a** formulės junginys yra paverčiamas **b** formulės halometilketonu, panaudojant tinkamą reagentą, tokį kaip diazometanas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip dietilo eteris, maždaug $-25-0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Gautas mišinys apdorojamas rūgštinėse sąlygose, ir gaunamas **b** formulės halometilketonas.

2 stadija:

b formulės halometilketonas sujungiamas su **c** formulės aminorūgšties alkilo esteriu, panaudojant atitinkamą bazę, tokią kaip natrio cianborhidridas, organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis (MeOH), ir gaunamas **d** formulės ciklinis tarpinis junginys.

3 stadija:

Ciklinis **d** formulės tarpinis junginys apdorojamas rūgštinėse sąlygose, panaudojant atitinkamą rūgštį, tokią kaip kamparo sulfonrūgštis, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip toluenas, ir gaunamas biciklinis **e** formulės tarpinis junginys.

4 stadija:

Tada biciklinio **e** formulės tarpinio junginio esterinė grupė ($-C(O)O-R_{20}$) hidrolizuojama, panaudojant atitinkamą agentą, tokį kaip ličio hidroksidas (LiOH), ir gaunama laisva karboksirūgštis. Gautasis junginys tada sujungiamas su R_1H , panaudojant peptidinio kopuliavimo agentą, tokį kaip BOP, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, ir gaunamas junginys, kurio formulė **X**. Tinkamos peptidinės jungties sudarymo sąlygos yra gerai žinomos peptidų chemijos specialistams. Pavyzdžiui, žr. Principles of Peptide Synthesis, Bodanszky M., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984; ir The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol.1, edited by Gross E., and Meienhofer J., Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979.

Toliau šio išradimo junginiai yra apibūdinami jų sugebėjimu inhibuoti trombino katalitinį aktyvumą, kuris yra nustatomas toliau aprašytame bandyme. Šiam bandymui pagaminami šio išradimo junginių tirpalai buferyje, kurių koncentracijos yra 1-100 mM ribose. Nustatant konkretaus junginio inhibicinę disociacijos konstantą K_i , į tiriamojo junginio tirpalą reikia pridėti trombino chromogeninio arba fluorogeninio substrato ir trombino ir nustatyti gaunamą fermento katalitinį aktyvumą spektrofotometrinio būdu. Tokio tipo bandymas yra gerai žinomas šios srities specialistams.

Šio išradimo junginiai gali būti panaudoti kaip antikoaguliantai *in vitro* arba *ex vivo* kontaktinės aktyvacijos su svetimais trombogeniniais paviršiais,

tokiais kaip paviršiai, sutinkami vamzdeliuose, naudojamuose ekstrakorporaliniuose šuntuose, atveju. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti panaudoti tokių trombogeninių vamzdelių paviršiams padengti. Šiam tikslui šio išradimo junginiai pagaminami liofilizuotų miltelių pavidalu, vėl ištirpinami izotoniniame natrio chlorido tirpale, ir pridedamas toks kiekis, kad jo pakaktų išlaikyti kraują antikoaguliacinėje būsenoje.

Šio išradimo terapiniai agentai gali būti vartojami vieni arba kartu su farmaciškai tinkamais nešikliais. Kiekvieno nešiklio dalį apsprendžia junginio tirpumas ir cheminė prigimtis, vartojimo būdas ir įprasta farmacijos praktika. Pavyzdžiui, junginiai gali būti suleidžiami parenteriniu būdu, t.y. į raumenis, į veną arba po oda. Parenteriniam vartojimui skirti junginiai turi būti paruošti sterilių tirpalų, kuriuose yra ir kitų ištirpintų medžiagų, pavyzdžiui, pakankamas natrio chlorido arba gliukozės kiekis, kad tirpalas būtų izotoninis, formoje. Junginiai gali būti vartojami peroraliniu būdu tablečių, kapsulių arba granulių, kuriose yra tinkamos pagalbinės medžiagos, tokios kaip krakmolai, laktozė, baltasis cukrus ir pan., formoje. Šie junginiai taip pat gali būti vartojami sublingualiniu būdu tablečių arba paplotėlių formoje, kuriuose kiekvienas veiklusis ingredientas sumaišomas su cukrumi arba grūdų sirupais, skonį suteikiančiais agentais ir dažais, o tada pakankamai dehidratuojami, kad mišinį būtų galima supresuoti į kietą formą. Junginiai gali būti vartojami peroraliniu būdu ir tirpalų formoje, kuriuose gali būti spalvų ir/arba skonį suteikiančių agentų.

Tinkamiausias šio išradimo terapinių agentų dozes nustatys terapeutai. Dozės gali kisti priklausomai nuo vartojimo būdo ir konkretaus pasirinkto junginio. Be to, dozės gali būti skirtingos skirtingiems gydomiems pacientams.

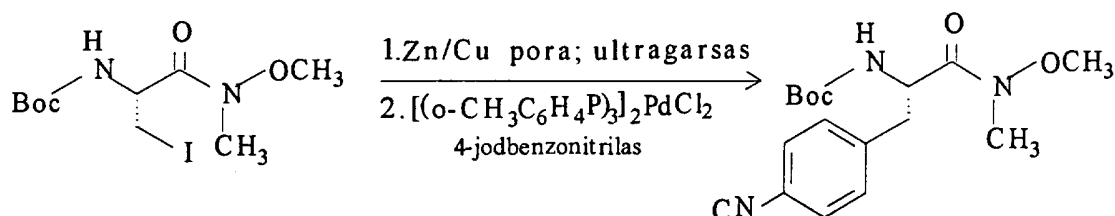
Paprastai, jeigu kompozicija yra vartojama peroraliniu būdu, norint pasiekti tą patį efektą, reikia didesnio veikliojo agento kiekio, nei vartojant parenteriniu būdu.

Norint padėti geriau suprasti išradimą, toliau duodami tokių trombiną inhibuojančių junginių pavyzdžiai. Aišku, kad toliau duodami pavyzdžiai neturi būti laikomi apribojančiais šį išradimą; yra galimos įvairios dabar žinomos

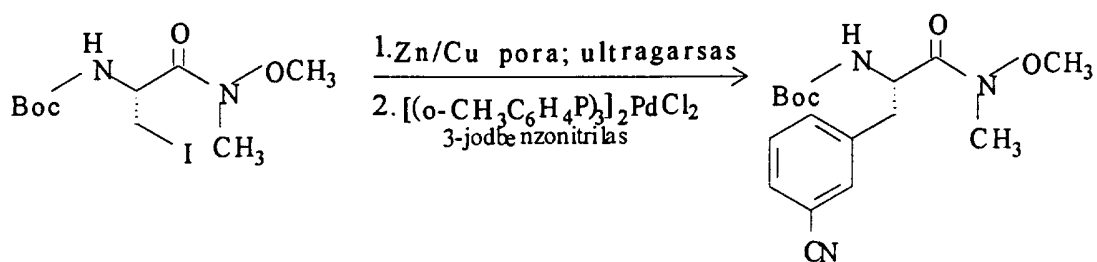
arba vėliau išaiškėsiančios jo variacijos, kurias šios srities specialistai turi suprasti, kad jos įeina į šio išradimo sferą, kaip čia aprašyta. Tinkamiausi šio išradimo junginiai sintezuoti, panaudojant įprastas preparatyvines stadijas ir išskyrimo metodus, žinomus organinės ir bioorganinės sintezės specialistams, pateikiant naują unikalią bendros kiekvieno junginio sintezės kombinaciją. Toliau duodami tinkamiausi tarpinių medžiagų, dalyvaujančių sintezėje, bei gaunamų šio išradimo prieštrombinių junginių sintezės būdai.

PAVYZDŽIAI

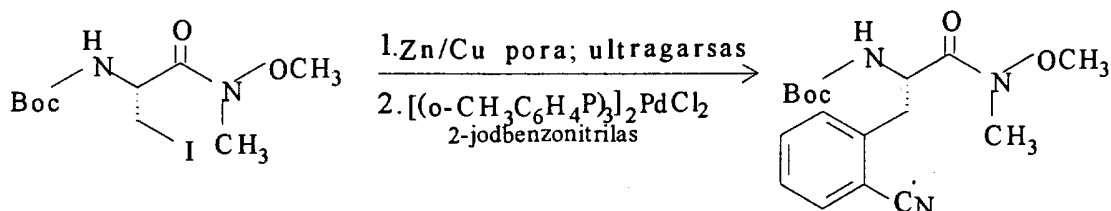
1 pavyzdys



Tret-butiloksikarboniljodalanin-N,O-dimetilamido (2,68 g, 7,5 mmol) (J. Org. Chem., 1992, 57, 3397-3404) tirpalas sausame benzene (30 ml) ir sausame N,N-dimetilacetamide (2,0 ml) supilamas į sausu azotu prapučiamą apvaliadugnę kolbą, kurioje yra cinko-vario lydinio (0,90 g). Mišinys veikiamas ultragarsu, leidžiant azotą tol, kol nelieta pradinės medžiagos (pagal TLC). Pridedama bis(tri-o-tolilfosfin)paladžio dichlorido (0,35 g, 0,40 mmol), o po to 4-jodobenzonitrilo (1,72 g, 7,5 mmol). Gautas mišinys maišomas azoto atmosferoje šildant, leidžiama atšalti, pridedama etilacetato (100 ml), ir mišinys nufiltruojamas į dalinamąjį piltuvą. Perplovus iš eilės vandeniniu HCl (50 ml; 0,1 N), distiliuotu H₂O (3 x 50 ml), išdžiovinus Na₂SO₄, nufiltravus ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas nevalytas produktas. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (lengvojo petrolio eterio ir etilacetato gradientas) gaunamas išvalytas produktas.

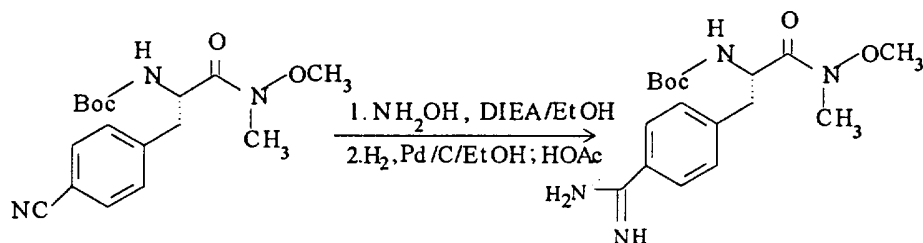


Tret-butiloksikarboniljodalanin-N,O-dimetilamido (2,68 g, 7,5 mmol) (J. Org. Chem., 1992, 57, 3397-3404) tirpalas sausame benzene (30 ml) ir sausame N,N-dimetilacetamide (2,0 ml) supilamas į sausu azotu prapučiamą apvaliadugnę kolbą, kurioje yra cinko-vario lydinio (0,90 g). Mišinys veikiamas ultragarsu, leidžiant azotą tol, kol nelieka pradinės medžiagos (pagal TLC). Pridedama bis(tri-o-tolilfosfin)paladžio dichlorido (0,35 g, 0,40 mmol), o po to 3-jodbenzonitrilo (1,72 g, 7,5 mmol). Gautas mišinys maišomas azoto atmosferoje šildant, leidžiama atšalti, pridedama etilacetato (100 ml), ir mišinys nufiltruojamas į dalinamąjį piltuvą. Perplovus iš eilės vandeniniu HCl (50 ml; 0,1 N), distiliuotu H₂O (3 x 50 ml), išdžiovinus Na₂SO₄, nufiltravus ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas nevalytas produktas. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (lengvojo petrolio eterio ir etilacetato gradientas) gaunamas išvalytas produktas.

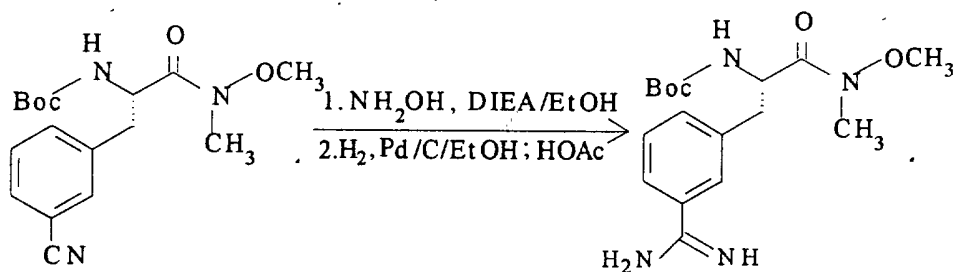


Tret-butiloksikarboniljodalanin-N,O-dimetilamido (2,68 g, 7,5 mmol) (J. Org. Chem., 1992, 57, 3397-3404) tirpalas sausame benzene (30 ml) ir sausame N,N-dimetilacetamide (2,0 ml) supilamas į sausu azotu prapučiamą apvaliadugnę kolbą, kurioje yra cinko-vario lydinio (0,90 g). Mišinys veikiamas ultragarsu, leidžiant azotą tol, kol nelieka pradinės medžiagos (pagal TLC). Pridedama bis(tri-o-tolilfosfin)paladžio dichlorido (0,35 g, 0,40 mmol), o po to 2-jodbenzonitrilo (1,72 g, 7,5 mmol). Gautas mišinys maišomas azoto atmosferoje šildant, leidžiama atšalti, pridedama etilacetato (100 ml), ir mišinys nufiltruojamas į dalinamąjį piltuvą. Perplovus iš eilės

vandeniniu HCl (50 ml; 0,1 N), distiliuotu H₂O (3 x 50 ml), išdžiovinus Na₂SO₄, nufiltravus ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas nevalytas produktas. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (lengvojo petrolio eterio ir etilacetato gradientas) gaunamas išvalytas produktas.

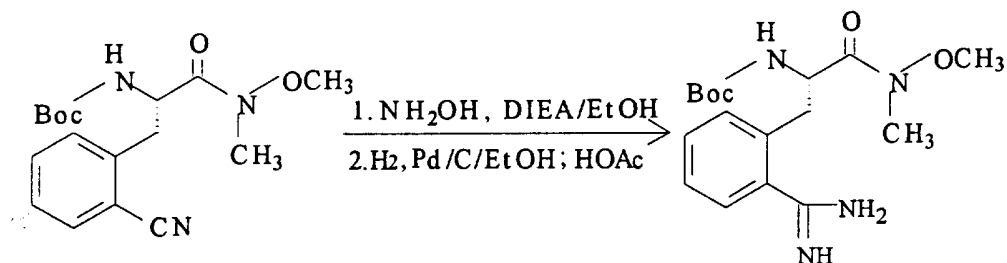


Į tret-butiloksikarbonil-para-cianofenilalanin-N,O-dimetilamido (1,33 g, 4,0 mmol) tirpalą sausame etanolyje (20 ml) pridedama hidroksilamino hidrochlorido (0,416 g, 6,0 mmol) ir diizopropiletilamino (1,02 ml, 6,0 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to atšaldomas. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos šaltu etanoliu, diizopropileteriu, tirpalas džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas sumažintame slėgyje ir naudojamas tolesnėje stadijoje. Pusiau kieta medžiaga suspenduojama acto rūgšties (20 ml) ir sauso etanolio (40 ml) mišinyje šildant. Po to pridedama Pd/C katalizatoriaus (0,30 g, 10 % Pd), ir šildant per mišinį burbuliukais leidžiamas vandenilis. Hidrinimas tęsiamas tol, kol nebegalima pastebėti pradinės medžiagos pagal TLC. Katalizatorius nufiltruojamas, tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje (50 ml), pridedama HCl (50 ml, 1N), ir mišinys vėl koncentruojamas iki 50 ml. Šis tirpalas šaldomas per naktį, ir gaunamas norimas junginys.

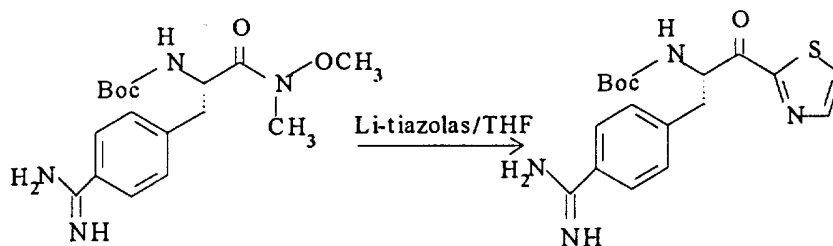


Į tret-butiloksikarbonil-meta-cianofenilalanin-N,O-dimetilamido (1,33 g, 4,0 mmol) tirpalą sausame etanolyje (20 ml) pridedama hidroksilamino hidrochlorido (0,416 g, 6,0 mmol) ir diizopropiletilamino (1,02 ml, 6,0 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to atšaldomas. Nuosėdos

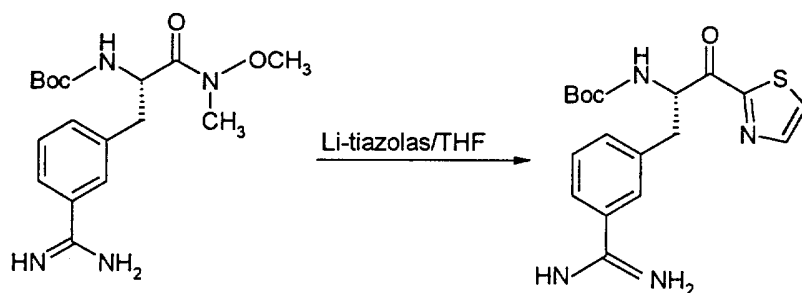
nufiltruojamos, plaunamos šaltu etanoliu, diizopropileteriu, tirpalas džiovinamas MgSO_4 , koncentruojamas sumažintame slėgyje ir naudojamas tolesnėje stadijoje. Pusiau kieta medžiaga suspenduojama acto rūgštis (20 ml) ir sauso etanolio (40 ml) mišinyje šildant. Po to pridedama Pd/C katalizatoriaus (0,30 g, 10 % Pd), ir šildant per mišinį burbuliuokais leidžiamas vandenilis. Hidrinimas tęsiamas tol, kol nebegalima pastebėti pradinės medžiagos pagal TLC. Katalizatorius nufiltruojamas, tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje (50 ml), pridedama HCl (50 ml, 1N), ir mišinys vėl koncentruojamas iki 50 ml. Šis tirpalas šaldomas per naktį, ir gaunamas norimas junginys.



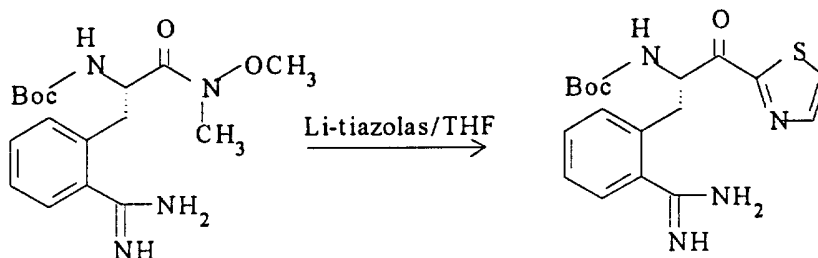
Į tret-butiloksikarbonil-orto-cianofenilalanin-N,O-dimetilamido (1,33 g, 4,0 mmol) tirpalą sausame etanolyje (20 ml) pridedama hidroksilamino hidrochlorido (0,416 g, 6,0 mmol) ir diizopropiletilamino (1,02 ml, 6,0 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to atšaldomas. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos šaltu etanoliu, diizopropileteriu, tirpalas džiovinamas MgSO_4 , koncentruojamas sumažintame slėgyje ir naudojamas tolesnėje stadijoje. Pusiau kieta medžiaga suspenduojama acto rūgštis (20 ml) ir sauso etanolio (40 ml) mišinyje šildant. Po to pridedama Pd/C katalizatoriaus (0,30 g, 10 % Pd), ir šildant per mišinį burbuliuokais leidžiamas vandenilis. Hidrinimas tęsiamas tol, kol nebegalima pastebėti pradinės medžiagos pagal TLC. Katalizatorius nufiltruojamas, tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje (50 ml), pridedama HCl (50 ml, 1N), ir mišinys vėl koncentruojamas iki 50 ml. Šis tirpalas šaldomas per naktį, ir gaunamas norimas junginys.



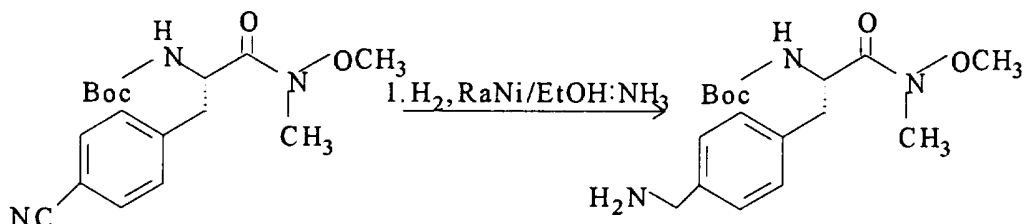
Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) sulašinama n-BuLi (1,6 m/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol) -78°C temperatūroje, ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas tret-butiloksikarbonil-para-amidinfenilalanin-N,O-dimetilamido (1,15 g, 3,3 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir nugarinant sumažintame slėgyje.



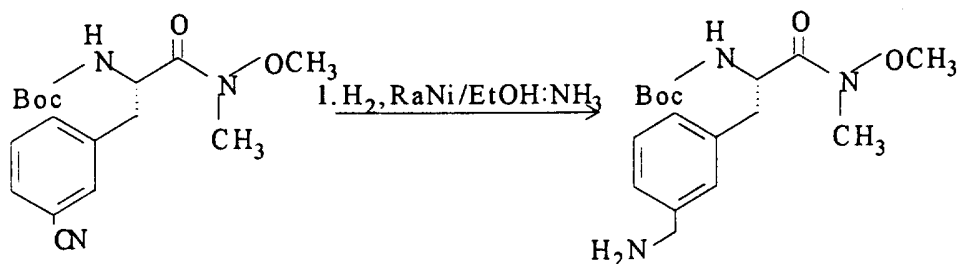
Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) sulašinama n-BuLi (1,6 m/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol) -78°C temperatūroje, ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas tret-butiloksikarbonil-meta-amidinfenilalanin-N,O-dimetilamido (1,15 g, 3,3 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir nugarinant sumažintame slėgyje.



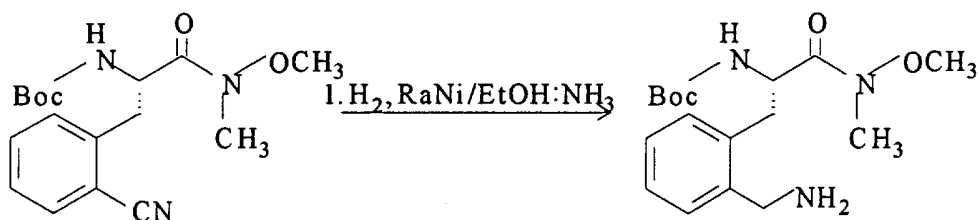
Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) sulašinama n-BuLi (1,6 m/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol) -78 °C temperatūroje, ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas tret-butiloksikarbonil-orto-amidinfenilalanin-N,O-dimetilamido (1,15 g, 3,3 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir nugarinant sumažintame slėgyje.



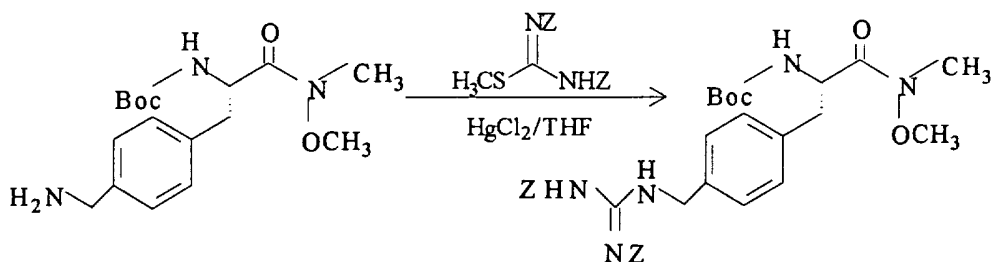
Tret-butiloksikarbonil-para-cianfenilalanin-N,O-dimetilamidas (1,33 g, 4,0 mmol) ištirpinamas etanolyje, prisotintame amoniaku (30 ml), ir pridedama akyto Renėjaus nikelio (100 mg). Tirpalas purtomas H₂ (slėgis 40 psi) atmosferoje kambario temperatūroje. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunama skaidri liekana. Ši liekana ištirpinama etilacetate (250 ml), plaunama 1N NaOH (2 x 50 ml) ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas sumažintame slėgyje.



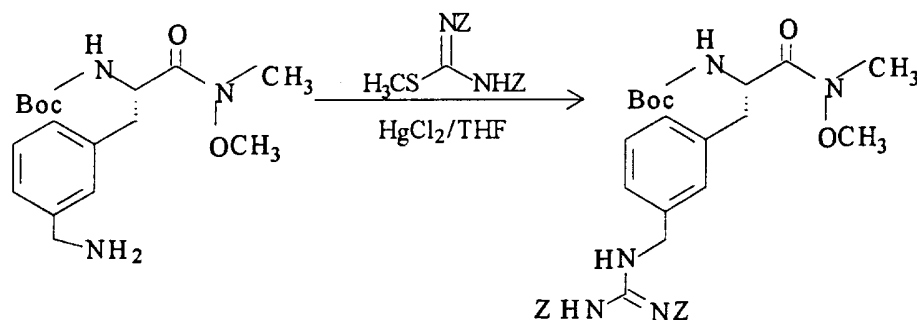
Tret-butiloksikarbonil-meta-cianfenilalanin-N,O-dimetilamidas (1,33 g, 4,0 mmol) ištirpinamas etanolyje, prisotintame amoniaku (30 ml), ir pridedama akyto Renėjaus nikelio (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 (slėgis 40 psi) atmosferoje kambario temperatūroje. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunama skaidri liekana. Ši liekana ištirpinama etilacetate (250 ml), plaunama 1N NaOH (2 x 50 ml) ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentruojamas sumažintame slėgyje.



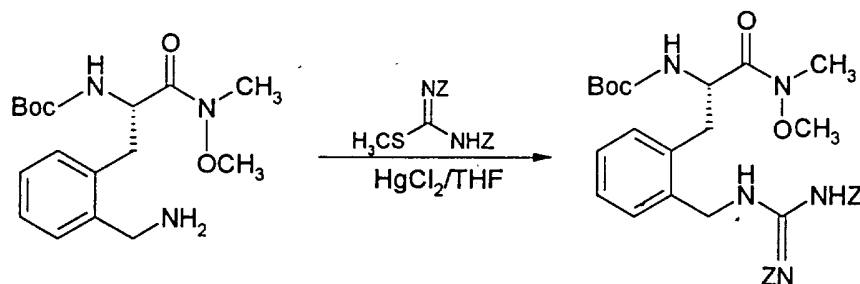
Tret-butiloksikarbonil-orto-cianfenilalanin-N,O-dimetilamidas (1,33 g, 4,0 mmol) ištirpinamas etanolyje, prisotintame amoniaku (30 ml), ir pridedama akyto Renėjaus nikelio (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 (slėgis 40 psi) atmosferoje kambario temperatūroje. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunama skaidri liekana. Ši liekana ištirpinama etilacetate (250 ml), plaunama 1N NaOH (2 x 50 ml) ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentruojamas sumažintame slėgyje.



Tret-butiloksikarbonil-para-aminometilfenilalanin-N,O-dimetilamidas (1,00 g, 3,1 mmol) ištirpinamas sausame THF (10 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilzotiokarbamido (1,14 g, 3,2 mmol) ir HgCl₂ (0,95 g, 3,5 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (200 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas grynas junginys.

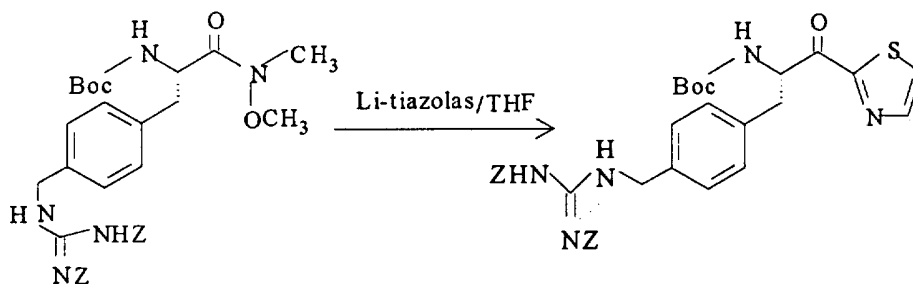


Tret-butiloksikarbonil-meta-aminometilfenilalanin-N,O-dimetilamidas (1,00 g, 3,1 mmol) ištirpinamas sausame THF (10 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilzotiokarbamido (1,14 g, 3,2 mmol) ir HgCl₂ (0,95 g, 3,5 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (200 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas grynas junginys.

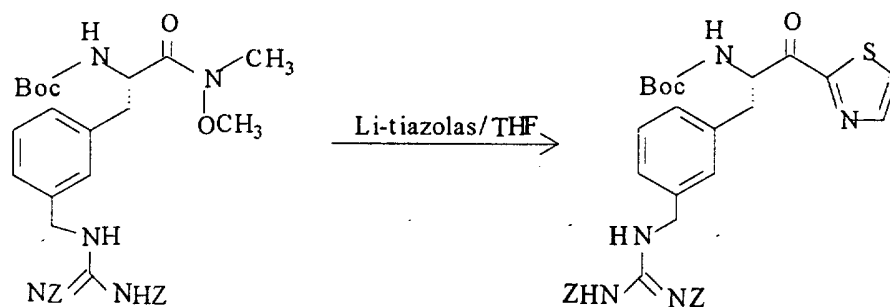


Tret-butiloksikarbonil-orto-aminometilfenilalanin-N,O-dimetilamidas (1,00 g, 3,1 mmol) ištirpinamas sausame THF (10 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilzotiokarbamido (1,14 g, 3,2 mmol) ir HgCl₂ (0,95 g, 3,5 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama

etilacetate (200 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas grynas junginys.

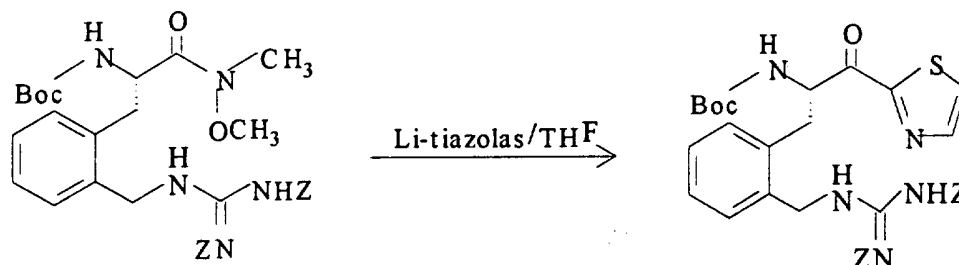


Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas blokuotos aminorūgšties (1,36 g, 3,3 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas) ir sukonzentruojant sumažintame slėgyje.

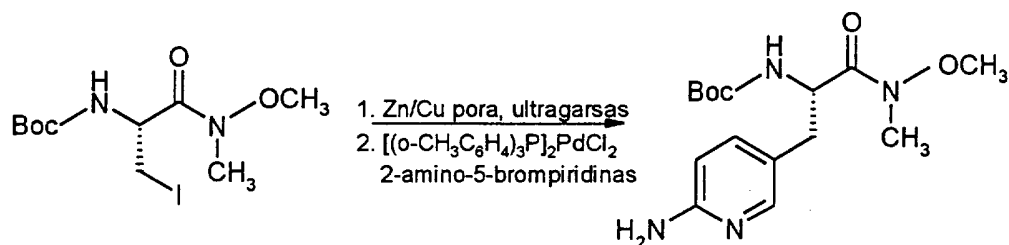


Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas blokuotos aminorūgšties (1,36 g, 3,3 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido

tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas) ir sukonzentruojant sumažintame slėgyje.

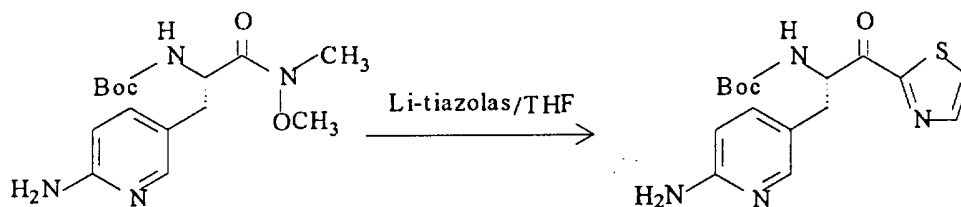


Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) -78°C temperatūroje sulašinamas $n\text{-BuLi}$ (1,6 M/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas blokuotos aminorūgšties (1,36 g, 3,3 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas) ir sukonzentruojant sumažintame slėgyje.

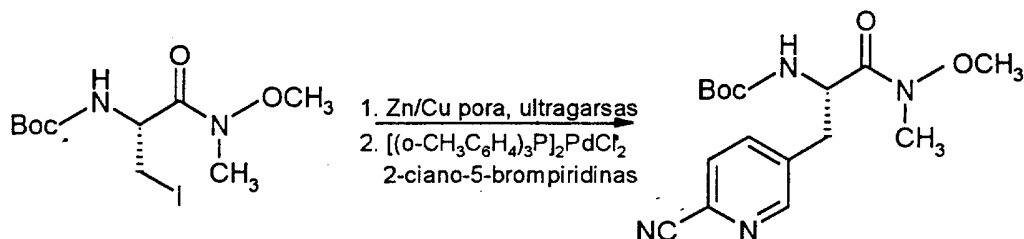


Tret-butiloksikarboniljodalanin-N,O-dimetilamido (2,68 g, 7,5 mmol) (J. Org. Chem., 1992, 57, 3397-3404) tirpalas sausame benzene (30 ml) ir sausame N,N-dimetilacetamide (2,0 ml) supilamas į sausu azotu prapučiamą apvaliadugnę kolbą, kurioje yra cinko-vario lydinio (0,90 g). Mišinys veikiamas ultragarsu, leidžiant azotą tol, kol nelieta pradinės medžiagos (pagal TLC). Pridedama bis(tri-o-tolilfosfin)paladžio dichlorido (0,35 g, 0,40 mmol), o po to 2-amino-5-brompiridino (1,72 g, 7,5 mmol). Gautas mišinys maišomas azoto atmosferoje šildant, leidžiama atšalti, pridedama etilacetato (100 ml), ir mišinys nufiltruojamas į dalinamąjį piltuvą. Perplovus iš eilės

vandeniniu HCl (50 ml; 0,1 N), distiliuotu H₂O (3 x 50 ml), išdžiovinus Na₂SO₄, nufiltravus ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas nevalytas produktas. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (lengvojo petrolio eterio ir etilacetato gradientas) gaunamas išvalytas produktas.

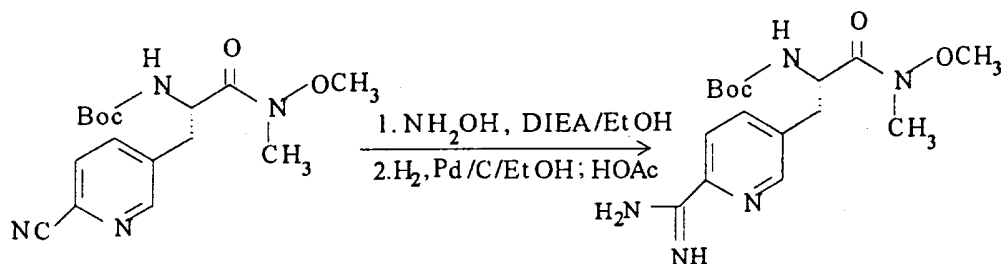


Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aminorūgšties N,O-dimetilamido (1,07 g, 3,3 mmol) tirpalas bevandeniame THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir koncentruojama sumažintame slėgyje.

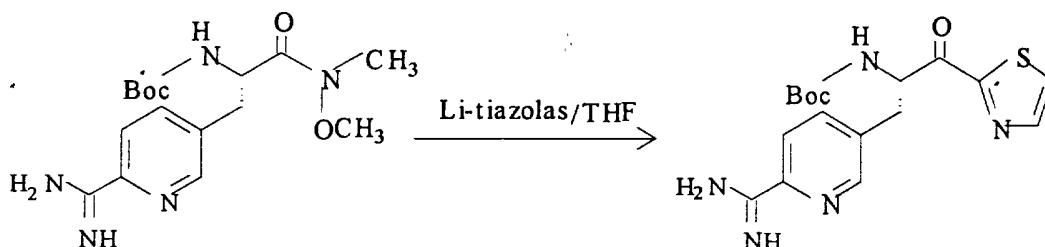


Tret-butiloksikarboniljodalanin-N,O-dimetilamido (2,68 g, 7,5 mmol) (J. Org. Chem., 1992, 57, 3397-3404) tirpalas sausame benzene (30 ml) ir sausame N,N-dimetilacetamide (2,0 ml) supilamas į sausu azotu prapučiamą apvaliadugnę kolbą, kurioje yra cinko-vario lydinio (0,90 g). Mišinys veikiamas ultragarsu, leidžiant azotą tol, kol nelieta pradinės medžiagos (pagal TLC). Pridedama bis(tri-o-tolilfosfin)paladžio dichlorido (0,35 g, 0,40 mmol), o po to 2-ciano-5-brompiridino (1,72 g, 7,5 mmol). Gautas mišinys maišomas azoto atmosferoje šildant, leidžiama atšalti, pridedama etilacetato

(100 ml), ir mišinys nufiltruojamas į dalinamąjį piltuvą. Perplovus iš eilės vandeniniu HCl (50 ml; 0,1 N), distiliuotu H₂O (3 x 50 ml), išdžiovinus Na₂SO₄, nufiltravus ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas nevalytas produktas. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (lengvojo petrolio eterio ir etilacetato gradientas) gaunamas išvalytas produktas.

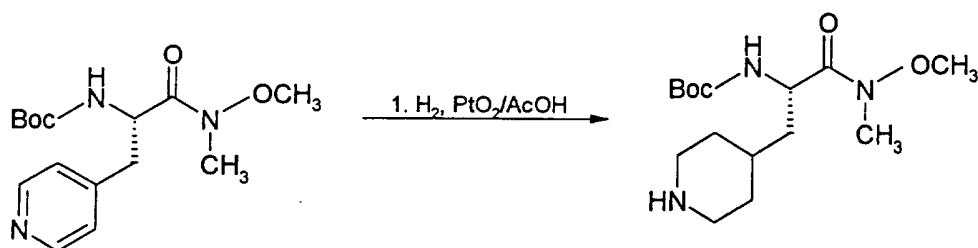


Į tret-butiloksikarbonil-(4-ciano)3-piridilalanin-N,O-dimetilamido (1,34 g, 4,0 mmol) tirpalą sausame etanolyje (20 ml) pridedama N,O-hidroksilamino hidrochlorido (0,416 g, 6,0 mmol) ir diizopropiletilamino (1,02 ml, 6,0 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to atšaldomas. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos šaltu etanoliu, diizopropileteriu, tirpalas džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas sumažintame slėgyje, ir gauta medžiaga naudojama tolesnėje stadijoje. Pusiau kieta medžiaga suspenduojama acto rūgšties (20 ml) ir sauso etanolio (40 ml) mišinyje šildant. Po to pridedama Pd/C katalizatoriaus (0,30 g, 10 % Pd), ir šildant per mišinį burbuliuokais leidžiamas vandenilis. Hidrinimas tęsiamas tol, kol nebegalima pastebėti pradinės medžiagos pagal TLC. Katalizatorius nufiltruojamas, tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje (50 ml), pridedama HCl (50 ml, 1N), ir mišinys vėl koncentruojamas iki 50 ml. Šis tirpalas šaldomas per naktį, ir gaunamas norimas junginys.

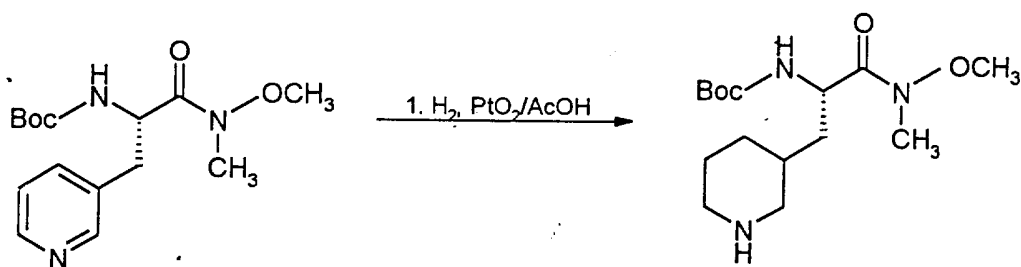


Į tiazolo (1,28 g, 15,0 mmol) tirpalą bevandeniame THF (30 ml) -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,9 ml, 13,9 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aminorūgšties N,O-dimetilamido (1,16

g, 3,3 mmol) tirpalas bevandeniame THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas $MgSO_4$, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir koncentruojama sumažintame slėgyje.

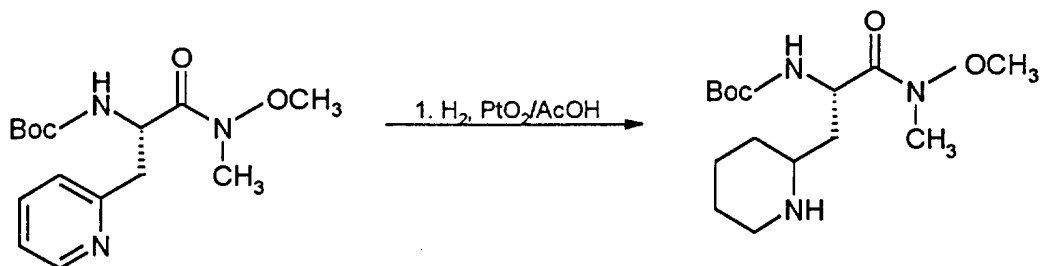


Tret-butiloksikarbonil-3-(4-piridil)alanin-N,O-dimetilamidas (4,50 g, 14,4 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (100 ml) ir pridedama PtO_2 (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 atmosferoje, kol sustoja dujų sugėrimas. Nufiltravus tirpalą per ceolitą ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas tret-butiloksikarbonil-3-(4-piperidil)alanin-N,O-dimetilamidas. Liekana ištirpinama etilacetate (250 ml), plaunama 1N NaOH (2 x 50 ml), koncentruotu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), džiovinama $MgSO_4$, nufiltruojama ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunama norima medžiaga.

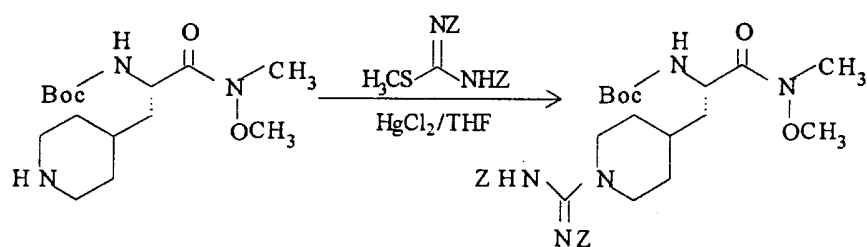


Tret-butiloksikarbonil-3-(3-piridil)alanin-N,O-dimetilamidas (4,50 g, 14,4 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (100 ml) ir pridedama PtO_2 (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 atmosferoje, kol sustoja dujų sugėrimas. Nufiltravus tirpalą per ceolitą ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunamas tret-butiloksikarbonil-3-(3-piperidil)alanin-N,O-dimetilamidas. Liekana ištirpinama etilacetate (250 ml), plaunama 1N NaOH (2 x 50 ml), koncentruotu natrio

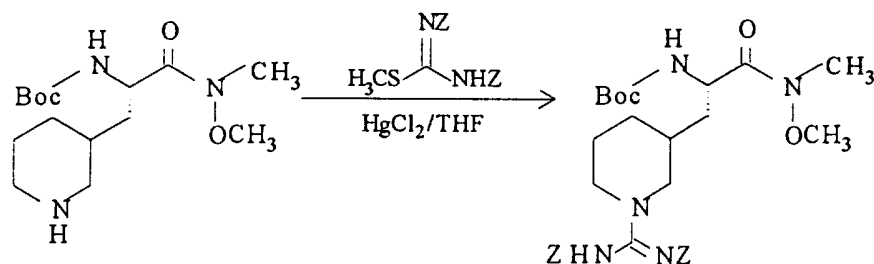
chlorido tirpalu (2 x 50 ml), džiovinama MgSO_4 , nufiltruojama ir sukcentravus sumažintame slėgyje, gaunama norima medžiaga.



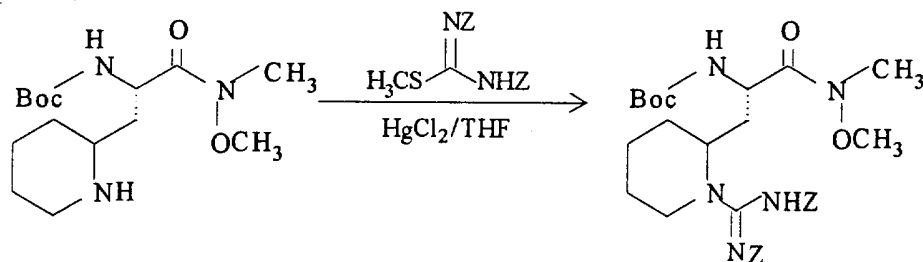
Tret-butiloksikarbonil-3-(2-piridil)alanin-N,O-dimetilamidas (4,50 g, 14,4 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (100 ml) ir pridedama PtO_2 (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 atmosferoje, kol sustoja dujų sugėrimas. Nufiltravus tirpalą per ceolitą ir sukcentravus sumažintame slėgyje, gaunamas tret-butiloksikarbonil-3-(2-piperidil)alanin-N,O-dimetilamidas. Liekana ištirpinama etilacetate (250 ml), plaunama 1N NaOH (2 x 50 ml), koncentruotu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), džiovinama MgSO_4 , nufiltruojama ir sukcentravus sumažintame slėgyje, gaunama norima medžiaga.



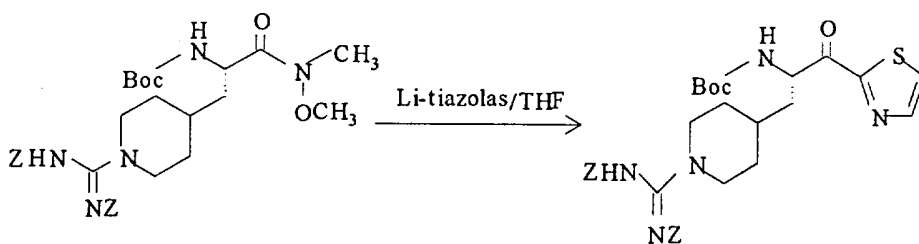
Tret-butiloksikarbonil-3-(4-piperidil)alanin-N,O-dimetilamidas (1,00 g, 3,2 mmol) ištirpinamas sausame THF (10 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilizotiokarbamido (1,14 g, 3,2 mmol) ir HgCl_2 (0,95 g, 3,5 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (200 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas norimas junginys.



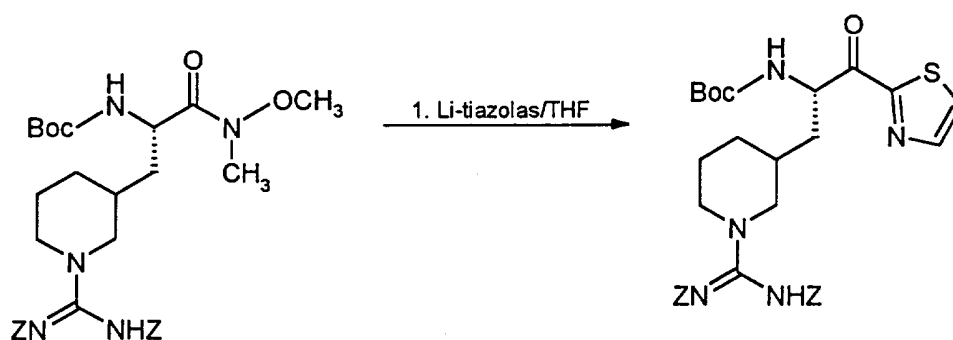
Tret-butiloksikarbonil-3-(3-piperidil)alanin-N,O-dimetilamidas (1,00 g, 3,2 mmol) ištirpinamas sausame THF (10 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilizotiokarbamido (1,14 g, 3,2 mmol) ir HgCl₂ (0,95 g, 3,5 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (200 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas norimas junginys.



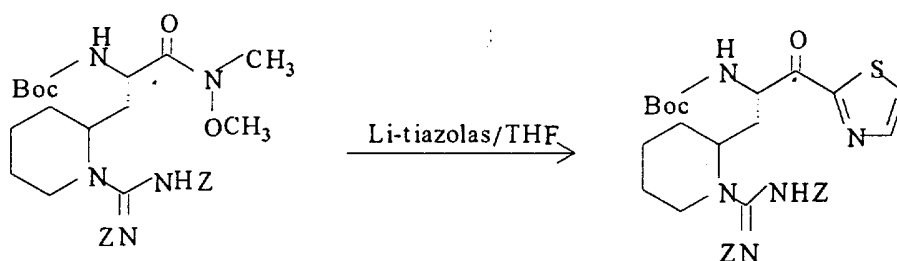
Tret-butiloksikarbonil-3-(2-piperidil)alanin-N,O-dimetilamidas (1,00 g, 3,2 mmol) ištirpinamas sausame THF (10 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilizotiokarbamido (1,14 g, 3,2 mmol) ir HgCl₂ (0,95 g, 3,5 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (200 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas norimas junginys.



Į tiazolo (1,23 g, 14,4 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,4 ml, 13,4 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas guanidilinto 4-piperidilalanino darinio (2,00 g, 3,2 mmol) tirpalas bevandeniame THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje.

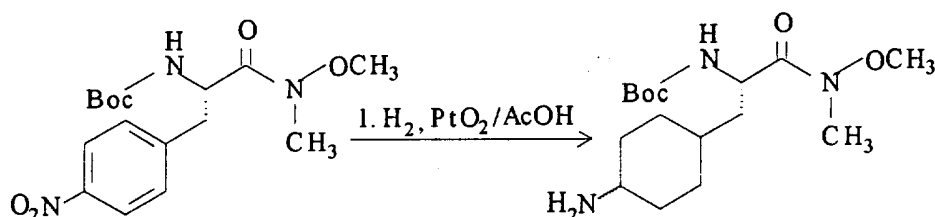


Į tiazolo (1,23 g, 14,4 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,4 ml, 13,4 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas guanidilinto 3-piperidilalanino darinio (2,00 g, 3,2 mmol) tirpalas bevandeniame THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje.

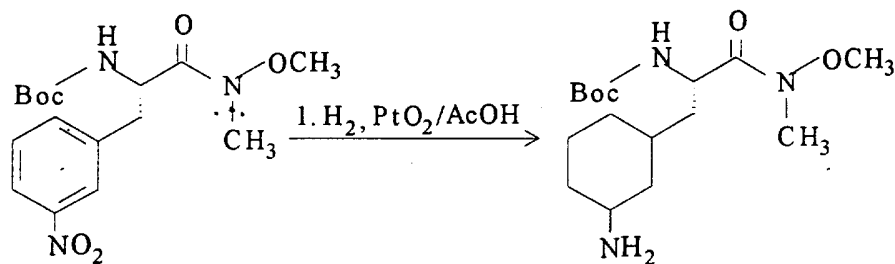


Į tiazolo (1,23 g, 14,4 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,4 ml, 13,4 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas guanidilinto 2-piperidilalanino darinio

(2,00 g, 3,2 mmol) tirpalas bevandeniame THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje.

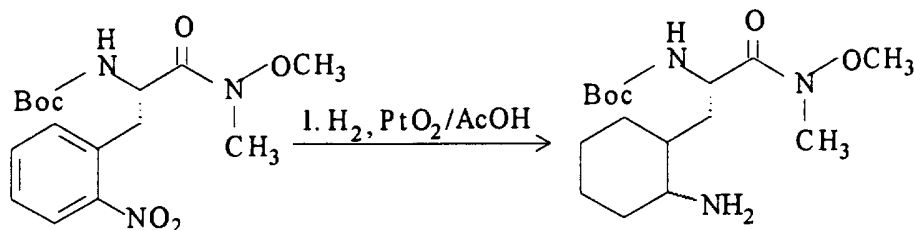


Tret-butiloksikarbonil-para-nitrofenilalanin-N,O-dimetilamidas (13,88 g, 39,3 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (100 ml) ir pridedama PtO_2 (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 atmosferoje, kol sustoja dujų sugėrimas. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, koncentruojamas sumažintame slėgyje, gauta medžiaga ištirpinama H_2O (150 ml) ir liofilizuojama. Pusiau kieta medžiaga ištirpinama etilacetate (350 ml), plaunama 1N NaOH (3 x 50 ml) ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu (3 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, gaunama norimas junginys.

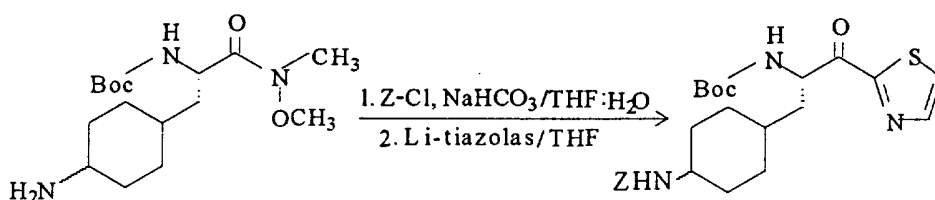


Tret-butiloksikarbonil-meta-nitrofenilalanin-N,O-dimetilamidas (13,88 g, 39,3 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (100 ml) ir pridedama PtO_2 (100 mg). Tirpalas purtomas H_2 atmosferoje, kol sustoja dujų sugėrimas. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, koncentruojamas sumažintame slėgyje, gauta medžiaga ištirpinama H_2O (150 ml) ir liofilizuojama. Pusiau kieta medžiaga ištirpinama etilacetate (350 ml), plaunama 1N NaOH (3 x 50 ml) ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu (3 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO_4 ,

nufiltruojamas ir sukcentravus sumažintame slėgyje, gaunama norimas junginys.

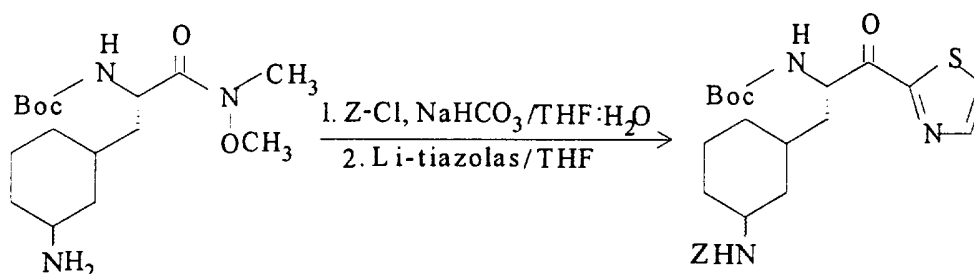


Tret-butiloksikarbonil-orto-nitrofenilalanin-N,O-dimetilamidas (13,88 g, 39,3 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (100 ml) ir pridedama PtO₂ (100 mg). Tirpalas purtomas H₂ atmosferoje, kol sustoja dujų sugėrimas. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, koncentuojamas sumažintame slėgyje, gauta medžiaga ištirpinama H₂O (150 ml) ir liofilizuojama. Pusiau kieta medžiaga ištirpinama etilacetate (350 ml), plaunama 1N NaOH (3 x 50 ml) ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu (3 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir sukcentravus sumažintame slėgyje, gaunama norimas junginys.



1. Maišant ištirpinamas tret-butiloksikarbonil-3-(cis/trans-4-aminocikloheksil)alanin-N,O-dimetilamidas (1,00g, 3,0 mmol) sočiame vandeniniame natrio karbonate ir THF [60 ml, (1:1)]. Atšaldžius tirpalą, sulašinamas benzilchloroformato (0,43 ml, 3,0 mmol) tirpalas THF (10 ml). Pridedamas kieto natrio karbonato perteklius, THF nugarinamas sumažintame slėgyje, likusi vandeninė fazė supilama į etilacetatą (250 ml) ir gerai sumaišoma. Vandeninė fazė atskiriama, o likęs tirpalas plaunamas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x 50 ml), 4N vandeniniu natrio bisulfatu (2 x 50 ml) ir prisotintu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Pusiau kieta medžiaga chromatografuojama per silikagelį (etilacetatas/heksanas).

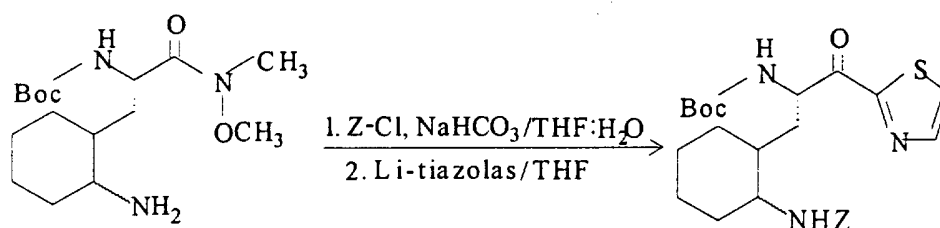
2. Į tiazolo (1,16 g, 13,7 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,0 ml, 12,8 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aukščiau duotos blokuotos aminorūgšties amido (1,41 g, 3,0 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir tirpalas nugarinamas sumažintame slėgyje.



1. Maišant ištirpinamas tret-butiloksikarbonil-3-(cis/trans-3-amino-cikloheksil)alanin-N,O-dimetilamidas (1,00g, 3,0 mmol) sočiame vandeniniame natrio karbonate ir THF [60 ml, (1:1)]. Atšaldžius tirpalą, sulašinamas benzilchloroformato (0,43 ml, 3,0 mmol) tirpalas THF (10 ml). Pridedamas kieto natrio karbonato perteklius, THF nugarinamas sumažintame slėgyje, likusi vandeninė fazė supilama į etilacetatą (250 ml) ir gerai sumaišoma. Vandeninė fazė atskiriama, o likęs tirpalas plaunamas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x 50 ml), 4N vandeniniu natrio bisulfatu (2 x 50 ml) ir prisotintu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Pusiau kieta medžiaga chromatografuojama per silikagelį (etilacetatas/heksanas).

2. Į tiazolo (1,16 g, 13,7 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,0 ml, 12,8 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aukščiau duotos blokuotos aminorūgšties amido (1,41 g, 3,0 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas

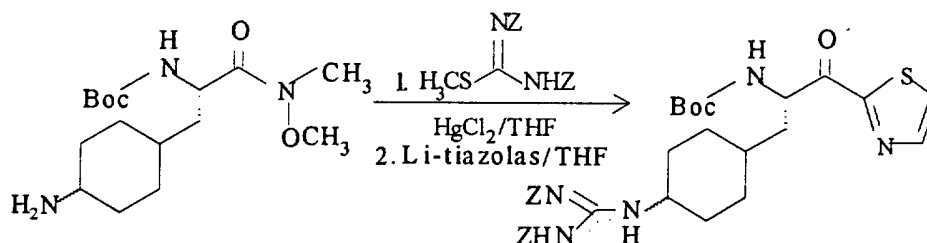
mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir tirpalas nugarinamas sumažintame slėgyje.



1. Maišant ištirpinamas tret-butiloksikarbonil-3-(cis/trans-2-amino-cikloheksil)alanin-N,O-dimetilamidas (1,00g, 3,0 mmol) sočiame vandeniniame natrio karbonate ir THF [60 ml, (1:1)]. Atšaldžius tirpalą, sulašinamas benzilchloroformato (0,43 ml, 3,0 mmol) tirpalas THF (10 ml). Pridedamas kieto natrio karbonato perteklius, THF nugarinamas sumažintame slėgyje, likusi vandeninė fazė supilama į etilacetatą (250 ml) ir gerai sumaišoma. Vandeninė fazė atskiriama, o likęs tirpalas plaunamas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x 50 ml), 4N vandeniniu natrio bisulfatu (2 x 50 ml) ir prisotintu natrio chlorido tirpalu (2 x 50 ml). Tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Pusiau kieta medžiaga chromatografuojama per silikagelį (etilacetatas/heksanas).

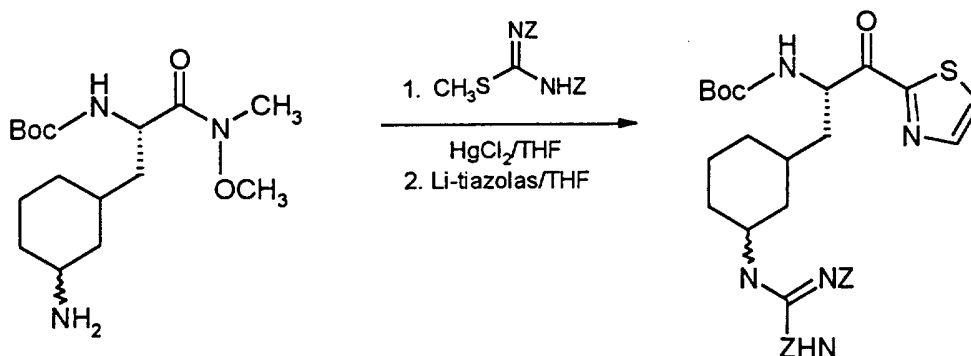
2. Į tiazolo (1,16 g, 13,7 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78°C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 8,0 ml, 12,8 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aukščiau duotos blokuotos aminorūgšties amido (1,41 g, 3,0 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 ,

nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir tirpalas nugarinamas sumažintame slėgyje.



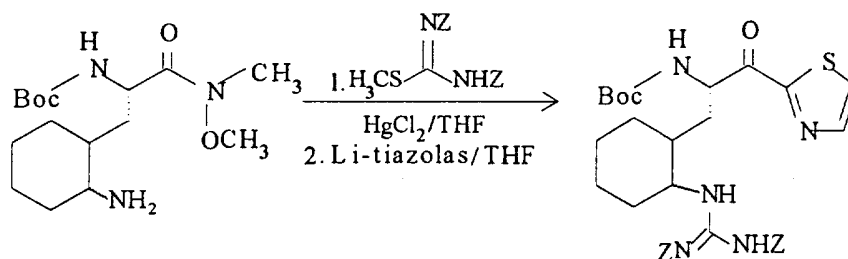
1. Tret-butiloksikarbonil-3-(cis/trans-4-aminocikloheksil)alanin-N,O-dimetilamidas (2,0 g, 6,1 mmol) ištirpinamas sausame THF (20 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilzotiokarbamido (2,18 g, 6,1 mmol) ir HgCl₂ (1,81 g, 6,7 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (300 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas norimas junginys.

2. l tiazolo (2,32 g, 27,3 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 15,9 ml, 25,4 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aukščiau nurodytos guanidilintos aminorūgšties (3,88 g, 6,1 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje.



1. Tret-butiloksikarbonil-3-(cis/trans-3-aminocikloheksil)alanin-N,O-dimetilamidas (2,0 g, 6,1 mmol) ištirpinamas sausame THF (20 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir pridedama N,N'-bis(benziloksikarbonil)-S-metilizotiokarbamido (2,18 g, 6,1 mmol) ir HgCl_2 (1,81 g, 6,7 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (300 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas norimas junginys.

2. Į tiazolo (2,32 g, 27,3 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 15,9 ml, 25,4 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aukščiau nurodytos guanidilintos aminorūgšties (3,88 g, 6,1 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje.

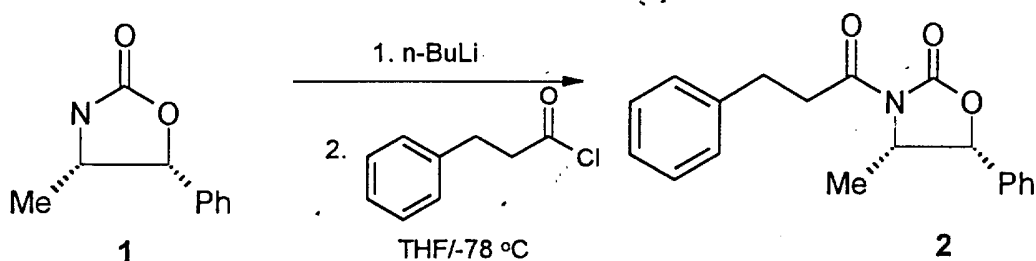


1. Tret-butiloksidikarbonil-3-(cis/trans-2-aminocikloheksil)alanin-N,O-dimetilamidas (2,0 g, 6,1 mmol) ištirpinamas sausame THF (20 ml) azoto atmosferoje, maišant. Tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir pridedama N,N'-bis(benziloksidikarbonil)-S-metilizotiokarbamido (2,18 g, 6,1 mmol) ir HgCl₂ (1,81 g, 6,7 mmol). Tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje, likusi liekana suspenduojama etilacetate (300 ml) ir nufiltruojama per ceolitą. Filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Po ekspres-chromatografijos per silikagelį (heksano/etilacetato gradientas) gaunamas norimas junginys.

2. Į tiazolo (2,32 g, 27,3 mmol) tirpalą bevandeniame THF -78 °C temperatūroje sulašinamas n-BuLi (1,6 M/heksane, 15,9 ml, 25,4 mmol), ir tirpalas maišomas. Tada sulašinamas aukščiau nurodytos guanidilintos aminorūgšties (3,88 g, 6,1 mmol) tirpalas THF (15 ml), ir gautas mišinys maišomas. Reakcija sustabdoma prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (2 x 50 ml), prisotintu natrio chlorido tirpalu (50 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryna medžiaga valoma, chromatografuojant per silikagelį (etilacetatas/heksanas), ir tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje.

2 pavyzdys

Tarpinių junginių sintezė

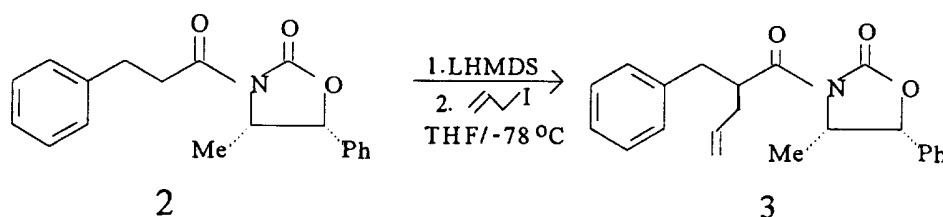


(4S,5R)-3-(1-okso-3-fenilpropil)-4-(fenil)-5-(metil)-2-oksazolidonas (**2**). Į 10,0 g (1 ekv., 56,4 mmol) (4S,5R)-4-fenil-5-metil-2-oksazolidono (**1**) tirpalą 250 ml sauso THF, maišomą -78 °C temperatūroje argono atmosferoje, sulašinamas n-butillitis (1,6M heksane, 1,1 ekv., 38,8 ml). Pamaišius 30 min.,

per 10 minučių sulašinama 8,4 ml (1,0 ekv., 56,4 mmol) hidrocinamoilchlorido. Gautas mišinys sušildomas iki 0 °C, maišomas dar vieną valandą ir skaldomas sočiu amonio chlorido tirpalu. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o gauta balta kieta medžiaga ištirpinama etilacetate ir ddH₂O. Atskiriama vandeninė fazė ir ekstrahuojama dar dviem etilacetato porcijomis. Ekstraktai sumaišomi, plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami natrio sulfatu, ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama kieta balta kristalinė medžiaga (2). Išeiga 91 %.

Lyd. temp.: 95-96,6; $[\alpha]_D = -35,8$ (c = 1, CH₂Cl₂); $[\alpha]_D = -26,6$ (c = 1,018 CH₂Cl₂);

¹H-BMR (CDCl₃) d 0,89 (d, 3H, CH₃, J = 6,6 Hz), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H) 4,73-4,78 (m, 1H), 5,64 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22-7,46 (m, 10H).



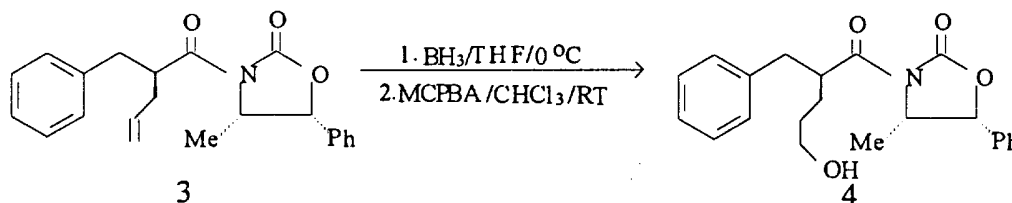
5,0 g (1,00 ekv., 16,2 mmol) (2) tirpalas 100 ml sauso THF atšaldomas iki -78 °C. Enolizacija vykdoma 17,8 ml (1,1 ekv., 17,8 mmol) ličio bis-trimetilsililamido, kuris sulašinamas švirkštu. Tirpalas pamaišomas 30 minučių, po to pridedama 4,45 ml (3,0 ekv., 48,5 mmol) alilo jodido, ir mišinys sušildomas iki -15 °C. Po vienos valandos, reakcija sustabdoma sočiu amonio chlorido tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu (3x). Organinė fazė plaunama natrio metabisulfitu, džiovinama natrio sulfatu, ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama bespalvė alyva. Valoma ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, naudojant laipsnišką gradientą (15:1, 12:1, 10:1), ir gaunama bespalvė alyva (95 %).

$[\alpha]_D = 47,5$ (c = 3,12, CH₂Cl₂);

¹H-BMR (CDCl₃) d 0,82 (d, 3H, CH₃, J = 6,6 Hz), 2,31-2,40 (m, 1H, RCH=CHCH₂), 2,49-2,57 (m, 1H, RCH=CHCH₂), 2,84-3,00 (m, 2H, Ph-CH₂), 4,32-4,37 (m, 1H, CH-(N)CO), 4,53-4,58 (m, 1H, CH₃-CH-), 5,03-5,13 (m, 2H,

ABX, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,21 (d, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}$, $J = 7,1$ Hz), 5,81-5,89 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,20-7,42 (m, 10H, ArH);

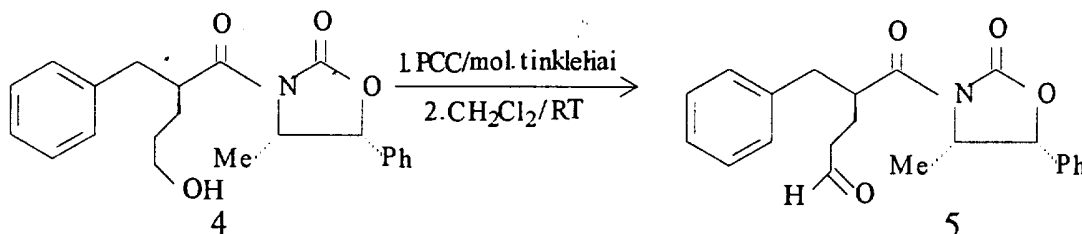
^{13}C -BMR (CDCl_3) d 14,4, 36,2, 38,2, 43,9, 54,7, 78,7, 117,1, 125,4, 126,3, 128,2, 128,5, 129,0, 133,1, 134,8, 138,9, 152,4, 174,9.



Alil-junginio (**3**) mėginys (4,75 g, 13,6 mmol) THF (100 ml) veikiamas 13,6 ml (1,0 ekv., 13,6 mmol) 1,0M boro-tetrahidrofurano komplekso, 0 °C temperatūroje maišant 2 valandas. Nugarinamas tirpiklis ir švirkštu suleidžiamas chloroformas (100 ml). Bororganinio junginio oksidacija įvykdoma, pridedant 4,7 g (2,0 ekv., 27,8 mmol) 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties 0 °C temperatūroje, sušildant iki kambario temperatūros ir maišant dar vieną valandą. Organinė fazė plaunama 5 % Na_2CO_3 , dd H_2O ir džiovinama natrio sulfatu. Dėl alkoholio nestabilumo greitai chromatografuojama per kolonėlę, norint pašalinti papildomas polines ir nepolines medžiagas, kurios atsiranda iš 3-chlorperoksibenzoinės rūgšties. Gaunamas alkoholis (**4**), kurio išeiga yra 65 %.

$[\alpha]_D = 39,3$ ($c = 1,038$, CH_2Cl_2);

^1H -BMR (CDCl_3) d 1,07 (d, 3H, CH_3-CH , $J = 6,5$ Hz), 1,81-1,93 (m, 3H, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{H}$), 2,10-2,19 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{H}$), 3,10-3,17 (m, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}_2$), 3,87-3,90 (m, 2H, CH_2-OH), 4,43-4,49 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CO}$), 4,70-4,75 (m, 1H, CH_3-CH), 5,36 (d, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}$, $J = 7,1$ Hz), 7,41-7,63 (m, 10H, ArH).

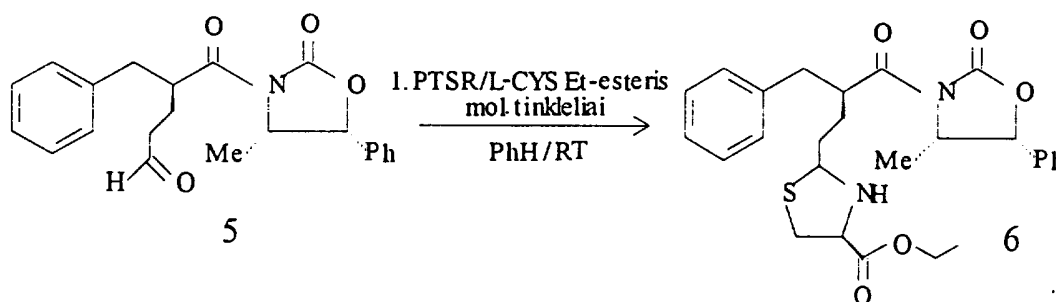


Į alkoholio (**4**) (1,0 g, 2,7 mmol) tirpalą dichlormetane (27 ml), pridedama 876 mg (1,5 ekv., 4,1 mmol) piridinio chlorchromato ir 1,0 g 4 angstromų molekulinį tinklėlių; mišinio spalva pasikeičia iš ryškiai oranžinės į

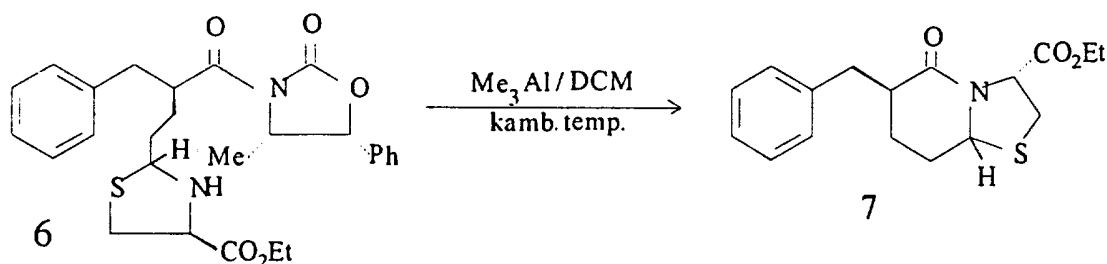
juoda. Reakcija kontroliuojama TLC būdu, ir po 30 min., jeigu dar yra pradinės medžiagos, vėl pridedama molekulių tinkelių. Tirpalas nufiltruojamas per ceolitą, ir nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama sočiu natrio chlorido tirpalu. Jeigu organinėje fazėje vis dar laikosi oranžinė spalva, dar kartą filtruojama per ceolito sluoksnį. Kiekybine išeiga gaunamas aldehidas (5), kuris yra skaidri bespalvė alyva.

^1H -BMR (CDCl_3) d 0,84 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $J = 6,6$ Hz), 1,87-1,94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH(H)-CHO}$), 2,04-2,13 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH(H)-CHO}$), 2,45-2,50 (m, 2H, Ph-CH_2), 2,79-2,85 (dd, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$, $J=13,3$ & $J=6,6$), 2,92-2,99 (dd, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$, $J=13,2$ & $J=8,8$), 4,19-4,22 (m, 1H, CH-CO), 4,46-4,51 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,13-5,25 (m, 1H, Ph-CH), 7,20-7,39 (m, 10H, ArH), 9,69 (s, 1H, CHO);

^{13}C -BMR (CDCl_3) d 14,2, 23,8, 39,0, 41,2, 43,8, 54,9, 78,6, 125,3, 126,4, 128,2, 128,4, 128,5, 128,9, 132,8, 138,4, 152,4, 174,9, 201,1.

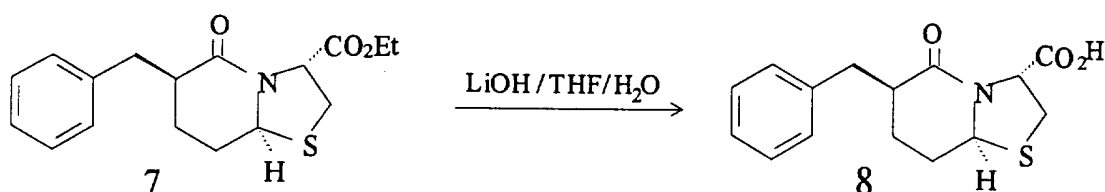


Aldehidas (5) (2,6 g, 7,10 mmol) ištirpinamas benzene (70 ml) ir pridedamas katalitinis kiekis p-toluensulfoninės rūgšties, o po to 1,58 g (1,2 ekv., 8,52 mmol) L-cisteino etilo esterio ir 4 angstromų molekulių tinkelių. Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje, o po to vakuume nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama chloroforme, plaunama sočiu natrio chlorido tirpalu, bidistiliuotu vandeniu ir džiovinama natrio sulfatu. Vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama lipni kieta medžiaga (6).



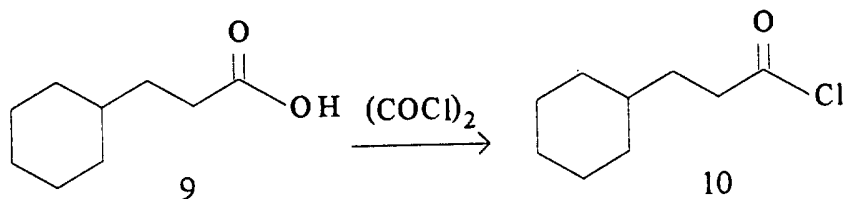
2,0 M trietilaluminio heksane (2,4 ml, 4,8 mmol, 3 ekv.) lėtai sudedama į pradinę medžiagą (**6**) (800 mg, 1,61 mmol) maišant bevandeniame dichlormetane, argono atmosferoje, panaudojant krosnyje iškaitintą įrangą. Pamaišius per naktį, HPLC rodo, kad kad reakcija pilnai įvyko. Mišinys skaldomas metanolio pertekliumi, po to nufiltruojamas per trumpą silikagelio kolonėlę (plaunama 10% metanolio etilacetate pertekliumi). Nugarinus, gaunama 784 mg negrynos medžiagos, kuri valoma chromatografuojant per silikagelį, naudojant 2:1 heksano:EtOAc mišinį, ir gaunama 258 mg (0,81 mmol, išeiga 50 %) gryno junginio (**7**) - 6S-benzilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-etilo esterio, kuris yra gelsva kieta medžiaga.

^1H -BMR (CDCl_3) d 1,28-1,31 (m, 3H), 1,72-1,81 (m, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 2,66 (dd, 1H, $J=11,5$ ir $6,0$ Hz), 3,29-3,34 (m, 2H), 4,19-4,29 (m, 2H), 4,88 (dd, 1H, $J=9,0$ ir $5,0$ Hz), 5,22 (dd, 1H, $J=8,0$ ir $6,0$ Hz), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H).

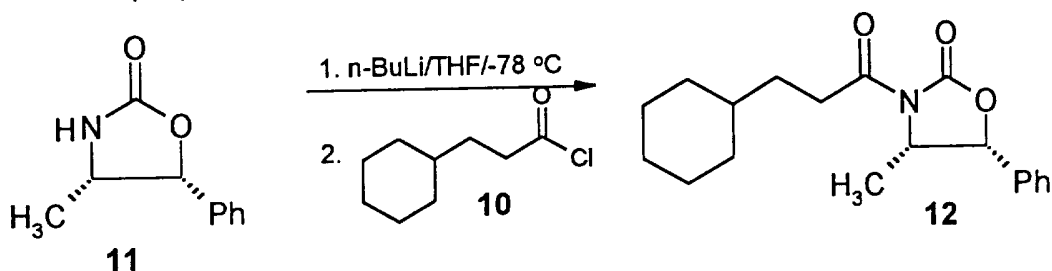


Į pradinę medžiagą (**7**) (240 mg, 0,76 mmol), ištirpintą 10 ml dioksano, pridedama $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (48 mg, 1,12 mmol) 10 ml vandens. Po 1 val. TLC (1:1 heksanas:EtAc) nerodo pradinės medžiagos. Reakcija stabdoma 10 % citrinos rūgštimi, po to du kartus ekstrahuojama dichlormetanu. Išdžiovinus ir nugarinus sumaišytus organinius sluoksnius, gaunama 354 mg negryno produkto. Šis produktas ištirpinamas dichlormetane ir nusodinamas, pridedant heksano perteklių. Produktas nufiltruojamas, ir gaunama 200 mg (0,68 mmol, išeiga 90 %) nelabai baltos medžiagos (**8**), kuris yra 6S-benzilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksirūgštis.

^1H -BMR (CD_3OD) d 1,71-1,82 (m, 3H), 2,12-2,17 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H, $J=14$ ir 11 Hz), 2,77-2,81 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 3H), 4,81 (dd, 1H, $J=8,5$ ir $4,9$ Hz), 5,16 (t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,18-7,31 (m, 5H).



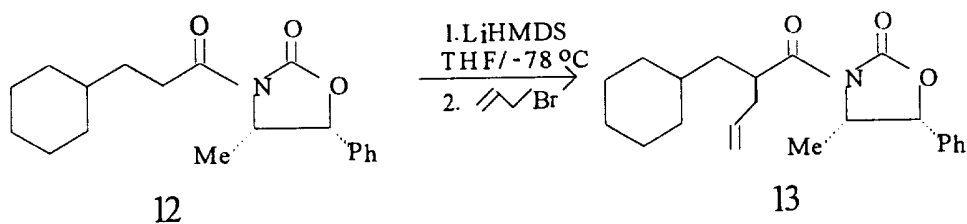
Oksalilchloridas (9) (25 g, 0,197 mol) atšaldomas iki 0 °C ir pridedama cikloheksanpropiono rūgštis (20 ml, 0,14 mol). Maišoma per naktį. Gautas mišinys nudistiliuojamas ir gaunamas bespalvis skystis (10) - cikloheksilpropiono rūgštis chloridas (išeiga 84 %).



Chiralinė pagalbinė medžiaga (11) (13,6 g, 76,7 mmol, 1 ekv.) ištirpinama sausame THF ir atšaldoma iki -78 °C. Tada pridedama n-BuLi (52,8 ml, 84,4 mmol, 1,2 ekv) ir paliekama 30 min. (tamsiai oranžinis tirpalas). Po to pridedama rūgštis chlorido (10) (13,4 g, 76,6 mmol, 1 ekv.) ir maišoma per naktį. Apdorojama skaldant sočiu NH_4Cl , ekstrahuojant etilacetatu, plaunant ekstraktus vandeniu ir sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinant natrio sulfatu ir sukonzentruojant. Produkto valymui panaudojama greitai pratekanti, sausai užpildyta kolonėlė (6:1 heksanas:etilacetatas). Gaunama balta kieta medžiaga (12), kuri perkristalinama iš eterio ir heksano. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga 78 %.

Lyd. temp.: 90,5-91,5 °C; $[\alpha]_D = -20,1$ ($c=1$, EtOH);

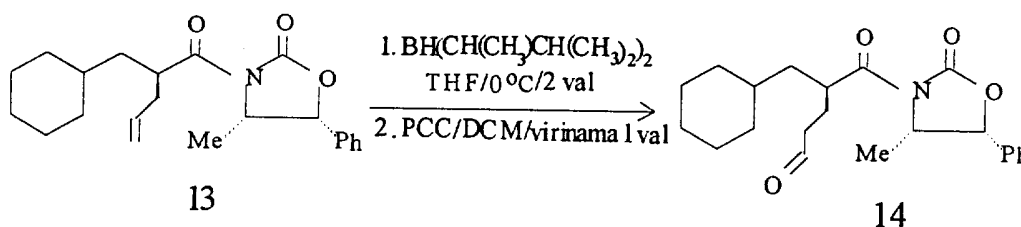
$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3) d 0,86-1,10 (m, 5H), 1,18-1,30 (m, 4H.), 1,54-1,75 (m, 7H), 2,86-2,97 (m, 2H), 4,70-4,76 (m, 1H), 5,65 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,28-7,42 (m, 5H).



Pradinė medžiaga (**12**) (9,13 g, 29 mmol, 1 ekv.) ištirpinama sausame THF ir atšaldoma iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, po to per 40 min. sulašinama LiHMDS (31,9 ml, 31,9 mmol, 1,1 ekv.). Po 30 min., lėtai pridedama alilo bromido (7,5 ml, 86,9 mmol, 3 ekv.) per 10 minučių. Mišinys paliekamas sušilti per naktį. Apdorojimas apima reakcijos sustabdymą sočiu amonio chlorido tirpalu, ekstrakciją etilacetatu, plovimą 10 % natrio tiosulfatu, spalvos pašalinimą aktyvuota anglimi, džiovinimą natrio sulfatu ir nugarinimą vakuume. Gaunamas geltonos alyvos pavidalo produktas (**13**), kurio išeiga 96 %.

$$[\alpha]_{\text{D}} = +9,5 \text{ (c=1, EtOH)};$$

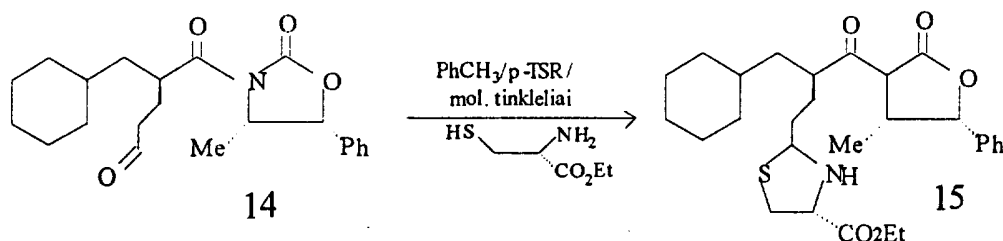
^1H -BMR (CDCl_3) δ 0,92-1,10 (m, 5H), 1,10-1,39 (m, 5H), 1,63-1,75 (m, 6H), 2,27-2,42 (m, 2H), 4,01-4,14 (m, 1H), 4,76-4,85 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 2H), 5,65 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 5,64-5,88 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 5H).



2-Metil-2-butenas sulašinamas į bordimetilsulfido kompleksą $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Reakcijos mišinys išlaikomas šioje temperatūroje 15 minučių, po to sušildomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir maišoma 2 valandas. Tada į pradinės medžiagos (**13**) tirpalą THF, naudojant adatą su dviem galais, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje pridedamas disiamilboranas. Mišinys pamaišomas 2 valandas, po to nugarinami tirpikliai ir liekana ištirpinama dichlormetane. Ši liekana atsargiai sudedama į piridinio chlorchromato suspensiją dichlormetane, esančią kolboje su prijungtu grįžtamu šaldytuvu. Kai atslūgsta pradinė egzoterminė reakcija, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 1 valandą. Tamsiai rudas skystis ištirpinamas etilacetate ir nufiltruojamas per Florisil'ą. Juoda PCC liekana ekstrahuojama etilacetatu ir vėl filtruojama per tą patį Florisil'o sluoksnį. Nugarinus filtratus, gaunama geltonas lipnus produktas (**14**), kurio išeiga 78 %.

$$[\alpha]_{\text{D}} = -17,8 \text{ (c=1,245, EtOH)};$$

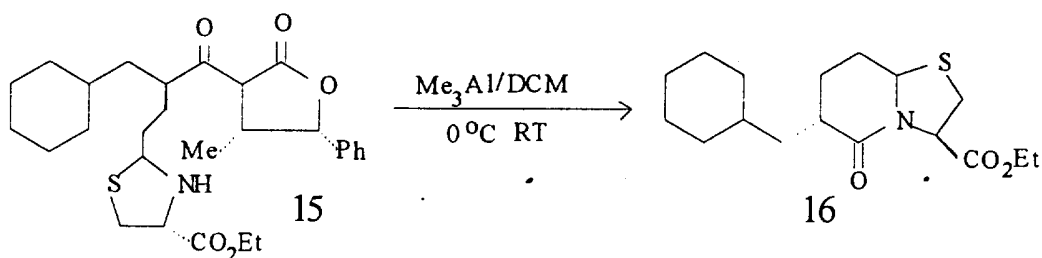
^1H -BMR (CDCl_3) d 0,89-1,18 (m, 5H), 1,20-1,47 (m, 8H), 1,60-1,74 (m, 6H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 1H), 4,76-4,80 (m, 1H), 5,67 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,27-7,46 (m, 5H), 9,77 (s, 1H).



Gautas aldehidas (**14**) (7,7 g nevalyto, 20,8 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas 75 ml tolueno. Į šį tirpalą pridedamas katalitinis kiekis p-toluensulfoninės (50 mg), 10 g 4 angstromų molekulinio tinklelio ir L-cisteino etilo esterio (3,78 g, 20,8 mmol, 1 ekv.). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje, nufiltruojamas ir koncentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį (6:1 heksanas:etilacetatas) ir gaunama 6,36 g produkto (**15**), kurio išeiga yra 61 %.

$[\alpha]_D = -48,3$ ($c=1,095$, EtOH);

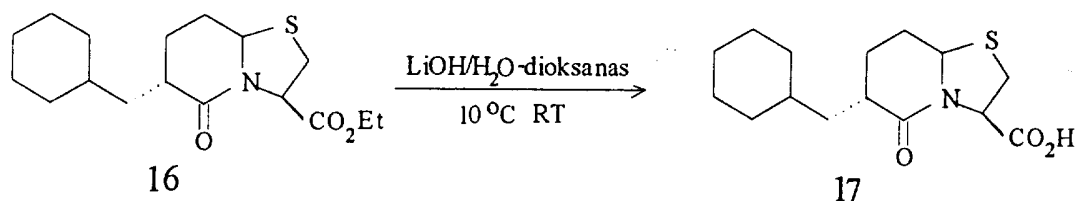
^1H -BMR (CDCl_3) d 0,84-0,98 (m, 4H), 1,11-1,38 (m, 7H), 1,50-1,90 (m, 10H), 2,80-2,99 (m, 1H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,77-4,29 (m, 4H), 4,46-4,81 (m, 2H), 5,66 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,27-7,46 (m, 5H).



Pradinė medžiaga (**15**) (1,97, 3,9 mmol, 1 ekv.) ištirpinama 20 ml sauso dichlormetano ir atšaldoma iki 0 °C. Sulašinamas trimetilaliuminis (5,9 ml, 11,8 mmol, 3 ekv.) ir mišinys maišomas per naktį. Pasisaigus reakcijai (pagal HPLC), pilamas metanolis, kol susidaro kieta geltona masė. Kietai medžiagai ištirpinti pripilama dichlormetano, mišinys pamaišomas 15-30 minučių ir nufiltruojamas. Sukoncentravus vakuume, liekana chromatografuojama per greitai praleidžiančią kolonėlę (6:1 heksanas:etilacetatas), norint pašalinti pagalbines medžiagas ir kiek galima

daugiau polinių skilimo produktų, ir gaunama geltona alyva (**16**), kurios išeiga yra 50 %.

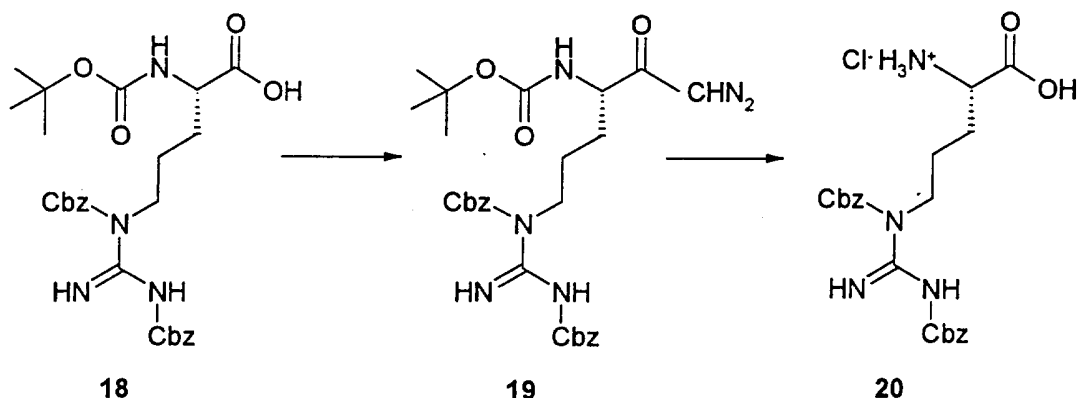
^1H -BMR (CDCl_3) d 0,83-0,98 (m, 2H), 1,09-1,38 (m, 10H), 1,57-2,00 (m, 11H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H, $J = 11$ ir 6 Hz), 3,27 (dd, 1H, $J = 11,5$ ir 8,0 Hz), 4,11-4,25 (m, 2H), 4,88 (dd, 1H, $J = 11,0$ ir 5,0 Hz), 5,14 (dd, 1H, $J = 10$ ir 6 Hz).



Pradinė medžiaga (**16**) (0,95 g, 2,9 mmol, 1 ekv.) ištirpinama 10 ml dioksano. Tirpalas atšaldomas iki 10 °C ir į jį pridedama $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,123 g, 2,9 mmol, 1 ekv.), ištirpinto 10 ml vandens. Šaldymo vonia nuimama, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. TLC rodo, kad reakcija pilnai įvyko; tada vakuume nugarinamas tirpiklis. Likęs vandeninis sluoksnis plaunamas eteriu (2x), parūgštinamas 10 % citrinos rūgštimi ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3x). Sumaišyti ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir nugarinus tirpiklį, gaunama balta kieta medžiaga, kuri perkristalinama iš eterio. Sukoncentravus filtratą ir išvalius chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (2:1 heksanas:etilacetatas), dar gaunama produkto (**17**).

Lyd. temp.: 198,2-199 °C;

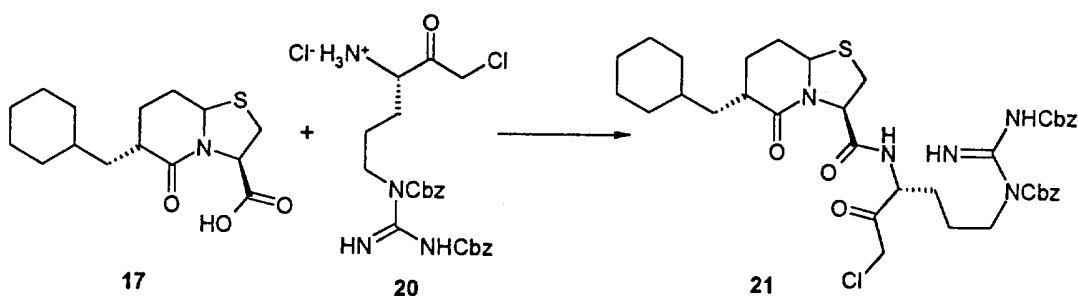
^1H -BMR (DMSO-d_6) d 0,78-0,93 (m, 2H), 1,11-1,27 (m, 5H), 1,34-1,36 (m, 1H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,82-1,87 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H, $J = 11,5$ ir 5,5 Hz), 3,35-3,38 (m, 2H), 4,83 (dd, 1H, $J = 9$ ir 4 Hz), 4,95 (dd, 1H, $J = 8$ ir 5,5 Hz).



BOC-DiCbz-Arg (**18**) (7,6 g, 14,0 mmol) ištirpinamas bevandeniame THF (40 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Pridedama trietilamino (2,2 ml), o po to švirkštu suleidžiama 14,5 mmol 1M izopropilchloroformato tirpalo toluene. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių, o po to greitai nufiltruojamas. Atskiriama balta kieta medžiaga. Į filtratą burbuliuokais leidžiamas šviežiai pagamintas diazometanas, kol tirpalo spalva pasidaro geltona. Reakcijos mišinys paliekamas per naktį gerai ventiliuojamoje traukoje, kas palengvina diazometano pertekliaus pašalinimą. Norint nusodinti diazoketoną, pridedama sauso eterio. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinus vakuume, gaunama šiek tiek gelsva, pūkelių pavidalo kieta medžiaga (4,6 g, 58 %). Diazoketonas (**19**) (1 g, 1,77 mmol) ištirpinamas THF (20 ml), ir į šį tirpalą pridedama 1M HCl eteryje (20 ml) 0 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje; per šį laiką susidaro baltos nuosėdos. Daugiau nuosėdų gaunama, pridėjus eterio. Nufiltravus ir išdžiovinus kietą medžiagą, gaunamas produktas (**20**). (1,02 g, 100 %).

¹H-BMR (DMSO-d₆) δ 1,65-1,77 (m, 3H), 2,06-2,50 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,76 (d, 1H, J=18 Hz), 4,95 (d, 1H, J=18 Hz), 7,35 (s, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,35-7,41 (m, 10H), 8,71 (pl.s, 3H), 10,1 (pl.s, 2H).

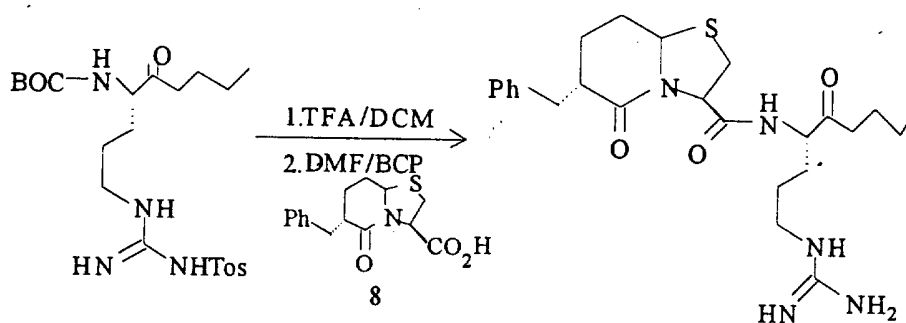
¹³C-BMR (DMSO-d₆) δ 23,7, 26,4, 47,2, 47,9, 56,2, 68,0, 69,3, 128,6, 128,7, 128,8, 128,9, 135,2, 135,9, 153,4, 157,4, 198,9.



Į imitatorių (**17**) (0,422 g, 1,42 mmol) THF (50 ml) 0 °C temperatūroje, esant N-metilmorfolinui (0,19 ml), lėtai pridedama 1M izopropilchloroformato tirpalo toluene (1,71 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių, tada veikiamas mažomis porcijomis aminochlormetilketono (**20**). Pabaigus dėti aminochlormetilketoną, reakcijos mišinys maišomas dar 15 minučių, o po to pridedama N-metilmorfolino (0,19 ml). Pamaišius kambario temperatūroje 3 valandas, ekstrahuojama etilacetatu, po to plaunama prisotintu natrio chlorido tirpalu ir 10 % vandenine citrinos rūgštimi. Nugarinus organinį tirpiklį, gaunama baltų putų pavidalo (**21**) (1,03 g, 96 %), kuris naudojamas be papildomo valymo.

¹H-BMR (CDCl₃) δ 0,07-0,97 (m, 1H), 1,15-1,41 (m, 7H), 1,62-1,91 (m, 10H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 1H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 2H), 4,60-4,66 (m, 1H), 4,74-4,86 (m, 2H), 5,09-5,24 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 10H), 7,95 (d, 1H, J = 8 Hz), 9,4 (pl.s, 1H), 9,56 (pl.s, 1H).

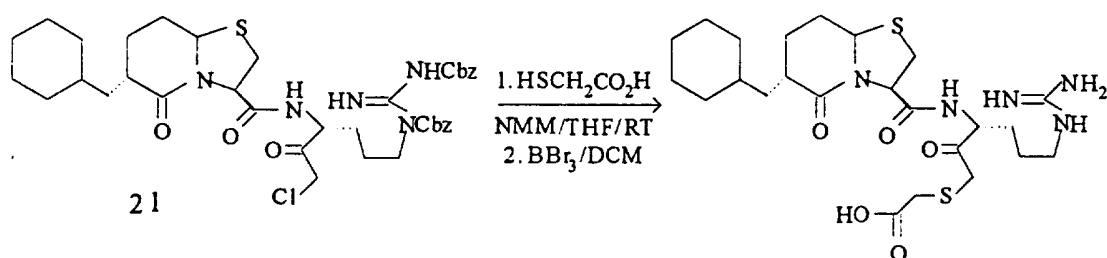
3 pavyzdys



(N-t-BOC-N-tozil)butirilketoargininas (240 mg, 0,515 mmol) deblokuojamas, naudojant 30 % TFA dichlormetane. Deblokuoto arginino darinys kopuliuojamas su imitatoriumi (**8**) (100 mg, 0,343 mmol) DMF

bazinėmis sąlygomis (Et_3N , $\text{pH} = 8-9$), panaudojant BOP reagentą (228 mg, 0,52 mmol) kaip dehidratuojantį agentą. Paprastai reakcija įvyksta per 2-4 valandas. Išekstrahavus etilacetatu, perplovus prisotintu natrio chlorido tirpalu ir 10 % vandenine citrinos rūgštimi, gaunamas negrynas produktas. Šis produktas valomas, panaudojant kolonėlių chromatografiją, ir gaunama 180 mg (76 %) švaraus produkto. Tada šis produktas veikiamas HF, norint pašalinti tozilo grupę. Išvalius išskirtą deblokuotą produktą HPLC būdu, gaunamas **BCH-2737**.

4 pavyzdys



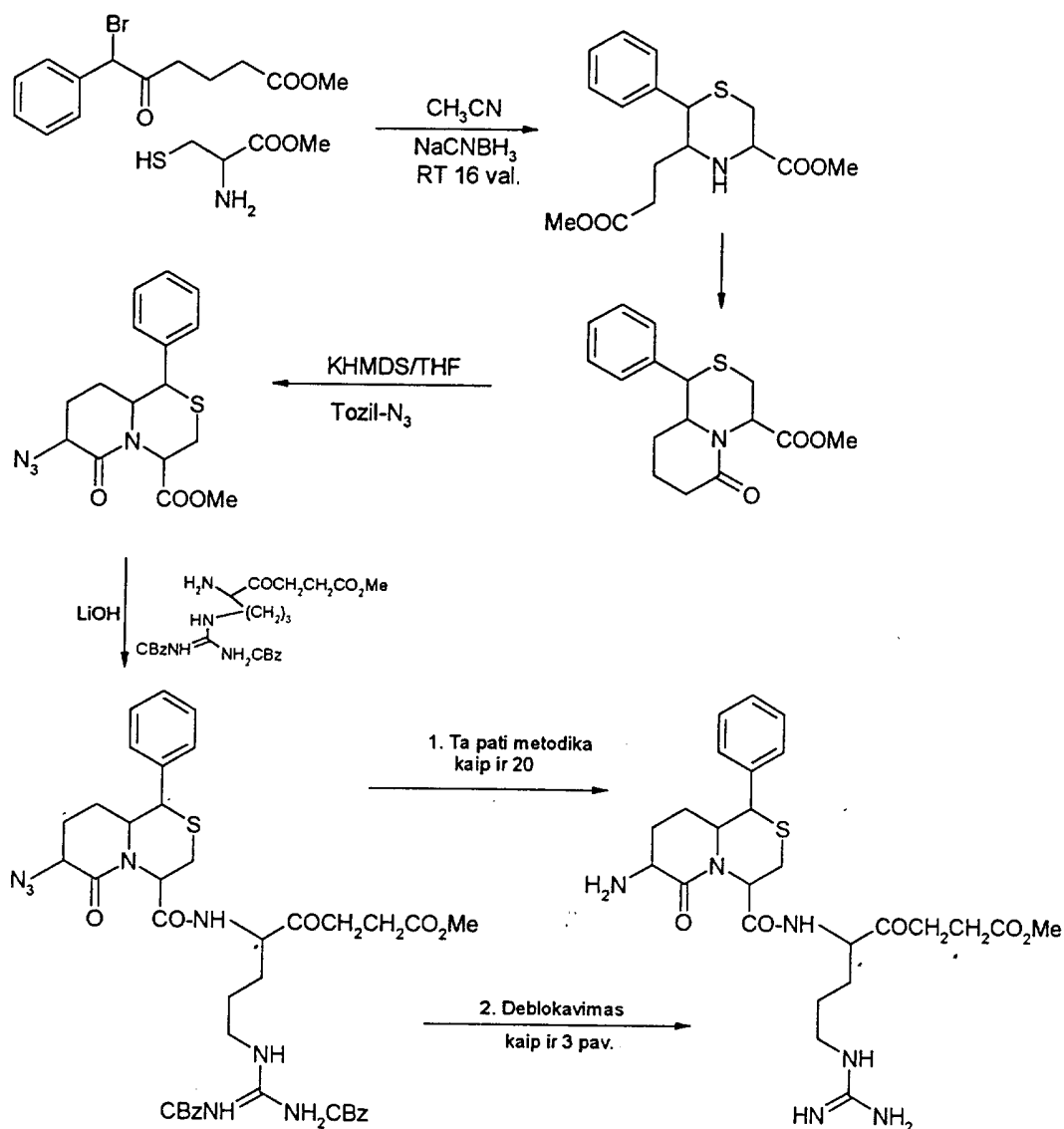
Chlormetilketonas (**21**) (0,188 g, 0,245 mmol) ištirpinamas THF (10 ml), veikiamas NMM (0,036 ml), o po to merkaptacto rūgštimi (0,02 ml, 0,299 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Išekstrahavus reakcijos mišinį etilacetatu, po to perplovus sočiu natrio chlorido tirpalu ir 10% vandenine citrinos rūgštimi ir nugarinus organinį tirpiklį, gaunamas negrynas produktas, kurį išvalius kolonėlių chromatografijos būdu, gaunamas putų pavidalo kietas produktas (0,125 g, 62 %).

Šis blokuotas pirmtakas (0,125 g, 0,154 mmol) ištirpinamas DCM (5 ml), ir tirpalas atšaldomas iki -78°C . Lėtai pridedamas 1M BBr_3 (1,54 ml, 1,54 mmol) tirpalas DCM. Reakcijos mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 5 valandas, tada vėl atšaldomas iki -78°C ir veikiamas bevandeniu metanoliu (2 ml). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas dar 2 valandas. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, o liekana paskirstoma tarp eterio ir vandens. Surenkamas vandeninis sluoksnis, liofilizuojama ir gaunamas galutinis produktas (**23**) kaip miltelių pavidalo medžiaga, išgryninus HPLC būdu ir liofilizavus.

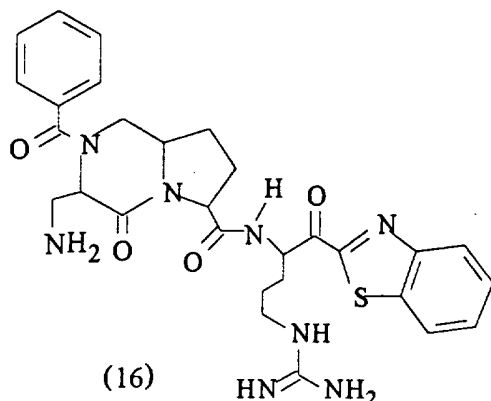
Aukščiau aprašytos reakcijos produktai gali būti išskirti laisvoje formoje arba druskų formoje. Be to, produktai gali būti gaunami farmaciškai tinkamų adityvinių druskų su rūgštimis formoje, veikiant vieną iš laisvų bazių rūgštimi. Panašiai, produktas gali būti gaunamas farmaciškai tinkamų druskų pavidalu, veikiant vieną iš laisvų karboksirūgščių baze. Taip pat, veikiant druskas baze arba rūgštimi, regeneruojamas laisvas amidas.

5 pavyzdys

Bendras II arba III formulės junginių sintezės metodas yra:

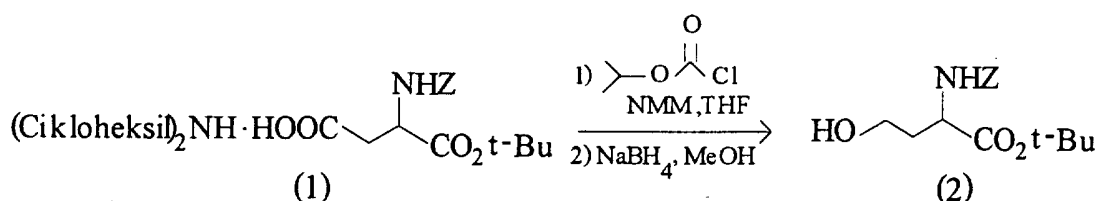


6 pavyzdys



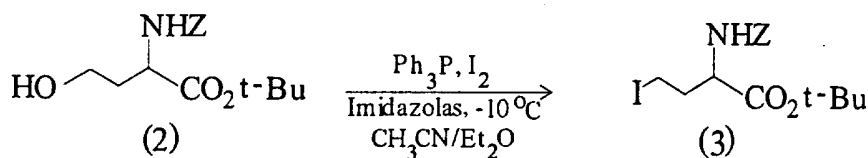
sintezė

1 stadija: 2-Benziloksikarbonilamino-4-hidroksibutankarboksirūgšties tret-butilesterio sintezė



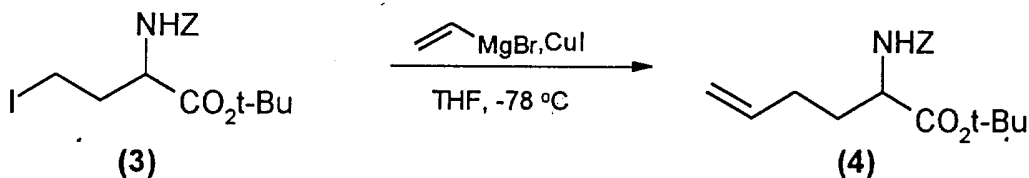
Į blokuotos asparto rūgšties (1) (Bachem, 2,50 g, 4,95 mmol) tirpalą 50 ml sauso tetrahidrofurano (THF) -10 °C temperatūroje, N₂ atmosferoje pridedama N-metilmorfolino (109 ml, 0,2 ekv.) ir izopropilchloroformato (1,0 M/toluene: 384 ml, 1,1 ekv.). Tirpalas maišomas -10 °C temperatūroje 60 minučių. Kitoje kolboje suspenduojamas NaBH₄ (375 mg, 2 ekv.) sausame THF/MeOH 5:1 mišinyje (50 ml) -78 °C temperatūroje N₂ atmosferoje. Ši suspensija maišoma -78 °C temperatūroje 30 minučių. Tada į NaBH₄ suspensiją per vamzdelį sulašinamas sumaišytas anhidrido tirpalas, ir galutinis tirpalas maišomas -78 °C temperatūroje 3 valandas. Po to pridedama acto rūgšties (2,8 ml, 10 ekv.), ir tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros (30 min.). Tirpikliai nugarinami, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama sóčiu vandeniniu NaHCO₃ (2x) ir sočiu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, nufiltruojama ir nugarinus tirpiklį, gaunama 1,53 g (4,95 mmol, 100 %) alkoholio (2), kuris yra skaidri alyva.

¹H-BMR (CDCl₃, 400 MHz): d 7,40-7,31 (m, 5H, ArH), 5,63 (d, 1H, J=7,3, NH), 5,13 (AB sistema, 2H, J=12,2, CH₂Ph), 4,43 (m, 1H, H-2), 3,69 (m, 2H, H-4), 2,17 (m, 1H, H-3), 1,63 (m, 1H, H-3), 1,48 (s, 9H, t-Bu).

2 stadija: 2-Benziloksikarbonilamino-4-jodbutankarboksirūgšties tret-butilesterio sintezė

Į alkoholio (2) (1,53 g, 4,95 mmol) tirpalą $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1 mišinyje (50 ml) -10°C temperatūroje N_2 atmosferoje pridedama imidazolo (607 mg, 1,8 ekv.) ir po to Ph_3P (2,21 g, 1,7 ekv.). Tada mažomis porcijomis per 15 minučių pridedama jodo (2,14 g, 1,7 ekv.). Sudėjus jodą, susidaro baltos nuosėdos, o tirpalas pasidaro rudas. Jis maišomas -10°C temperatūroje 45 min. Tada tirpalas supilamas į Et_2O , organinė fazė plaunama sočiu vandeniniu Na_2SO_3 , sočiu vandeniniu $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ir džiovinamas MgSO_4 . Kietos medžiagos nufiltruojamos ir nugarinus tirpiklį, gaunama geltona alyva, kuri valoma ekspres-chromatografijos būdu (silikagelis, nuo 5% iki 20% EtOAc /heksanas). Jodidas (3) gaunamas kaip skaidri alyva (1,71 g), kurios išeiga 83 %.

^1H -BMR (CDCl_3 , 400 MHz): d 7,41-7,31 (m, 5H, ArH), 5,35 (pl.d, 1H, $J=7,3$, NH), 5,13 (s, 2H, CH_2Ph), 4,30 (m, 1H, H-2), 3,22-3,12 (m, 2H, H-4), 2,42 (m, 1H, H-3), 2,20 (m, 1H, H-3), 1,48 (s, 9H, t-Bu).

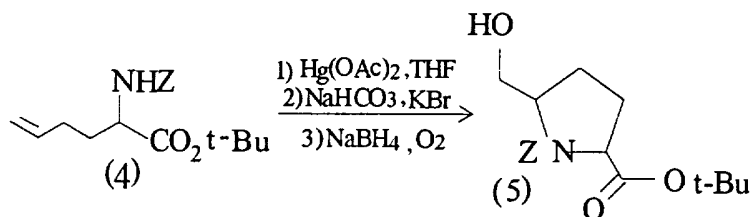
3 stadija: 2-Benziloksikarbonilamino-4-heksenkarboksirūgšties tret-butilesterio sintezė

Į CuI (2,27 g, 5 ekv.) suspensiją sausame THF (20 ml) -78°C temperatūroje N_2 atmosferoje lėtai supilamas 1,0 M vinilmagnio bromido tirpalas THF (23,4 ml, 9,8 ekv.). Tada tirpalas sušildomas iki -10°C 30-čiai minučių (pasidaro juodas), po to vėl atšaldomas iki -78°C . Į šį kuprato tirpalą lėtai supilamas jodido (3) (1,00 g, 2,39 mmol) tirpalas sausame THF (3,5 ml).

Reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 2,5 valandos. Pridedama sotaus vandeninio NH_4Cl (50 ml) ir intensyviai maišant, leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Tada mišinys supilamas į Et_2O ir pamaišoma 5 minutes. Tamsi suspensija nufiltruojama per sukepinto stiklo piltuvėlį ir atskiriamos fazės. Vandeninė fazė ekstrahuojama Et_2O (2x), ir sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 . Kietos medžiagos nufiltruojamos, tirpikliai nugarinami, ir negryna alyva valoma ekspres-chromatografijos būdu (silikgelis, 5 % AcOEt /heksanas), ir gaunama 0,51 g (67 %) gryno alkeno (4).

^1H -BMR (CDCl_3 , 400 MHz): d 7,37-7,31 (m, 5H, ArH), 5,80 (m, 1H, H-5), 5,33 (d, 1H, $J=7,8$, NH), 5,12 (s, 2H, $J=12,2$, CH_2Ph), 5,05 (d, 1H, $J=17,2$, H-6), 5,01 (d, 1H, $J=10,4$, H-6), 4,30 (kv, 1H, $J=7,4$, H-2), 2,16-2,08 (m, 2H, H-4), 1,92 (m, 1H, H-3), 1,74 (m, 1H, H-3), 1,48 (s, 9H, t-Bu).

4 stadija: 1-Benziloksikarbonil-5-hidroksimetil-2-pirolidinkarboksirūgšties tert-butilesterio sintezė

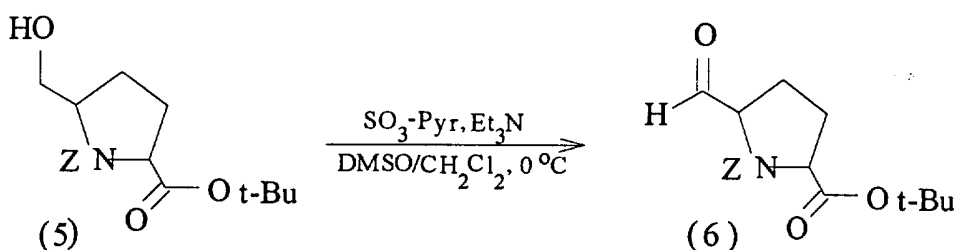


Į alkeno (4) (50 mg, 0,157 mmol) tirpalą sausame THF (3,1 ml) kambario temperatūroje N_2 atmosferoje pridedama gyvsidabrio acetato (75 mg, 1,5 ekv.). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to atšaldomas iki 0 °C. Tada pridedama sotaus vandeninio NaHCO_3 (2 ml), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių. Pridedama KBr (0,11 g, 6 ekv.), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Tada jis supilamas į $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, ir atskiriamos fazės. Vandeninė fazė ekstrahuojama Et_2O (2x), ir sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 . Kietos medžiagos nufiltruojamos ir nugarinami tirpikliai. Į NaBH_4 (3,3 mg, 0,55 ekv.) suspensiją sausame DMF (0,4 ml) 1 valandą burbuliuokais leidžiamas deguonis (O_2) ir į ją sulašinamas (švirkštiniu siurbliu, 3 ml/val) gyvsidabrio organinio bromido tirpalas DMF (3,1 ml), visą laiką leidžiant O_2 . Deguonis leidžiamas dar 1 valandą ir pridedama Et_2O (5 ml). Pilka suspensija nufiltruojama per ceolitą, ir

filtratas nugarinamas. Liekana chromatografuojama (silikgelis, 6:4 heksanas/EtOAc) ir gaunamas pirolidinolis (5) (30 mg, 57 %), kuris yra skaidri alyva.

^1H -BMR (CDCl_3 , 400 MHz): d 7,37-7,28 (m, 5H, ArH), 5,22-5,09 (m, 2H, CH_2Ph), 4,30 (dd, 1H, $J = 1,4$ ir $8,3$, H-2), 4,24 (m, 1H, H-5), 3,70-3,57 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2,25 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,34 (s, 9H, t-Bu).

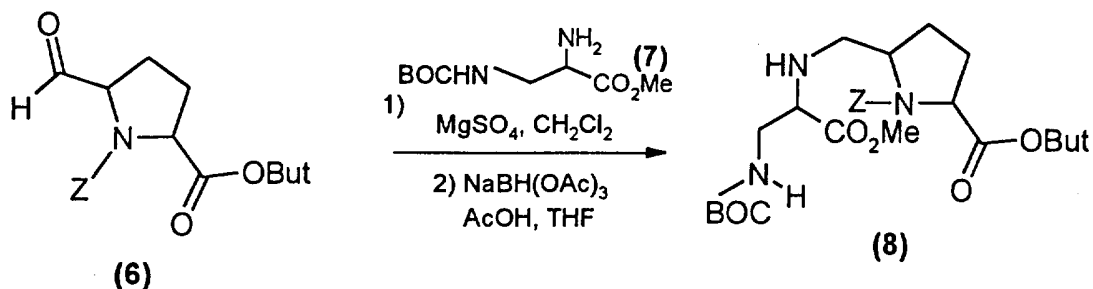
5 stadija: 1-Benziloksikarbonil-5-karboksi-2-pirolidinkarboksirūgšties tret-butilesterio sintezė



Į alkoholio (5) (50 mg, 0,149 mmol) ir Et_3N (62 ml, 3 ekv.) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (0,8 ml) N_2 atmosferoje $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje lėtai supilamas SO_3 -piridino kompleksas (71 mg, 3 ekv.) sausame DMSO. Tirpalas maišomas $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 30 minučių ir pridedama 10 % citrinos rūgšties (2 ml). 1M NaOH nustatomas $\text{pH} = 4$, ir vandeninė fazė ekstrahuojama Et_2O (3x). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 . Kietos medžiagos nufiltruojamos, ir nugarinus tirpiklius, gaunama negryna alyva, kuri valoma ekspres-chromatografijos būdu (silikagelis, 7:3 heksanas/EtOAc). Gaunamas alyvos pavidalo grynas aldehidas (6) (45 mg, 90 %).

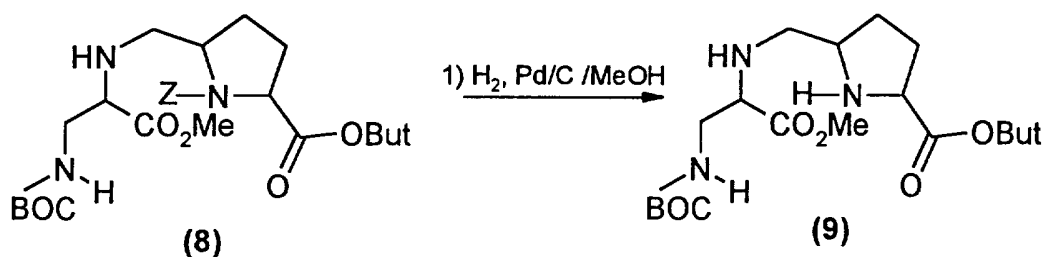
^1H -BMR (CDCl_3 , 400 MHz): d 9,68 + 9,56 (ds, 1H, CHO), 7,36-7,29 (m, 5H, ArH), 5,23-5,11 (m, 2H, CH_2Ph), 4,57-4,39 (m, 2H, H-2, H-5), 2,30-1,97 (m, 4H, H-3, H-4), 1,47 + 1,36 (2s, 9H, t-Bu).

6 stadija:



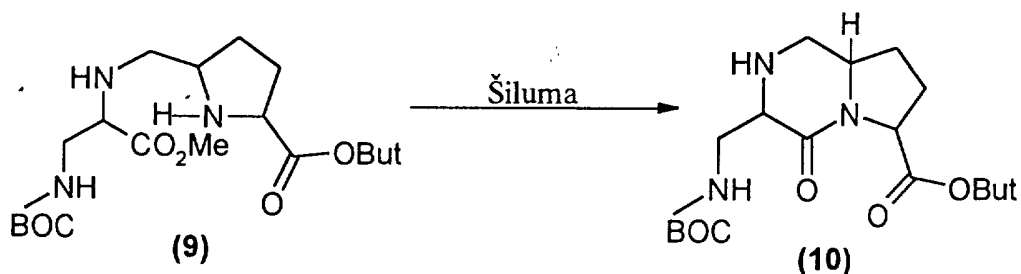
Pirolidin-aldehydas (6) sujungiamas su blokuota diaminoamino-propankarboksirūgštimi (7), pirmiausia susidarant iminui (8) (MgSO_4 , CH_2Cl_2). Iminas (8) išskiriamas, nufiltravus MgSO_4 ir nugarinus tirpiklį. Tada negrynas iminas veikiamas $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ir acto rūgštimi (AcOH) THF 15 valandų, ir išekstrahavus ir apdorojus ekstraktą, gaunamas aminos (8).

7 stadija:

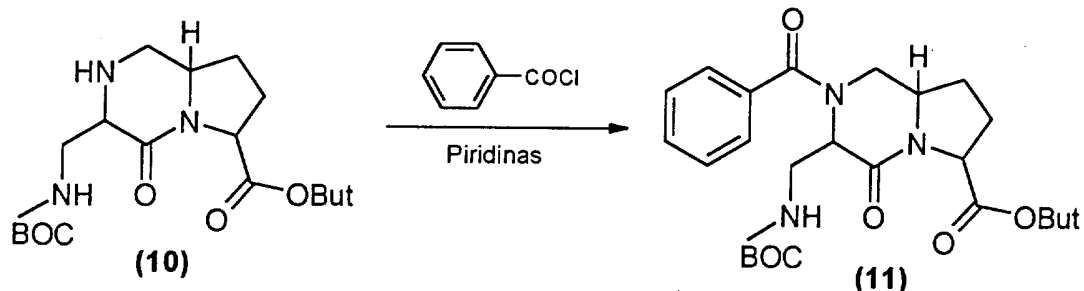


Amino (8) CB7 (7) apsauginė grupė pašalinama hidrinimo būdu, kaip katalizatorių naudojant 10 % paladij ant aktyvuotos anglies metanolyje (MeOH). Katalizatorius nufiltruojamas ir nugarinus MeOH , gaunamas negrynas diaminas (9), kuris gali būti naudojamas be papildomo valymo.

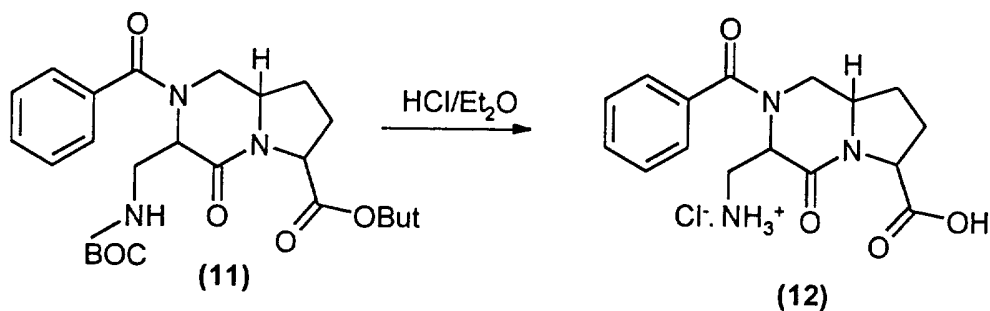
8 stadija:



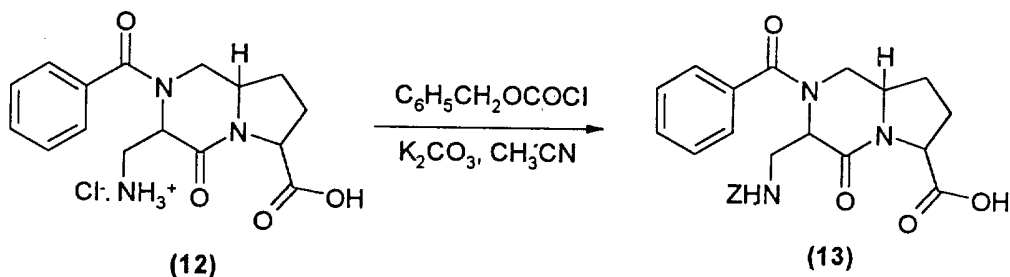
Ciklinimas atliekamas, šildant 7 stadijos nevalytą alyvą (9) šiek tiek aukščiau metanolio virimo temperatūros. Biciklinis laktamas (10) valomas ekspres-chromatografijos būdu.

9 stadija:

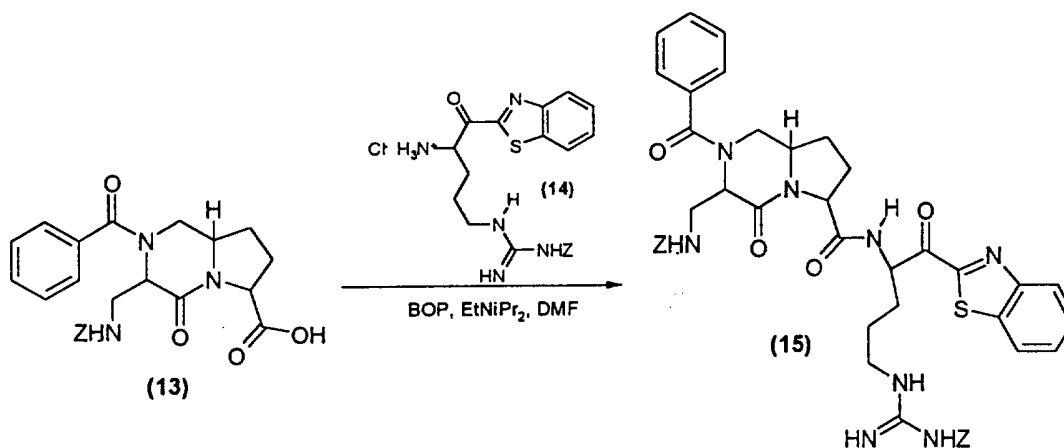
Biciklinio laktamo (10) antrinė aminogrupė blokuojama, paverčiant ją amidu, panaudojus benzoilo chloridą piridine. Nugarinus piridiną ir atlikus ekstrakcijos procedūras, gaunamas biciklinis laktamamidas (11).

10 stadija:

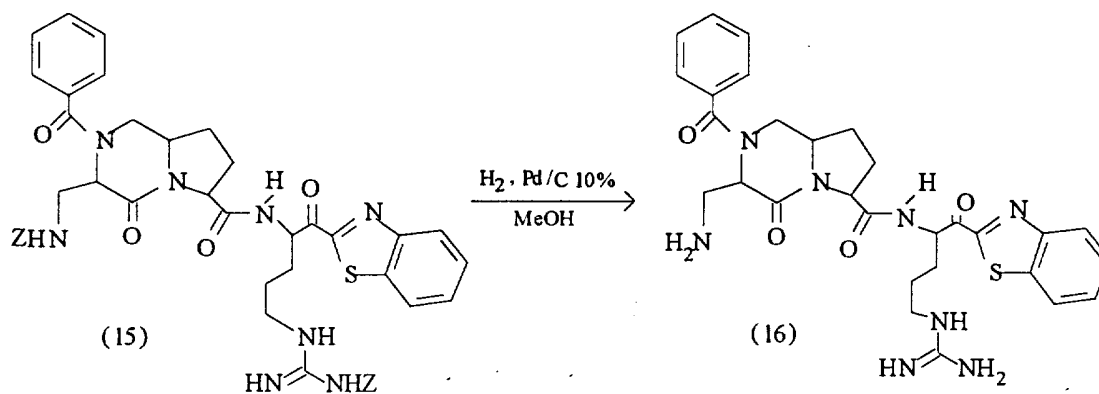
Biciklinio laktamamido (11) BOC ir t-butilesterio apsauginės grupės pašalinamos rūgštinėse sąlygose (HCl etilo eteri (Et₂O)). Iš tirpalo nusėda amino druska (12), kuri surenkama nufiltruojant.

11 stadija:

Junginio (12) pirminė aminogrupė blokuojama CBZ grupe, veikiant benzilchloroformatu acetonitrile (CH₃CN) su K₂CO₃, kaip baze. Atlikus ekstrakcijos procedūras, gaunama pilnai blokuota karboksirūgštis (13), kuri gali būti naudojama 12 stadijoje be papildomo valymo.

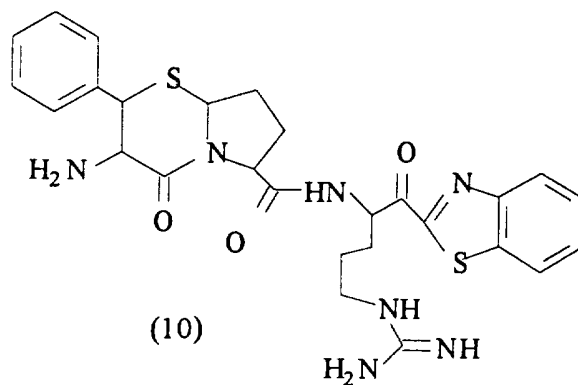
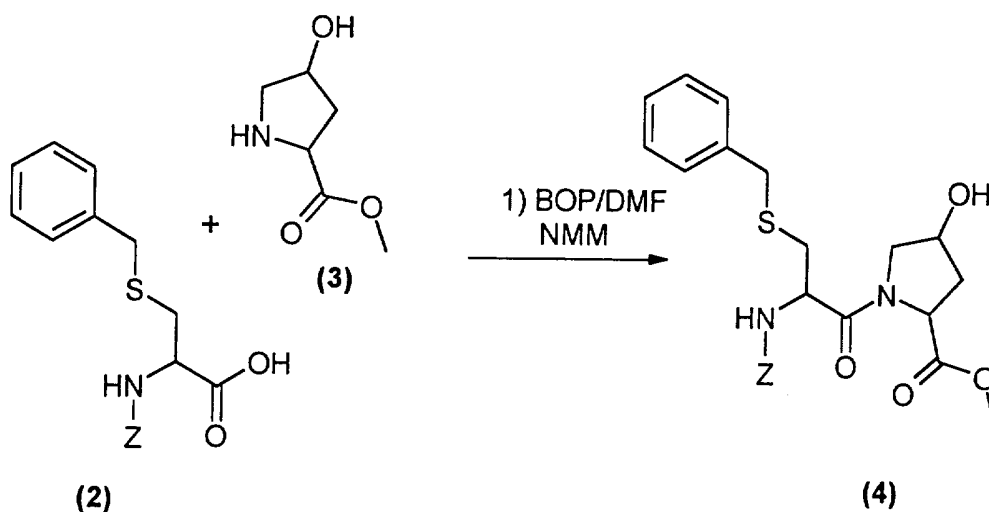
12 stadija:

Karboksirūgštis (13) sujungiama su benzotiazolketoargininu (14) DMF, panaudojant BOP, kaip kopuliavimo agentą, esant diizopropiletilaminui (EtNiPr₂). Išekstrahavus etilacetatu (EtOAc), gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo junginys (15), kuris valomas chromatografiškai.

13 stadija:

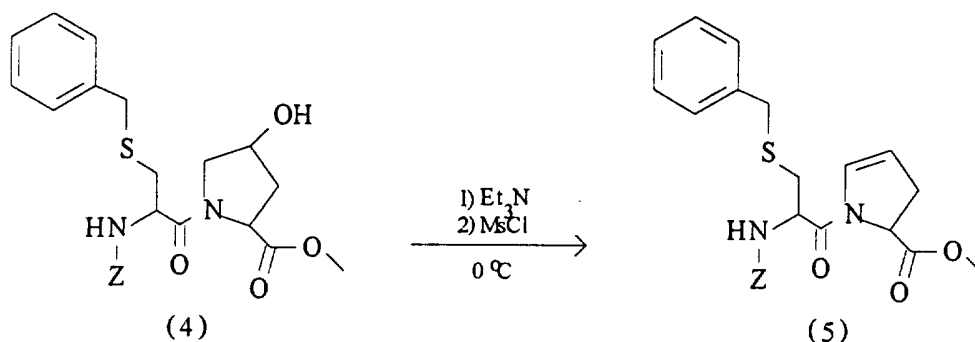
Junginio (15) abi CBZ (Z) apsauginės grupės pašalinamos katalitiškai hidrinant su Pd/C 10 %, kaip katalizatoriumi. Nufiltravus katalizatorių ir nugarinus tirpiklį, gaunamas amino-guanidinas (16).

7 pavyzdys**Junginio (10) sintezė**

1 stadija:

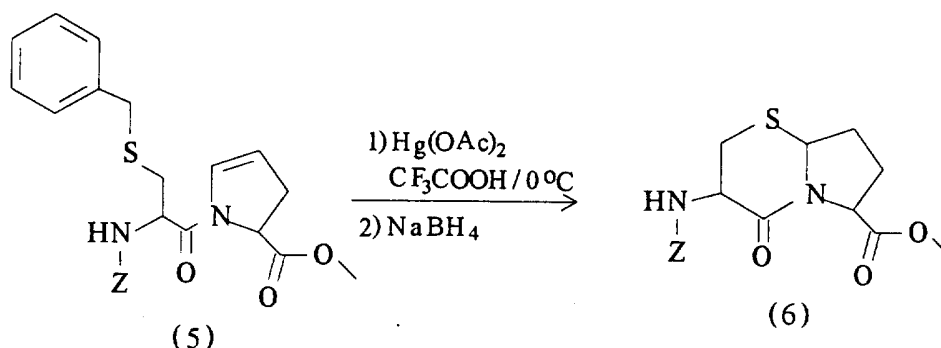
Kambario temperatūroje į karboksirūgšties (2) (1,7 g, 4,9 mmol, 1,0 ekv.), 4-hidroksiprolino (3) (5,39 mmol, 1,1 ekv.) ir BOP reagento (2,17 g, 4,9 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą bevandeniame THF (10 ml) pridedama 4-metilmorfolino (NMM). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, reakcija stabdoma sočiu natrio chlorido tirpalu (50 ml) ir etilacetatu (100 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniniu citrinos rūgšties tirpalu (10 %, 2x50 ml), natrio bikarbonatu (10 %, 2x50 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu (50 ml). Gautas organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinamas tirpiklis. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (5:4:1, etilacetatas-heksanas-metanolis). Gaunama 1,1 g švaraus produkto (4), kurio išeiga 48 %.

2 stadija:



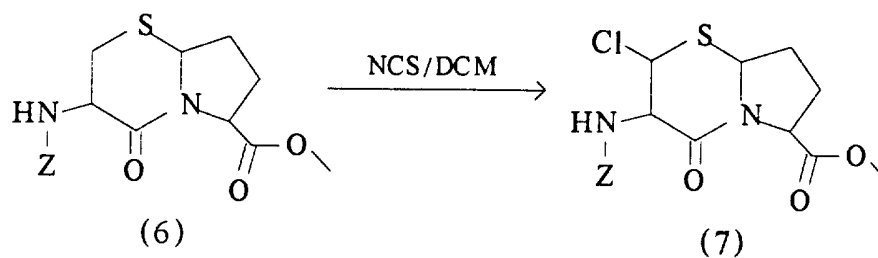
Į 4-hidroksiprolino darinio (4) (115 mg, 240 mmol, 1 ekv.) tirpalą dichlormetane (bevandenis, 10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (72 mg, 720 mmol, 3,0 ekv.) ir metansulfonilchlorido (28 mg, 240 mmol, 1,0 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje. Tada reakcija stabdoma vandeniniu amonio chlorido tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas 10 % citrinos rūgštimi ir sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas, nufiltruojamas ir sausai nugarinus tirpiklį, gaunamas junginys (5).

3 stadija:



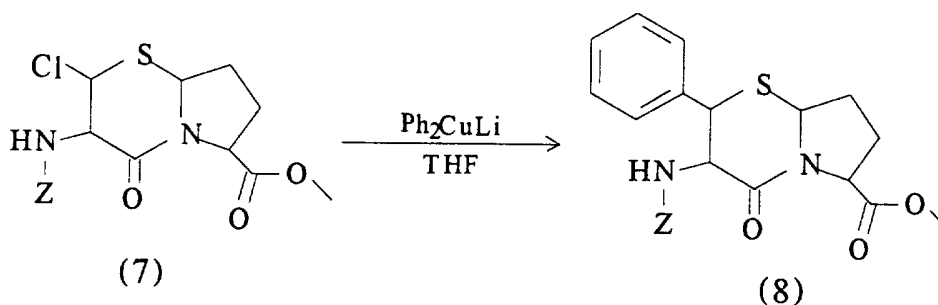
Enaminas (5) (1,0 ekv.) veikiamas gyvsidabrio acetatu (1,1 ekv.) THF. Sausai nugarinamas tirpiklis, o liekana ištirpinama metanolyje. Gautas gyvsidabrio organinis junginys skaldomas redukciniu būdu natrio borhidridu (1,3 ekv.). Gautas negrynas laktamo tioeteris valomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, ir gaunamas junginys (6).

4 stadija:



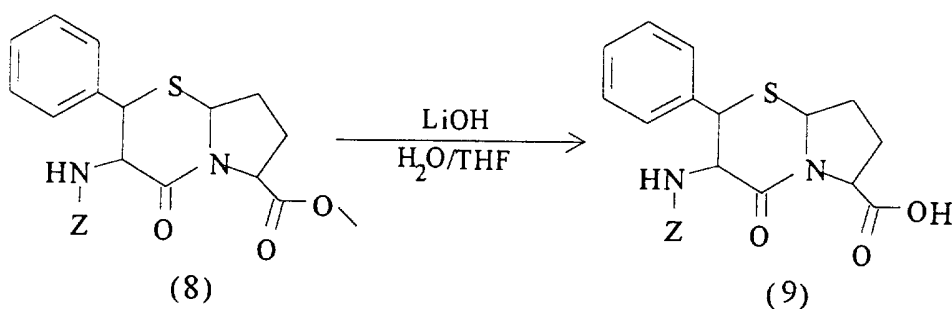
Į laktamo tioeterio (6) (1,0 ekv.) tirpalą sausame dichlormetane 0 °C temperatūroje pridedama N-chlorsukcinimido (1,0 ekv.). Kai reakcijos mišinyje nebesimato pradinės medžiagos, kieta medžiaga nufiltruojama, o tirpiklis sausai nugarinamas. Negryna medžiaga (7) naudojama 5 stadijoje be papildomo valymo.

5 stadija:



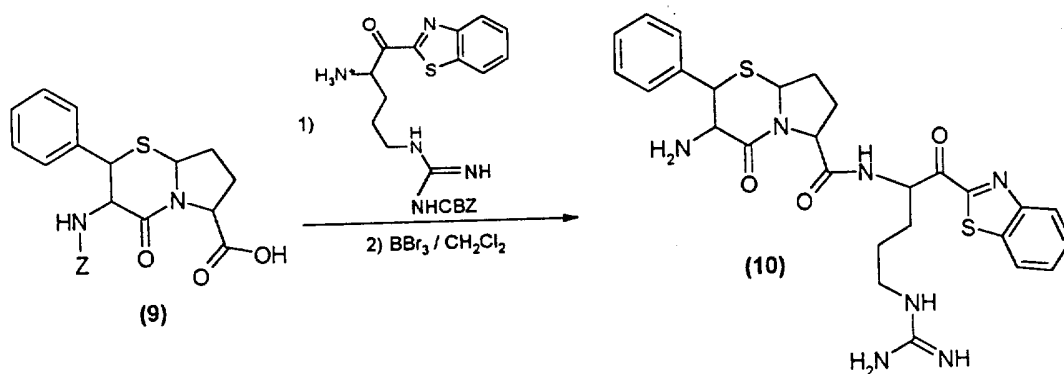
Į alfa-chlortioeterio (7) (1,0 ekv.) tirpalą THF (bevandenis) žemoje temperatūroje pridedamas fenilkuprato (1,0 ekv.) tirpalas (pagamintas pagal literatūroje aprašytą metodiką). Kai reakcijos mišinyje nebesimato pradinio chlortioeterio, pridedama sotaus natrio chlorido tirpalo ir etilacetato. Organinis sluoksnis išdžiovinamas, nufiltruojama ir sausai nugarinus, gaunamas norimas produktas (8).

6 stadija:



Išskirtas biciklinis laktamas (8) hidrolizuojamas vienu ekvivalentu ličio hidroksido THF ir vandens 1:1 mišinyje. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Gautas mišinys ekstrahuojamas eteriu, gautas tirpalas supilamas į 10 % citrinos rūgšties vandeninį tirpalą ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Gaunama atitinkama karboksirūgštis (9).

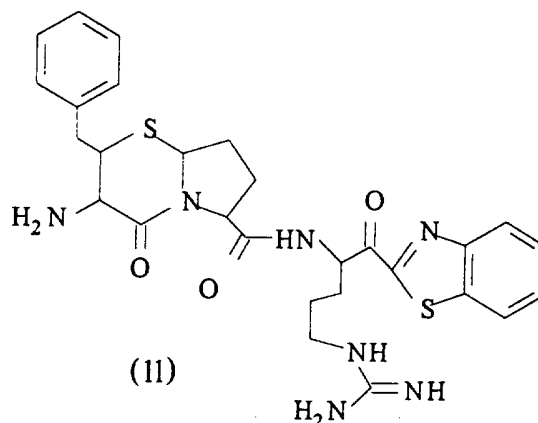
7 stadija:



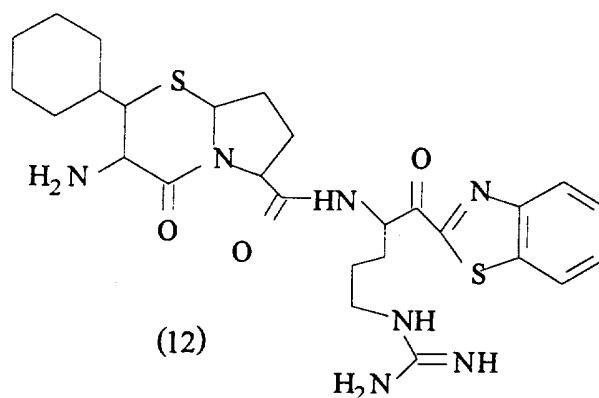
Nevalyta karboksirūgštis (9) sujungiama su benztiazolketoargininu DMF, naudojant BOP kaip kopuliavimo reagentą, esant diizopropiletilaminui. Išsektrahavus EtOAc, gaunama kieta medžiaga, kurią išvalius chromatografuojant per silikagelį, gaunamas blokuotas amidas. CBZ apsauginė grupė pašalinama BBr_3 dichlormetane kambario temperatūroje, ir pagaliau gaunamas biciklinis benztiazolketoarginininis inhibitorius (10).

Toliau duodami junginiai gaminami taip pat, išskyrus tai, kad galutiniams produktams gauti reakcijose naudojami junginiai, turintys atitinkamus pakaitus.

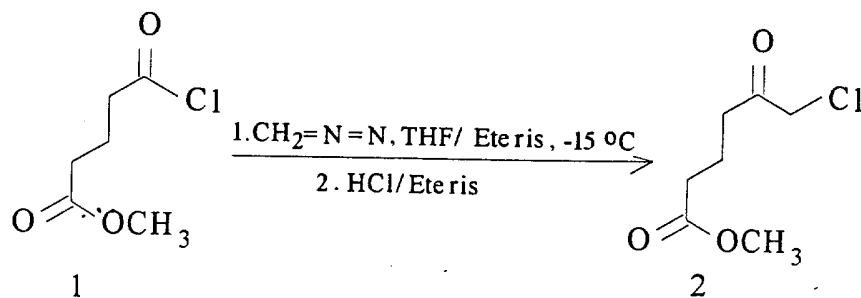
11 junginys



12 junginys



8 pavyzdys

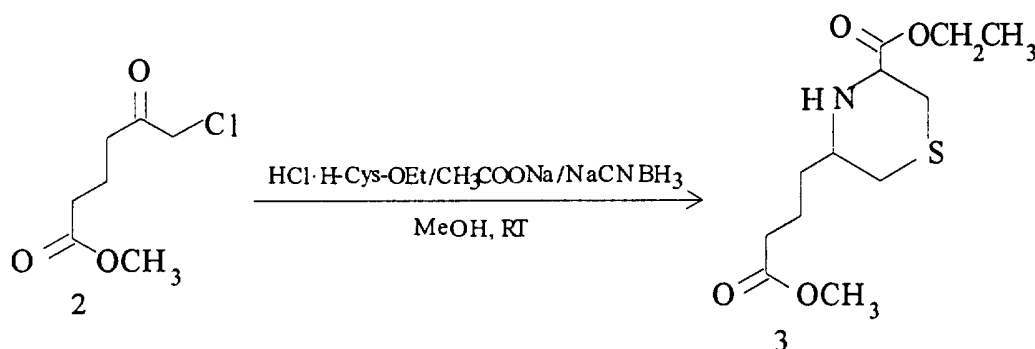
1 stadija:

Prekybinis glutaro rūgšties monometilo esterio chloridas (1) (20 ml, 0,144 mmol) ištirpinamas 40 ml sauso tetrahydrofurano (THF) ir atšaldomas iki $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Į šį tirpalą per vamzdelį $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje pridedamas šviežiai pagaminto diazometano tirpalas 300 ml eterio. Mišinys paliekamas per naktį sušilti iki kambario temperatūros. Argono srove iš kolbos pašalinamas diazometano perteklius. Kad reakcija pilnai įvyktų, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje pridedama 75 ml 1N HCl eteryje, ir mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 5 valandas. Sumažinamas tirpiklio tūris, ir tada plaunama

2x 5 % NaHCO₃, džiovinama Na₂CO₃ ir nugarinus, gaunama negrynas chlormetilketonas (20,46 g, 79 %), kuris naudojamas tolesnėje stadijoje be papildomo valymo.

¹H-BMR (CDCl₃, 400 MHz): d 1,16-1,2 (t, 1H), 1,83-1,9 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,6-2,64 (t, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,04 (s, 2H).

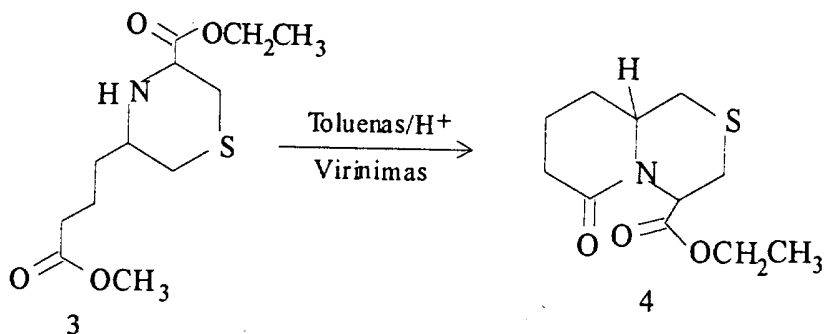
2 stadija:



Nevalytas chlormetilketonas (2) (10,04 g, 56,15 mmol) ištirpinamas 300 ml sauso MeOH. Pridedama natrio acetato (2 ekv., 9,21 g, 112,3 mmol), o po to L-cisteino etilo esterio hidroklorido (1,3 ekv., 13,55 g, 72,98 mmol) ir natrio cianborhidrido 1,4 ekv., 4,9 g, 78,59 mmol). Heterogeninis mišinys maišomas kambario temperatūroje 2,5 val. Tada pridedama 200 ml metanolio (MeOH) visoms kietoms medžiagoms ištirpinti, ir 1N HCl nustatomas pH = 2. Po to mišinys pašarminamas sočiu NaHCO₃ iki pH = 8. Nugarinamas metanolis, o likęs vandeninis tirpalas plaunamas etilacetatu ir dichlormetanu. Tirpikliai sumaišomi, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami. Negryna liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, naudojant etilacetato/heksano gradientą tokiais santykiais: 3:7, 5:5, 6:4, 7:3. Gaunamas ciklinis junginys (3).

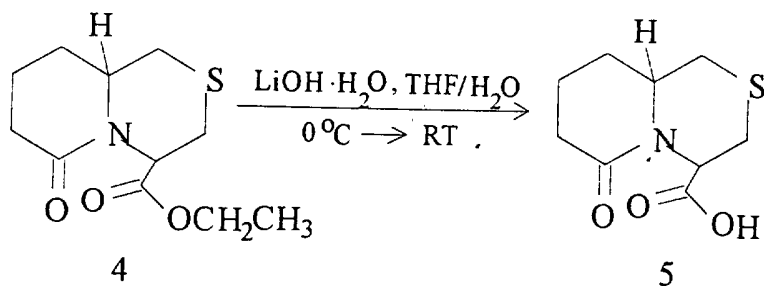
(3) junginio ¹H-BMR (CDCl₃, 400 MHz): d 1,21-1,27 (t, 3H, J=7,06 Hz), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 4H), 2,57-2,63 (t, 1H, J=10,9 Hz), 2,72-2,76 (dd, 1H, J=10,7 Hz), 2,8-2,86 (m, 1H), 3,6-3,64 (d, 4H, J=2,55 Hz), 3,63 (s, 3H), 4,13-4,2 (m, 2H).

¹³C-BMR (CDCl₃, 400 MHz): d 13,078, 19,888, 28,326, 31,133, 32,741, 35,277, 50,462, 56,394, 59,149, 60,188, 69,713, 170,182, 172,52.

3 stadija:

Ciklinis junginys (3) (913 mg, 3,32 mmol) ištirpinamas 50 ml sauso tolueno. Pridedama (1S)-(+)-10-kamparo sulforūgštis (92 mg, 0,39 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 dienas. Kai visa pradinė medžiaga susinaudoja (pagal TLC), mišinys apdorojamas nugarinant tirpiklį, liekaną ištirpinant etilacetate ir perplaunant 2x 5 % NaHCO₃. Etilacetato sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄ ir nugarinamas. Negryna liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, naudojant 60% EtOAc/40% heksano mišinį, o po to 70% EtOAc/30% heksano mišinį. Gaunama 62,5 % biciklinio junginio (4).

(4) junginio ¹H-BMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,27-1,31 (t, 3H, J=7 Hz), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H), 2,02-2,1 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,83-2,88 (dd, 1H, J=14 ir 4 Hz), 3,14-3,18 (d, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,2-4,27 (kv, 2H, J=3,9 Hz), 5,92 (t, 1H, J = 3,4 Hz).

4 stadija:

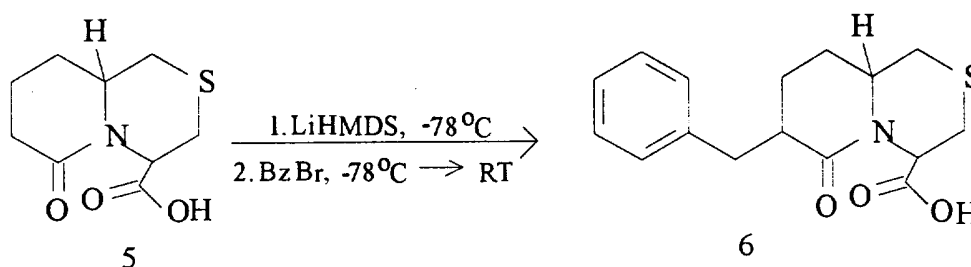
Biciklinis junginys (4) (366 mg, 1,5 mmol) ištirpinamas 25 ml THF ir 5 ml H₂O. Supilamas ličio hidroksido monohidrato (1,1 ekv., 7,05 g, 1,68 mmol) tirpalas 2,3 ml H₂O 0 °C temperatūroje, ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą ir kambario temperatūroje 3 valandas. Tada

nugarinamas THF, o likęs vandeninis mišinys parūgštinamas, pridedant citrinos rūgštis, iki $\text{pH} = 2$. Išekstrahavus vandeninį mišinį $2 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ir $2 \times \text{EtOAc}$, išdžiovinus sumaišytus organinius sluoksnius Na_2SO_4 ir nugarinus, gaunama liekana, kuri valoma ekspres-chromatografijos būdu per silikagelio kolonėlę, naudojant 70% EtOAc/30% heksano mišinį, o po to 4,7% HOAc/etilacetate. Gaunama gryna rūgštis (5), kurios išeiga 54 %. Išskiriama ir 16 % pradinės medžiagos (4).

(5) junginio ^1H -BMR (MeOD, 400 MHz): d 1,57-1,69 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,02-2,1 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,35-2,5 (m, 2H), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,86-2,91 (dd, 1H, $J=13,8$ ir 4 Hz), 3,12-3,17 (d, 1H), 3,3-3,32 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 5,76-5,78 (t, 1H, $J=3,53$ Hz).

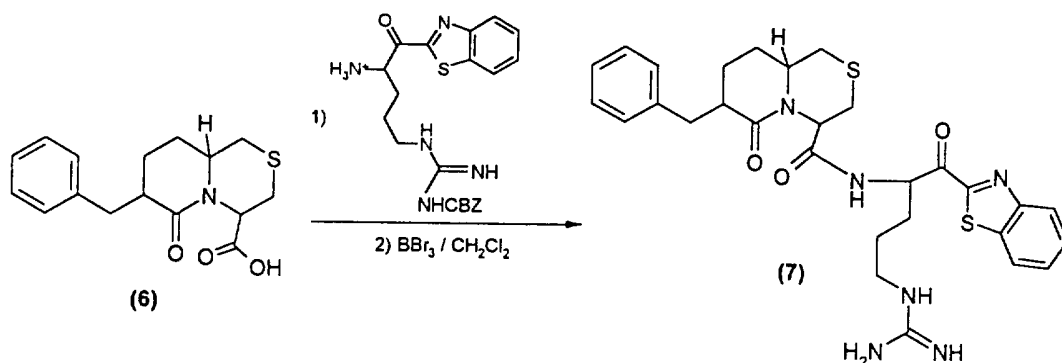
^{13}C -BMR (MeOD, 400 MHz): d 17,052, 27,07, 28,928, 31,382, 32,096, 51,016, 55,138, 170,088, 171,24.

5 stadija:



Į ličio bis(trimetilsilil)amido (5 ml 1M tirpalo THF, 5 mmol) tirpalo THF (10 ml) -78°C temperatūroje supilamas karboksirūgštis (5) (500 mg, 2,32 mmol) tirpalas, ir gautas tirpalas mišomas 1 valandą šioje temperatūroje. Tada pridedama benzilo bromido (0,26 ml, 2,22 mmol), mišiniui leidžiama pasiekti kambario temperatūrą ir maišoma 15 valandų. Mišinys supilamas į 10 % HCl (50 ml) ir ekstrahuojamas dichlormetanu (4x60 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos MgSO_4 , ir nugarinus tirpiklį, gaunamas nevalytas alkilintas amidas (6).

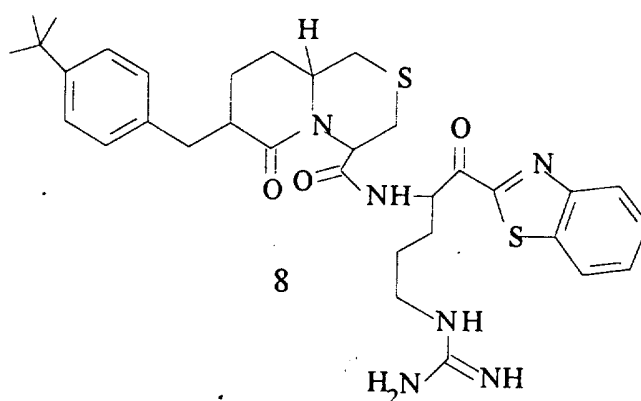
6 stadija:



Nevalytas alkilintas amidas (6) sujungiamas su benzotiazolketoargininu DMF, naudojant BOP kaip kopuliavimo reagentą, esant diizopropiletilaminui. Išsektrahavus EtOAc, gaunama kieta medžiaga, kurią išvalius chromatografuojant per silikagelį, gaunamas blokuotas amidas. CBZ apsauginė grupė pašalinama BBr_3 dichlormetane kambario temperatūroje, ir pagaliau gaunamas biciklinis benotiazolketoargininis inhibitorius (7).

Toliau duodamas junginys gaminamas taip pat, išskyrus tai, kad galutiniam produktui gauti reakcijose naudojami junginiai, turintys atitinkamus pakaitus.

8 junginys



9 pavyzdys

Heterociklinių junginių K_i reikšmių nustatymas

Inhibitorių trauka trombinui buvo matuota pagal DiMaio et al., J. Biol. Chem., 1990, 265:21698 aprašytas metodikas. Žmogaus trombino amidolitinio aktyvumo inhibavimas buvo matuojamas fluorimetriškai,

panaudojant Tos-Gly-Pro-Arg-AMC kaip fluorogeninį substratą 50 mM Tris-HCl buferyje (pH 7,52, 37 °C), turinčiame 0,1M NaCl ir 0,1 % polietilenglikolio 8000 kambario temperatūroje (Szewczuk et al., Biochemistry, 1992, 31:9132).

Trombino katalizuojama substrato hidrolizė buvo kontroliuojama Varian-Cary 2000™ spektrofotometru jo fluorescencijos variante ($I_{ex} = 383$ nm, $I_{em} = 455$ nm) arba Hitachi F2000™ fluorescencijos spektrofotometru ($I_{ex} = 383$ nm, $I_{em} = 455$ nm), o fluorescencijos intensyvumas buvo kalibruojamas naudojant AMC. Po trombino ir substrato sumaišymo su inhibitoriumi, reakcija pasiekia pusiausvyros būseną per 3 minutes. Tada keletą minučių matuojamas pusiausvyrinės būsenos greitis. Šio išradimo junginiai taip pat buvo inkubuojami prieš bandymą su trombinu 20 minučių kambario temperatūroje, prieš pridedant substrato. Pusiausvyros būseną pasiekama per 3 minutes ir matuojama keletą minučių. Konkurencinės inhibicijos kinetiniai duomenys (pusiausvyros būsenos greitis, esant įvairioms substrato ir inhibitorių koncentracijoms) buvo analizuojami, panaudojant Segel (1975) aprašytus metodus. Kinetinių parametrų (K_m , V_{max} ir K_i) įvertinimui panaudota netiesinės regresijos programa RNLIN iš IMSL bibliotekos (IMSL, 1987), LMDER iš MINPACK bibliotekos (More et al., 1980) arba Microsoft™ Excell™.

DTT bandymas

Fibrino krešėjimo bandymas buvo atliktas 50 mM Tris-HCl buferyje (pH 7,52, 37 °C), turinčiame 0,1M NaCl ir 0,1 % polietilenglikolio 8000, esant atitinkamai $9,0 \times 10^{-10}$ M (0,1 NIH vieneto/ml) ir 0,03 % (masė/tūris) galutinėms žmogaus trombino ir jaučio fibrinogeno koncentracijoms, kaip aprašyta Szewczuk et al., *supra*. Braižomas krešėjimo laiko priklausomybės nuo inhibitoriaus koncentracijos grafikas, ir nustatoma IC_{50} , kaip inhibitoriaus koncentracija, kurios reikia padvigubinti krešėjimo laikui, lyginant su kontrole. Rezultatai duoti 1 ir 2 lentelėse.

Fibrino krešulio bandymas

Fibrino krešulio bandymas buvo atliekamas iš esmės taip pat, kaip aprašė Krtenansky et al., FEBS, 1987, 211:10. Buvo pagaminta eilė inhibitoriaus praskiedimų 50 mM Tris-HCl buferyje (pH 7,8, 23 °C), turinčiame 0,1M NaCl ir 0,1 % (masė/tūris) polietilenglikolio 8000. Į mikrotitrų duobutes (mikrotitrų plokštelė, Falcon), kuriose buvo po 100 ml įvairaus praskiedimo inhibitoriaus tirpalo, pridėta žmogaus plazmos (60 ml, surinktos 3,8 % natrio citrate, kraujo/antikoagulianto santykis 9:1). Tirpalas buvo sumaišytas, ir po to pridėta pridėta 50 ml žmogaus trombino (galutinė koncentracija 1 nM) ir vėl maišyta 15 sekundžių. Tuo pat buvo nustatomas krešulio drumstumas, panaudojant plokštelių automatuoklį (Dynateck MR 5000), esant 405 nm, ir išmatuojamas kas 3 minutes. Maksimalus drumstumas, nesant inhibitoriaus, gautas praėjus 60 min. Išskaičiuotos IC₅₀ reikšmės, esant 30 min., kurios rodo inhibitoriaus koncentraciją, kuri duoda pusę kontrolinio pavyzdžio optinio tankio reikšmės.

Trombocitų agregacija ir sekrecija

Buvo surinktas žiurkių kraujas į ACD (6/1 t/t) širdies punkcijos būdu. Pagamintos išplautų trombocitų suspensijos pagal Ardlie et al. (Br. J. Haematol., 1970, 19:7 ir Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, 136:1021) aprašytą metodiką. Galutinė suspendavimo terpė buvo modifikuotas Tyrode tirpalas (NaCl 138 mM, KCl 2,9 mM, HEPES 20 mM, NaH₂PO₄ 0,42 mM, NaHCO₃ 12 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % gliukozės, 0,35 % albumino, 1 ml/ml apirazės; pH 7,4). Trombocitų skaičius buvo sureguliuotas, kad būtų 5000000/ml.

Kad būtų galima išmatuoti tankių granulių kiekio išsilaisvinimo dydį, trombocitai buvo pažymėti pirmame plovimo tirpale ¹⁴C-serotoninu (5-HT) (1 mCi/10 ml plovimo skysčio) ir buvo nustatomas ¹⁴C-serotonino išsilaisvinimas pagal Holmsen et al. (Enzymology, 1989, 169:206) aprašytą metodiką. Norint pateikti išsilaisvinusio serotonino susinaudojimą, pridėta inipramino (galutinė koncentracija 5 mM).

Trombocitų agregacija registruota 37 °C temperatūroje agregometru (BioData PAP-4), esant 1100 aps/min. maišymo greičiui, matuojant šviesos

pralaidumo pokyčius. Agregacijos procentai nustatyti, praėjus 3 min. po stimuliuojančio agento (žmogaus trombinas, galutinė koncentracija 0,1 IU/ml) pridėjimo. Prieš pridedant stimuliuojantį agentą, inhibitoriai buvo inkubuojami 1 min. 37 °C temperatūroje. IC₅₀ reikšmės parodo koncentraciją, kurios reikia, kad būtų inhibuojama trombocitų agregacija arba sekrecija, sudaranti 50 % nuo kontrolės.

Arterinės trombozės modelis

FeCl₃ sukeltas miego arterijos pažeidimo modelis

FeCl₃ sukeltas žiurkių miego arterijos pažeidimas buvo sukeltas pagal Kurtz, K.D., Main, R.W., Sandusky, G.E., Thromosis Research, 60, 269-280 (1990) ir Schumacher, W.A et al., J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 267, 1237-1242 (1993) aprašytas metodikas.

Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (375-410 g) buvo anestezuojami uretanu (1500 mg/kg i.p.). Gyvuliukai buvo padėti ant šildomo (37 °C) padėklo. Per vidurinį kaklo pjūvį atveriamas miego arterija. Kraujagyslė atskiriama nuo miego arterijos apdangalo, panaudojant kruopštų pjūvį buka adata. Naudojant pincetą, arterija buvo pakelta, kad po ja būtų pakankamai vietos įstatyti dviems mažiems gabaliukams polietileninio vamzdelio (PE-205). Tarp vieno iš gabaliukų ir arterijos įstatytas temperatūros matuoklis (Physitemp MT23/3). Pažeidimas sukeltas, panaudojant Vatmano Nr.1 filtro popieriaus, iš anksto sumirkyto 35 % FeCl₃ tirpalu, mažo disko (3 mm skersmens) vietinę aplikaciją ant miego arterijos virš temperatūros matuoklio. Pjūvio plotas padengiamas aliuminio folija, kad FeCl₃ būtų apsaugotas nuo šviesos sukeltos degradacijos. Kraujagyslės temperatūra stebima 60 minučių po FeCl₃ aplikacijos, kaip kraujo cirkuliacijos rodiklis. Kraujagyslės temperatūros pokyčiai registruojami termistriu (Cole-Palmer Model 08533-41).

Laikas tarp FeCl₃ aplikacijos ir laiko, kada staigiai sumažėja kraujagyslės temperatūra (> 2,4 °C), priimamas kaip kraujagyslės užsikimšimo laikas. Inhibitoriniai junginiai buvo duodami kaip i.v. porcija, o po to tuoj pat daroma i.v. infuzija (mg/kg/min. per šlaunies veną). Nustatoma

inhibitoriaus dozė, reikalinga padvigubinti užsikimšimo laikui, lyginant su kontroliniais gyvuliukais, kuriems pažeidimas buvo sukeltas, nesant inhibitoriaus.

1 lentelė

Junginys	K _i , μM ^a	Antitrombocitinis aktyvumas, μM		dTT IC ₅₀ , μM	Plazmos fibrino krešėjimo ban- dymo IC ₅₀ , μM
		Agregacija*	5-HT sekrecija		
0005	4	nenustatyta	nenustatyta	47	>450
0010	4,6	21	19	89,5	>450
0015	16	>100	>100	162	>450
0020	2,2	18	14,2	22	>450
0025	53	>100	>100	>625	>450
0030	8,6	>100	>100	67	320
0035	34	>100	>100	319	>450
0040	19	>100	>100	207,5	>450
0045	74	nenustatyta	nenustatyta	415	>450
0050	62	nenustatyta	nenustatyta		>450
0065	32,7	47,5	52	42	200
0070	4,4	22	2,1	25	78
0080	0,048	0,4	0,38	0,375	nenustatyta
0090	0,031	nenustatyta	nenustatyta	0,33	nenustatyta
0095	26	nenustatyta	nenustatyta		
0100	19	nenustatyta	nenustatyta	165	nenustatyta

* pelių išplautų trombocitų suspensija

^a Inhibicinė disociacijos konstanta žmogaus α-trombinui.

2 lentelė

Junginys	K _i , nM	dTT, nM	Įvedimo būdas, ivb+inf	M.O.T, min±st. nuokr.
0220	18			
0225	550		0,75-50	23±7
	235			
0245	5		0,5-30	27±3
	8		0,75-50	22,6±2,6
0250	40	350	0,25-20	23±8
			0,75-50	22±3
0295a	1500		0,75-50	20±1
0295b		5000		
		520	0,75-50	19±2,7
0240	18		0,75-50	17±2,6
0210	8		0,75-50	20,13±3,4
0255	500			
0260	16		0,75-50	14,78±0,2
0305a	220			

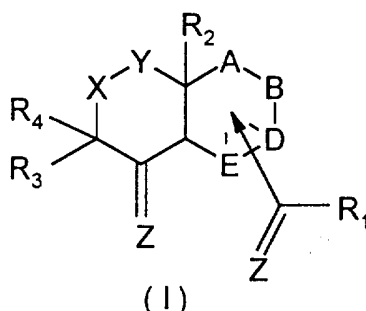
0305b	12000	138		
0265a	4		0,75-50	21,5±10
0265b	18		0,75-50	14,83±2,3
0285	10		0,75-50	11,33±1,34
	150			
0315a+b	45			
0315b	10		0,75-50	30,33±8,4
0335	25		0,75-50	45,8±14,2
			0,5-30	41,5±7,27
			0,25-20	27,5±11,3
0340	0,6		0,25-20	36±9,6
			0,75-50	42,25±11,9
0345	2		0,75-50	50±5,86
0915	1600		0,75-50	15±1,3
0935	120			
0925a+b	10		0,75-50	19,6±0,2
0925b	30			
0925a	7		0,75-50	20,3±3,5
0940a	16		0,75-50	15,2±0,82
0940b	160			
0950a	150			
0950b	1000			

a = ankstyvesnio išplovimo RP HPLC atskiras izomeras

b = vėlyvesnio išplovimo RP HPLC atskiras izomeras

a+b = mišinys

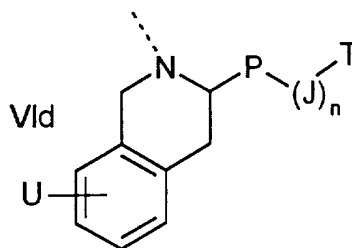
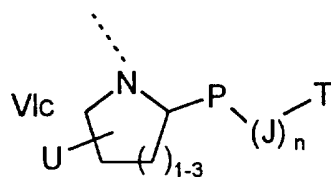
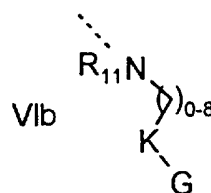
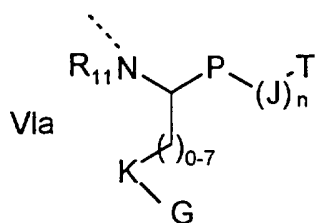
1. Junginys, kurio formulė (I):



R₃ yra pasirinktas iš H, NR₆R₇ ir C₁₋₆-alkilo; ir

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR_6R_7 ; C_{6-16} -arilo arba C_{3-7} -cikloalkilo, kuriame kaip pakaitas gali būti C_{1-6} -alkilas; C_{1-16} -alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR_6R_7 arba C_{6-16} -arilas, heterociklas arba C_{3-7} -cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C_{1-6} -alkilas; aminorūgšties šoninė grandinė; ir hidrofobinė grupė.

2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra viena iš grupių, kurių formulės yra VIa-VId:



kuriuose:

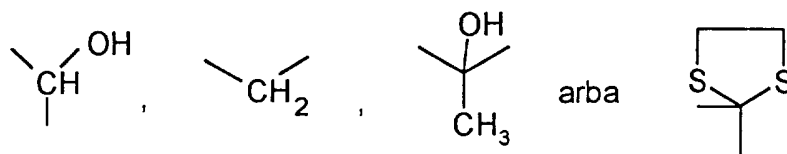
R_{11} yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

K yra jungtis arba -NH-;

G yra C_{1-4} -alkoksigrupė; cianogrupė, $-NH_2$; $-CH_2NH_2$; $-C(NH)-NH_2$; $-NH-C(NH)-NH_2$; $-CH_2-NH-C(NH)-NH_2$; C_6 -cikloalkilas arba arilas, kuriuose yra pakaitai, tokie kaip cianogrupė, $-NH_2$; $-CH_2NH_2$; $-C(NH)-NH_2$; $-NH-C(NH)-NH_2$ arba $-CH_2-NH-C(NH)-NH_2$; arba 5- arba 6-naris sotus arba nesotus heterociklas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip cianogrupė, NH_2 ; $-CH_2NH_2$; $-C(NH)-NH_2$; $-NH-C(NH)-NH_2$ arba $-CH_2-NH-C(NH)-NH_2$;

U yra cianogrupė, $-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$ arba $-NH-C(NH)-NH_2$;

P yra jungtis, $-C(O)-$ arba divalentė grupė;

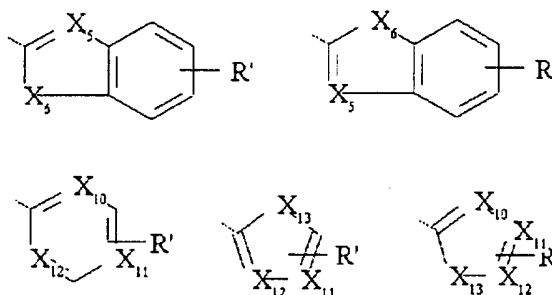


J yra C_{1-6} -alkilenas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, NH_2 ir C_{1-6} -alkilas, ir jis gali būti pertrauktas heteroatomu, pasirinktu iš O, S ir N;

n yra 0 arba 1; ir

T yra H, OH, aminogrupė, peptido grandinė, C_{1-16} -alkilas, C_{1-16} -alkoksigrupė, C_{6-20} -aralkilas arba heterociklas, kuriame gali būti pakaitų.

3. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra heterociklas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



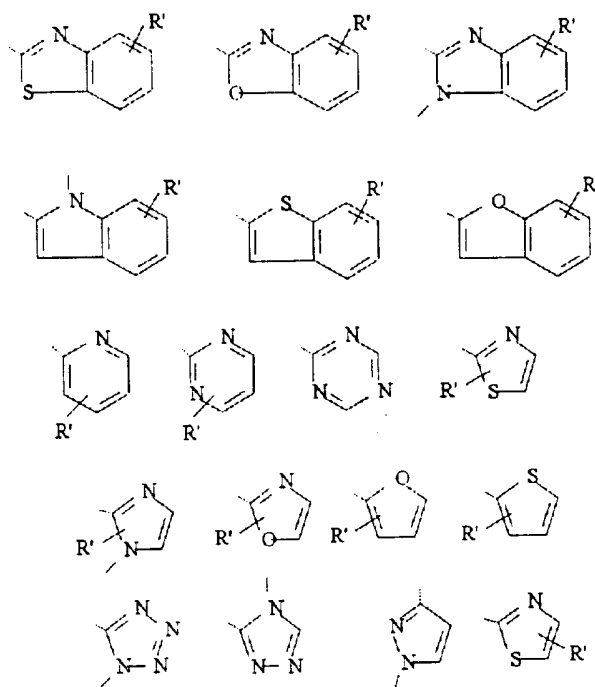
kurioje

X_5 , X_{10} , X_{11} ir X_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N arba $C-X_7$, kur X_7 yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas arba C_{6-16} -arilas;

X_6 ir X_{13} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš C, O, N, S, $N-X_7$ arba $CH-X_7$;

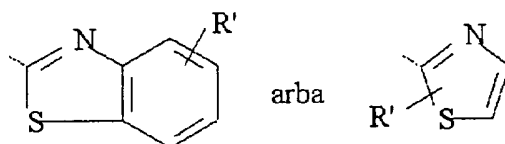
R' yra vandenilis; C_{1-16} -alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip karboksilas; karboksilas; $-C_{0-16}$ -alkilas- CO_2 - C_{1-16} -alkilas; C_{6-20} -aralkilas, C_{3-7} -cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

4. Junginys pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

5. Junginys pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

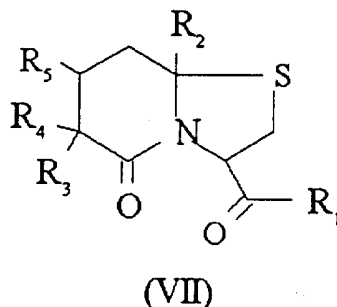
6. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vienas iš R₄ ir R₅ yra hidrofobinė grupė, pasirinkta iš C₁₋₂₀-alkilo, C₂₋₂₀-alkenilo arba C₂₋₂₀-alkinilo, kurie gali būti pertraukti karbonilo grupe, C₆₋₁₆-arilo, C₃₋₇-cikloalkilo, C₆₋₂₀-aralkilo, C₆₋₂₀-cikloalkilu pakeisto C₁₋₂₀-alkilo, kurio alifatinė dalis gali būti pertraukta karbonilo grupe, o žiedo dalis, kaip pakaitą, gali turėti C₁₋₆-alkilą; ir hidrofobinės aminorūgšties šoninė grandinė.

7. Junginys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₃ yra H.

8. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra O.

9. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 yra H.

10. Junginys, kurio formulė (VII):



kurioje

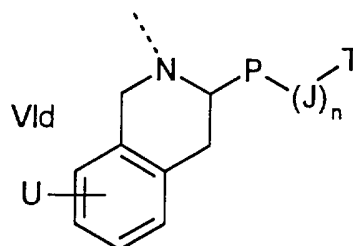
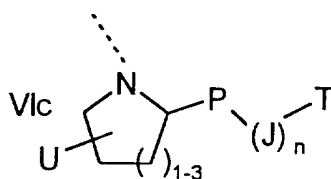
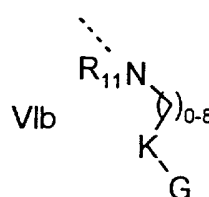
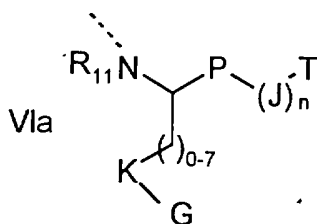
R_1 yra arginilo liekana arba jos analogas arba darinys, kuriuose kaip pakaitas gali būti aminorūgštis, peptidas arba heterociklas;

R_2 yra H arba C_{1-6} -alkilas;

R_3 yra pasirinktas iš H, NR_6R_7 ir C_{1-6} -alkilo; ir

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR_6R_7 ; C_{6-16} -arilo arba C_{3-7} -cikloalkilo, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip C_{1-6} -alkilas; C_{1-16} -alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR_6R_7 arba C_{6-16} -arilas, heterociklas arba C_{3-7} -cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C_{1-6} -alkilas; aminorūgšties šoninės grandinės; ir hidrofobinės grupės.

11. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra viena iš grupių, kurių formulės yra VIa-VId:



kuriose:

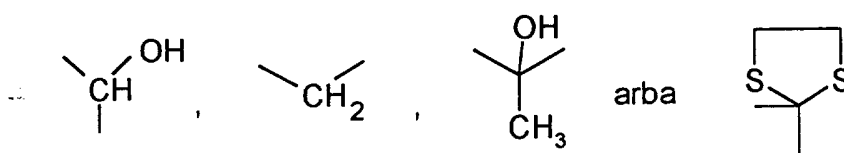
R₁₁ yra vandenilis arba C₁₋₆-alkilas;

K yra jungtis arba -NH-;

G yra C₁₋₄-alkoksigrupė; cianogrupė, -NH₂; -CH₂NH₂; -C(NH)-NH₂; -NH-C(NH)-NH₂; -CH₂-NH-C(NH)-NH₂; C₆-cikloalkilas arba arilas, kuriuose yra pakaitai, tokie kaip cianogrupė, -NH₂; -CH₂NH₂; -C(NH)-NH₂; -NH-C(NH)-NH₂ arba -CH₂-NH-C(NH)-NH₂; arba 5- arba 6-naris sotos arba nesotos heterociklas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip cianogrupė, NH₂; -CH₂NH₂; -C(NH)-NH₂; -NH-C(NH)-NH₂ arba -CH₂-NH-C(NH)-NH₂;

U yra cianogrupė, -NH₂, -C(NH)-NH₂ arba -NH-C(NH)-NH₂;

P yra jungtis, -C(O)- arba divalentė grupė:

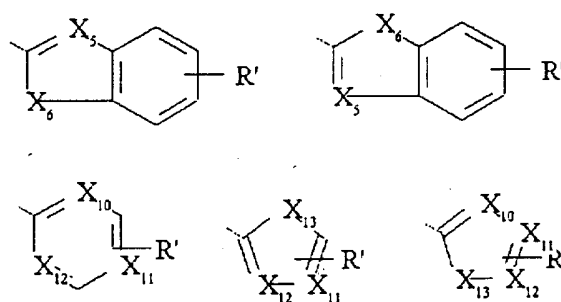


J yra C₁₋₆-alkilenas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, NH₂ ir C₁₋₆-alkilas, ir jis gali būti pertrauktas heteroatomu, pasirinktu iš O, S ir N;

n yra 0 arba 1;

T yra H, OH, aminogrupė, peptido grandinė, C₁₋₁₆-alkilas, C₁₋₁₆-alkoksigrupė, C₆₋₂₀-aralkilas arba heterociklas, kuriame gali būti pakaitų.

12. Junginys pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra heterociklas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



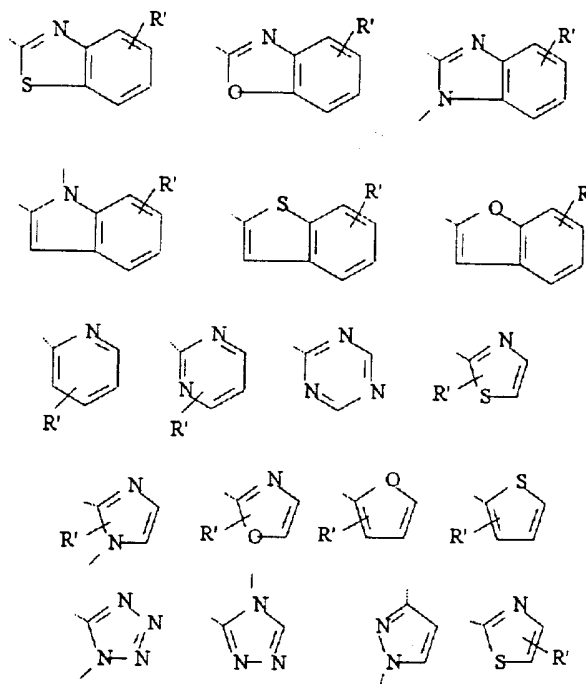
kurioje

X₅, X₁₀, X₁₁ ir X₁₂, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N arba C-X₇, kur X₇ yra vandenilis, C₁₋₄-alkilas arba C₆₋₁₆-arilas;

X₆ ir X₁₃, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš C, O, N, S, N-X₇ arba CH-X₇;

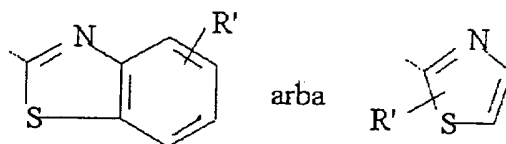
R' yra vandenilis; C₁₋₁₆-alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip karboksilas; karboksilas; -C₀₋₁₆-alkilas-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas; C₆₋₂₀-aralkilas C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

13. Junginys pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

14. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

15. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₂ ir R₃ yra H.

16. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_4 yra C_{1-16} -alkilas, kuris gali būti pertrauktas heteroatomu arba karbonilu ir gali turėti kaip pakaitą C_{6-16} -aromatinį, C_{3-7} -cikloalkilo arba heterociklinį žiedą, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip CF_3 arba oksogrupė.

17. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_5 yra H.

18. Junginys pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_3 yra H;

R_4 yra C_{1-16} -alkilas, kuris gali būti pertrauktas heteroatomu arba karbonilu ir gali turėti kaip pakaitą C_{6-16} -aromatinį, C_{3-7} -cikloalkilo arba heterociklinį žiedą, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip CF_3 arba oksogrupė; ir

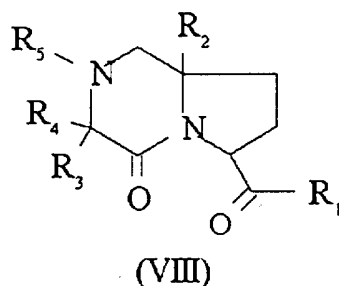
R_5 yra H.

19. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

0085 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(propilkarbometoksiketoarginino) ir

0105 6S-cikloheksilmetilheksahidro-5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-3R-karboksamido(α -benzotiazolketoarginino).

20. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra (VIII):



kurioje

R_1 yra arginilo liekana arba jos analogas arba darinys, kuriuose kaip pakaitas gali būti aminorūgštis, peptidas arba heterociklas;

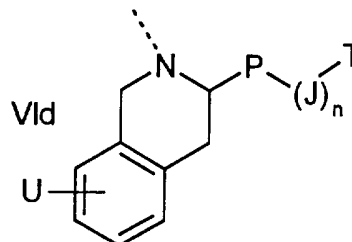
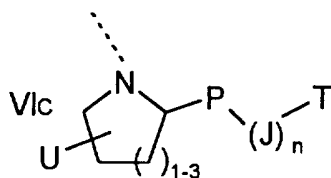
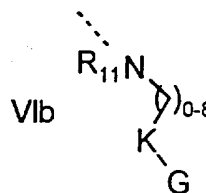
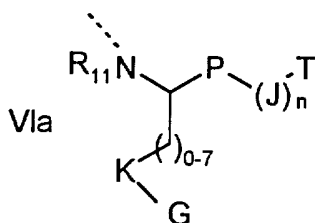
R_2 yra H arba C_{1-6} -alkilas;

R_3 yra pasirinktas iš H, NR_6R_7 ir C_{1-6} -alkilo; ir

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR_6R_7 ; C_{6-16} -arilo arba C_{3-7} -cikloalkilo, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip C_{1-6} -alkilas; C_{1-16} -alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba

karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR_6R_7 arba C_{6-16} -arilas, heterociklas arba C_{3-7} -cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C_{1-6} -alkilas; aminorūgšties šoninė grandinė; ir hidrofobinė grupė.

21. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_{11} yra viena iš grupių, kurių formulės yra VIa-VId:



kuriose:

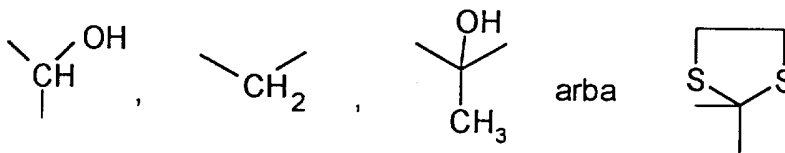
R_{11} yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

K yra jungtis arba -NH-;

G yra C_{1-4} -alkoksigrupė; cianogrupė, $-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; C_6 -cikloalkilas arba arilas, kuriuose yra pakaitai, tokie kaip cianogrupė, $-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; arba 5- arba 6-naris sotus arba nesotus heterociklas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip cianogrupė, NH_2 ; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

U yra cianogrupė, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ arba $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;

P yra jungtis, $-\text{C}(\text{O})-$ arba divalentė grupė:

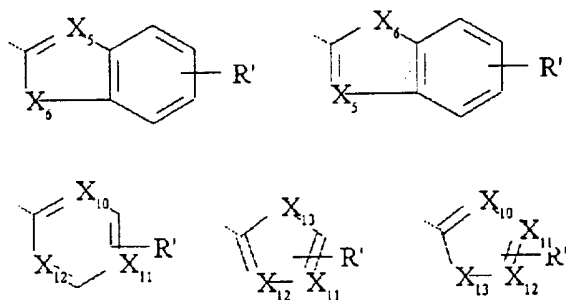


J yra C_{1-6} -alkilenas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, NH_2 ir C_{1-6} -alkilas, ir jis gali būti pertrauktas heteroatomu, pasirinktu iš O, S ir N;

n yra 0 arba 1; ir

T yra H, OH, aminogrupė, peptido grandinė, C₁₋₁₆-alkilas, C₁₋₁₆-alkoksigrupė, C₆₋₂₀-aralkilas arba heterociklas, kuriame gali būti pakaitų.

22. Junginys pagal 21 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra heterociklas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



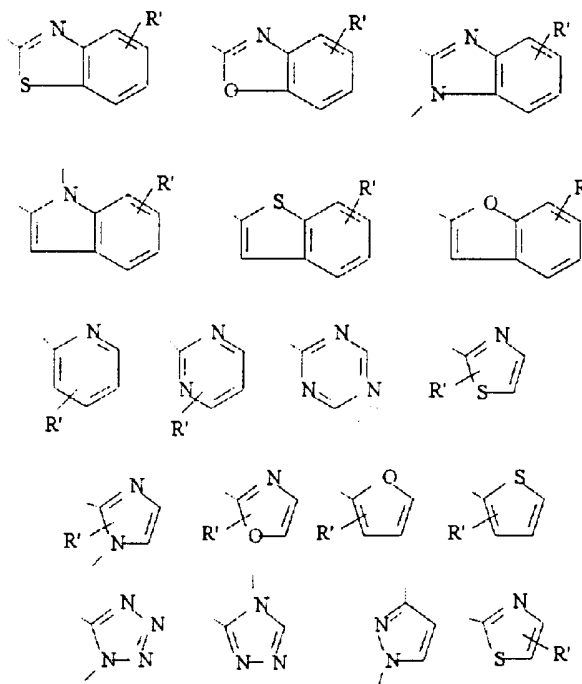
kurioje

X₅, X₁₀, X₁₁ ir X₁₂, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N arba C-X₇, kur X₇ yra vandenilis, C₁₋₄-alkilas arba C₆₋₁₆-arilas;

X₆ ir X₁₃, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš C, O, N, S, N-X₇ arba CH-X₇;

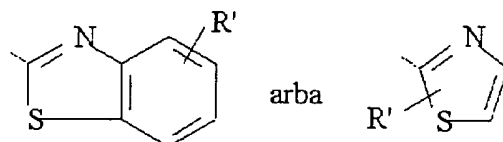
R' yra vandenilis; C₁₋₁₆-alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip karboksilas; karboksilas; -C₀₋₁₆-alkilas-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas; C₆₋₂₀-aralkilas C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

23. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur R' yra vandenilis, C_{1-16} -alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, $-C_{0-16}$ -alkil- CO_2 - C_{1-16} -alkilas, C_{6-20} -aralkilas, C_{3-7} -cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

24. Junginys pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš:



kur R' yra vandenilis, C_{1-16} -alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, $-C_{0-16}$ -alkil- CO_2 - C_{1-16} -alkilas, C_{6-20} -aralkilas, C_{3-7} -cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

25. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 ir R_3 yra H.

26. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_4 yra H arba C_{1-6} -alkilas, kuriame kaip pakaitas yra $COOH$.

27. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 , R_3 ir R_4 yra H, o R_5 yra C_{1-16} -alkilas, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe ir kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH,

SH, NR₆R₇ arba C₆₋₁₆-arilas, heterociklas arba C₃₋₇-cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas arba C₁₋₆-alkilas.

28. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

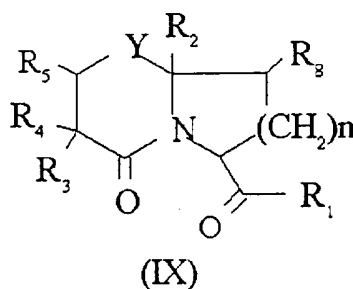
R₂, R₃ ir R₄ yra H; o R₅ yra C₁₋₁₆-alkilas, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe ir kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, SH, NR₆R₇, arba C₆₋₁₆-arilas, heterociklas arba C₃₋₇-cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas arba C₁₋₆-alkilas.

29. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

0345 4-okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidropirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(5-metiltiazol-2-karbonil)butil]amido; ir

0340 4-okso-2-(3-fenilpropionil)-oktahidropirol[1,2-a]pirazin-6-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amido.

30. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra (IX):



kurioje

Y yra pasirinktas iš O, S, SO, SO₂, N-R₅ ir CH-R₆;

R₁ yra arginilo liekana arba jos analogas arba darinys, kuriuose kaip pakaitas gali būti aminorūgštis, peptidas arba heterociklas;

R₂ yra H arba C₁₋₆-alkilas;

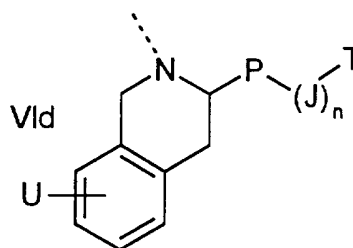
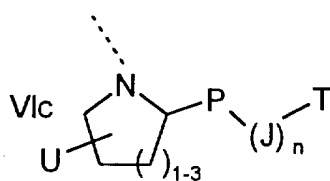
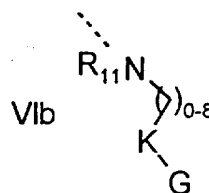
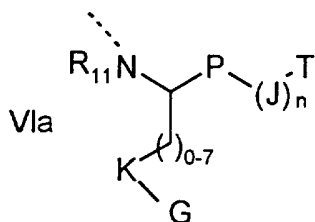
R₃ yra pasirinktas iš H, NR₆R₇ ir C₁₋₆-alkilo; ir

R₄ ir R₅, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR₆R₇; C₆₋₁₆-arilo arba C₃₋₇-cikloalkilo, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip C₁₋₆-alkilas; C₁₋₁₆-alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR₆R₇ arba C₆₋₁₆-arilas, heterociklas arba C₃₋₇-cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C₁₋₆-alkilas; aminorūgšties šoninė grandinė; ir hidrofobinė grupė;

R_8 yra vandenilis, C_{1-6} -alkilas, kuris gali būti pertrauktas 1 arba 2 heteroatomais; C_{6-16} -arilas, C_{3-7} -cikloalkilas arba heterociklinis žiedas, arba hidrofobinė grupė; ir

n yra 1 arba 2.

31. Junginys pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra viena iš grupių, kurių formulės yra VIa-VId:



kuriuose:

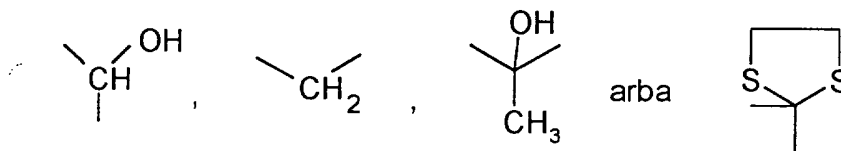
R_{11} yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

K yra jungtis arba -NH-;

G yra C_{1-4} -alkoksigrupė; cianogrupė, -NH₂; -CH₂NH₂; -C(NH)-NH₂; -NH-C(NH)-NH₂; -CH₂-NH-C(NH)-NH₂; C_6 -cikloalkilas arba arilas, kuriuose yra pakaitai, tokie kaip cianogrupė, -NH₂; -CH₂NH₂; -C(NH)-NH₂; -NH-C(NH)-NH₂ arba -CH₂-NH-C(NH)-NH₂; arba 5- arba 6-naris sotas arba nesotas heterociklas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip cianogrupė, NH₂; -CH₂NH₂; -C(NH)-NH₂; -NH-C(NH)-NH₂ arba -CH₂-NH-C(NH)-NH₂;

U yra cianogrupė, -NH₂, -C(NH)-NH₂ arba -NH-C(NH)-NH₂;

P yra jungtis, -C(O)- arba divalentė grupė:

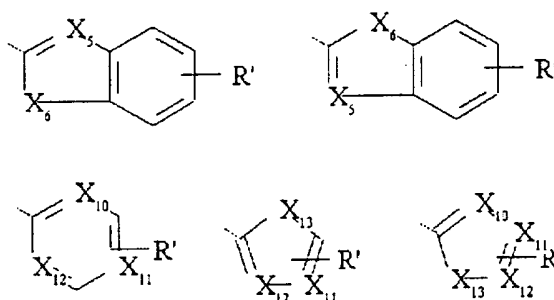


J yra C_{1-6} -alkilenas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, NH₂ ir C_{1-6} -alkilas, ir jis gali būti pertrauktas heteroatomu, pasirinktu iš O, S ir N;

n yra 0 arba 1; ir

T yra H, OH, aminogrupė, peptido grandinė, C₁₋₁₆-alkilas, C₁₋₁₆-alkoksigrupė, C₆₋₂₀-aralkilas arba heterociklas, kuriame gali būti pakaitų.

32. Junginys pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra heterociklas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



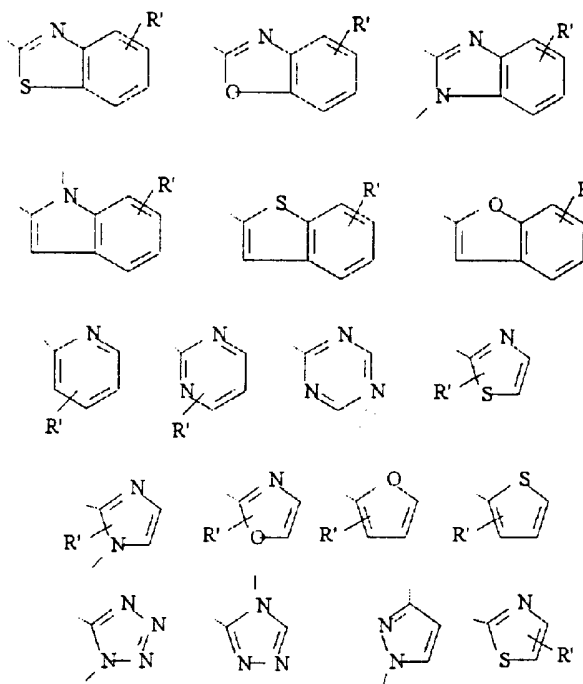
kurioje

X₅, X₁₀, X₁₁ ir X₁₂, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N arba C-X₇, kur X₇ yra vandenilis, C₁₋₄-alkilas arba C₆₋₁₆-arilas;

X₆ ir X₁₃, nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš C, O, N, S, N-X₇ arba CH-X₇;

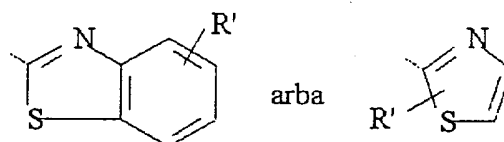
R' yra vandenilis; C₁₋₁₆-alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip karboksilas; karboksilas; -C₀₋₁₆-alkilas-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas; C₆₋₂₀-aralkilas C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

33. Junginys pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

34. Junginys pagal 33 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

35. Junginys pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₂ ir R₃ yra H.

36. Junginys pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₄ yra H, NR₆R₇ arba C₁₋₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas yra COOH.

37. Junginys pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₅ yra C₆₋₁₆-arilas, C₆₋₂₀-aralkilas arba C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti C₃₋₇-cikloalkilas.

38. Junginys pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

n yra 1;

R_2 , R_3 ir R_4 yra H; ir

R_5 yra C_{6-16} -arilas, C_{6-20} -aralkilas arba C_{1-16} -alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti C_{3-7} -cikloalkilas.

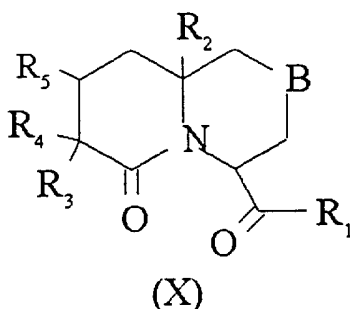
39. Junginys pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

0890 3-amino-4-okso-2-fenil-heksahidropirol[2,1-b][1,3]tiazin-6-karboksirūgšties[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]amido;

0895 3-amino-2-benzil-4-okso-heksahidropirol[2,1-b][1,3]tiazin-6-karboksirūgšties-[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]amido; ir

0900 3-amino-2-cikloheksil-4-okso-heksahidropirol[2,1-b][1,3]tiazin-6-karboksi-rūgšties[1-(benzotiazol-2-karbonil)-4-guanidinobutil]amido.

40. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra (X):



B yra pasirinktas iš O, S, $-CH_2-$ arba $-NH-$;

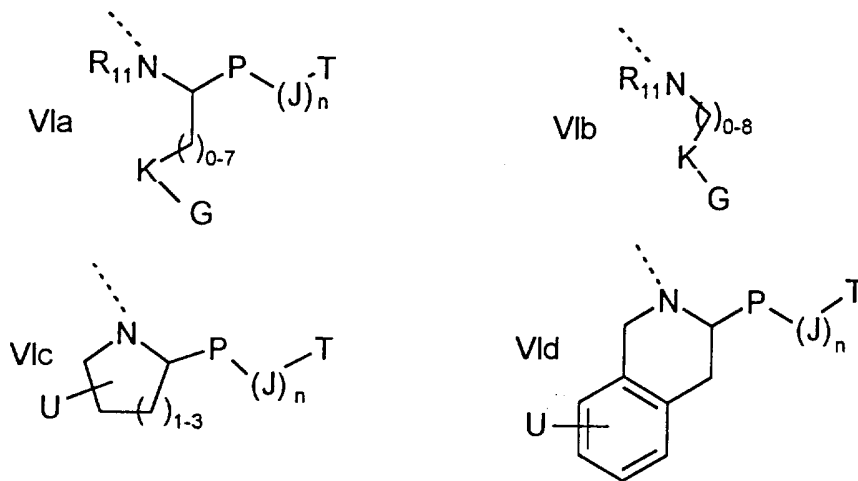
R_1 yra arginilo liekana arba jos analogas arba darinys, kuriuose kaip pakaitas gali būti aminorūgštis, peptidas arba heterociklas;

R_2 yra H arba C_{1-6} -alkilas;

R_3 yra pasirinktas iš H, NR_6R_7 ir C_{1-6} -alkilo; ir

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H; NR_6R_7 ; C_{6-16} -arilo arba C_{3-7} -cikloalkilo, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip C_{1-6} -alkilas; C_{1-16} -alkilo, kuris gali būti pertrauktas vienu arba daugiau heteroatomų arba karbonilo grupe, ir gali turėti pakaitus, tokius kaip OH, SH, NR_6R_7 arba C_{6-16} -arilas, heterociklas arba C_{3-7} -cikloalkilo grupė, kurioje gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, C_{1-6} -alkilas; aminorūgšties šoninė grandinė; ir hidrofobinė grupė.

41. Junginys pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra viena iš grupių, kurių formulės yra VIa-VId:



kuriuose:

R_{11} yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

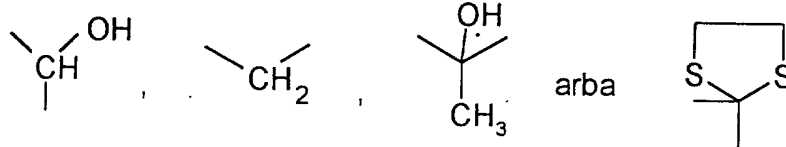
K yra jungtis arba $-NH-$;

G yra C_{1-4} -alkoksigrupė; cianogrupė, $-NH_2$; $-CH_2NH_2$; $-C(NH)-NH_2$; $-NH-C(NH)-NH_2$; $-CH_2-NH-C(NH)-NH_2$; C_6 -cikloalkilas arba arilas, kuriuose yra pakaitai, tokie kaip cianogrupė, $-NH_2$; $-CH_2NH_2$; $-C(NH)-NH_2$; $-NH-C(NH)-NH_2$ arba $-CH_2-NH-C(NH)-NH_2$; arba 5- arba 6-naris sotas arba nesotas heterociklas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip cianogrupė, $-NH_2$;

$-CH_2NH_2$; $-C(NH)-NH_2$; $-NH-C(NH)-NH_2$ arba $-CH_2-NH-C(NH)-NH_2$;

U yra cianogrupė, $-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$ arba $-NH-C(NH)-NH_2$;

P yra jungtis, $-C(O)-$ arba divalentė grupė:

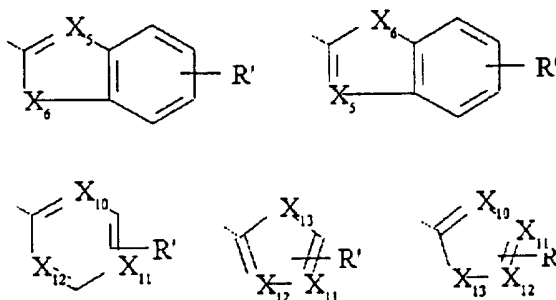


J yra C_{1-6} -alkilenas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip OH, NH_2 ir C_{1-6} -alkilas, ir jis gali būti pertrauktas heteroatomu, pasirinktu iš O, S ir N;

n yra 0 arba 1; ir

T yra H, OH, aminogrupė, peptido grandinė, C_{1-16} -alkilas, C_{1-16} -alkoksigrupė, C_{6-20} -aralkilas arba heterociklas, kuriame gali būti pakaitų.

42. Junginys pagal 41 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra heterociklas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



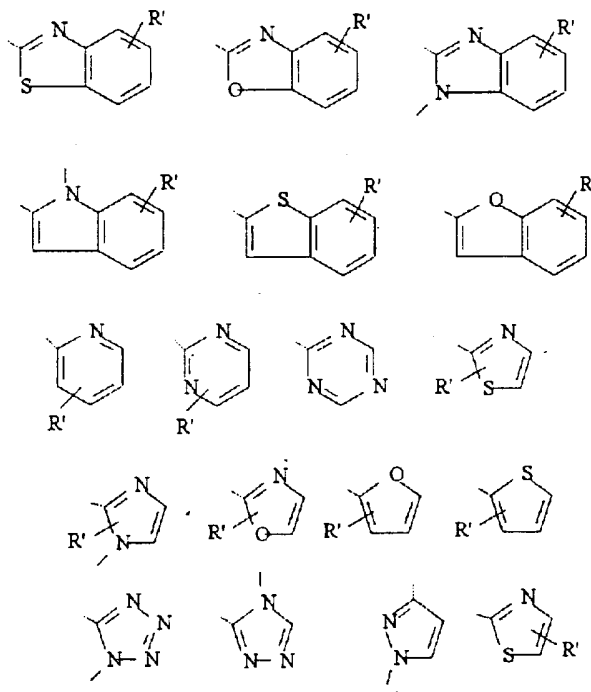
kurioje

X_5 , X_{10} , X_{11} ir X_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N arba C- X_7 , kur X_7 yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas arba C_{6-16} -arilas;

X_6 ir X_{13} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš C, O, N, S, N- X_7 arba CH- X_7 ;

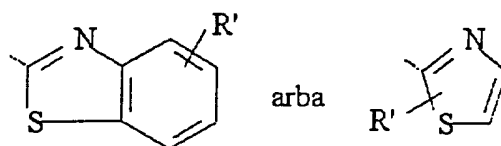
R' yra vandenilis; C_{1-16} -alkilas, kuriame gali būti pakaitas, toks kaip karboksilas; karboksilas; $-C_{0-16}$ -alkilas- CO_2 - C_{1-16} -alkilas; C_{6-20} -aralkilas C_{3-7} -cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

43. Junginys pagal 42 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur R' yra vandenilis, C_{1-16} -alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, $-C_{0-16}$ -alkil- CO_2 - C_{1-16} -alkilas, C_{6-20} -aralkilas, C_{3-7} -cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

44. Junginys pagal 43 punktą, besiskiriantis tuo, kad T yra pasirinktas iš:



kur R' yra vandenilis, C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas gali būti karboksilas, karboksilas, -C₀₋₁₆-alkil-CO₂-C₁₋₁₆-alkilas, C₆₋₂₀-aralkilas, C₃₋₇-cikloalkilas, arilas arba aromatinis heterociklas.

45. Junginys pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₂ ir R₃ yra H.

46. Junginys pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₄ yra C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas yra C₆₋₁₆-arilas, kuriame kaip pakaitas gali būti C₁₋₁₆-alkilas.

47. Junginys pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₅ yra H.

48. Junginys pagal 42 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

B yra S;

R₂, R₃ ir R₅ yra H; ir

R₄ yra C₁₋₁₆-alkilas, kuriame kaip pakaitas yra C₆₋₁₆-arilas, kuriame kaip pakaitas gali būti C₁₋₁₆-alkilas..

49. Junginys pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

0925 7-benzil-6-okso-oktahidropirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amido; ir

0940 6-okso 7-fenetil-oktahidropirido[2,1-c][1,4]tiazin-4-karboksirūgšties[4-guanidino-1-(tiazol-2-karbonil)butil]amido.

50. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas vaisto, skirto žinduolių trombozinių sutrikimų gydymui arba profilaktikai.

51. Panaudojimas pagal 50 punktą, besiskiriantis tuo, kad trombozinis sutrikimas yra veninė trombozė.

52. Panaudojimas pagal 50 punktą, besiskiriantis tuo, kad trombozinis sutrikimas yra plautinės arterijos užsikimšimas embolu.

53. Panaudojimas pagal 50 punktą, besiskiriantis tuo, kad trombozinis sutrikimas yra arterinė trombozė.

54. Panaudojimas pagal 50 punktą, besiskiriantis tuo, kad trombozinis sutrikimas yra miokardo infarktas.

55. Panaudojimas pagal 50 punktą, besiskiriantis tuo, kad trombozinis sutrikimas yra cerebralinis infarktas.