

(19)



(10)

LT 4416 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patent numeris: **4416**
- (51) Int. Cl.⁶: **C07D 261/04
A61K 31/42**
- (21) Paraiškos numeris: **97-182**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 11 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 07 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **1998 12 28**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/07692**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 05 30**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 11 24**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **455436, 1995 05 31, US**
- (72) Išradėjas:
- John Wityak, US
Gary Avonn Cain, US
Douglas Guy Batt, US
Donald Pinto, US
Munir Alwan Hussain, US
Chu-Biao Xue, US
Thais Motria Sielecki-Dzurdz, US
Richard Eric Olson, US
William Frank Degrado, US
Shaker Ahmed Mousa, US**
- (73) Patent savininkas:
- THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**
-

(54)

Pavadinimas:

Nauji izoksazolinai ir izoksazolo fibrinogeno receptoriaus antagonistai

(57)

Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su naujais izoksazoliniais ir izoksazolais, kurie yra naudingi kaip trombocitų glikoproteino IIb/IIIa fibrinogeno receptoriaus komplekso arba vitronektino receptoriaus antagonistai su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina tokie junginiai, tokių junginių gavimo būdas, šių junginių, vieno arba kartu su kitais terapiniais agentais, kaip trombolitikų, panaudojimu trombocitų agregacijos inhibavimui ir/arba tromboembolinių sutrikimų gydymui.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujais izoksazoliniais ir izoksazolais, kurie yra naudingi kaip trombocitų glikoproteino IIb/IIIa fibrinogeno receptoriaus komplekso antagonistai, su farmacinėmis kompozicijomis, įskaitant kompozicijas, skirtas vartoti per nosį, į kurias įeina tokie junginiai, tokių junginių gavimo būdais, šių junginių, vieno arba kartu su kitais terapiniais agentais, kaip trombolitikų, panaudojimu trombocitų agregacijos inhibavimui ir/arba tromboembolinių sutrikimų gydymui.

Išradimo kilmė

Hemostazė yra normalus fiziologinis procesas, kuriame sustabdomas kraujavimas iš pažeistos kraujagyslės. Tai yra dinamiškas ir sudėtingas procesas, kuriame pagrindinį vaidmenį vaidina trombocitai. Praėjus tik kelioms sekundėms po kraujagyslės sužeidimo, ramybės būsenoje esantys trombocitai pasidaro aktyvuoti ir prisiriša prie pažeisto ploto išskirtos matricos: šis reiškinys yra vadinamas trombocitų adhezija. Aktyvuoti trombocitai taip pat susiriša tarpusavyje procese, kuris yra vadinamas trombocitų agregacija, ir susidaro trombocitų kamštis. Trombocitų kamštis gali greitai sustabdyti kraujavimą, tačiau jį turi papildyti fibrinas, kad būtų ilgalaikis efektyvumas, kol kraujagyslės pažeidimas bus pastoviai užgydytas.

Trombozė gali būti laikoma patologine būkle, kurioje neteisingas hemostatinio mechanizmo aktyvumas sukelia trombo susidarymą kraujagyslėse. Trombocitų aktyvavimas ir dėl jo atsirandanti trombocitų agregacija ir trombocitų faktoriaus sekrecija buvo siejama su įvairiomis patofiziologinėmis būklėmis, įskaitant širdies kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių tromboembolinius sutrikimus, pavyzdžiui, tromboembolinius sutrikimus, susijusius su nestabilia angina, miokardo infarktu, trumpalaikiu išeminiu priepuoliu, paralyžiumi, ateroskleroze ir diabetu. Trombocitų įnašas į šiuos patologinius

procesus atsiranda dėl jų sugebėjimo sudaryti agregatus arba trombocitinius trombus, ypačiai arterijos sienelėje po jos sužalojimo.

Trombocitus aktyvuoja daugybė agonistų, kurie sukelia trombocitų formos pakitimus, grūdelių sekreciją ir agregaciją. Trombocitų agregacija tarnauja tolesniam židinio krešulio susiformavimui, sukcentruojant aktyvuotus krešėjimo faktorius sužeidimo vietoje. Buvo nustatyta keletas endogeninių agonistų, įskaitant adenosino difosfatą (ADP), serotoniną, arachidono rūgštį, trombiną ir kolageną. Dėl keleto endogeninių agonistų įjungimo į trombocitų aktyvavimo funkciją ir agregaciją, inhibitorius, kuris veiktų prieš visus agonistus, būtų daug veiksmingesnis prieštrombocitinis agentas, negu dabar prieinami prieštrombocitiniai vaistai, kurie yra specifiški agonistui.

Dabartiniai prieštrombocitiniai vaistai yra veiksmingi tik prieš vieną agonisto tipą: toks vaistas yra aspirinas, kuris veikia prieš arachidono rūgštį; tiklopidinas, kuris veikia prieš ADP; troboksano A_2 sintetazės inhibitoriai arba receptoriaus antagonistai, kurie veikia prieš tromboksano A_2 , ir hirudinas, kuris veikia prieš trombiną.

Neseniai buvo nustatytas bendras visų žinomų agonistų veikimo kelias, būtent trombocitų glikoproteinų IIb/IIIa kompleksas (GPIIb/IIIa), kuris yra membraninis baltymas, tarpininkaujantis trombocitų agregacijoje. Naują GPIIb/IIIa apžvalgą duoda Phillips ir kt. *Cell* (1991) 65:359-362. GPIIb/IIIa antagonistų suradimas atstovauja daug žadantį naują požiūrį prieštrombocitinėje terapijoje.

GPII/IIIa neprijungia tirpių baltymų prie nestimuliuotų trombocitų, bet yra žinoma, kad aktyvuotuose trombocituose GPIIb/IIIa prijungia keturis tirpius adhezinius baltymus, būtent fibrinogeną, von Willebrand faktorių, fibronektiną ir vitronektiną. Fibrinogeno ir von Willebrand faktoriaus prisijungimas prie GPIIb/IIIa sukelia trombocitų agregaciją. Fibrinogeno prisijungime dalinai tarpininkauja Arg-Gly-Asp (RGD) atpažinimo seka, kuri yra bendra adheziniams baltymams, prijungiantiems GPIIb/IIIa.

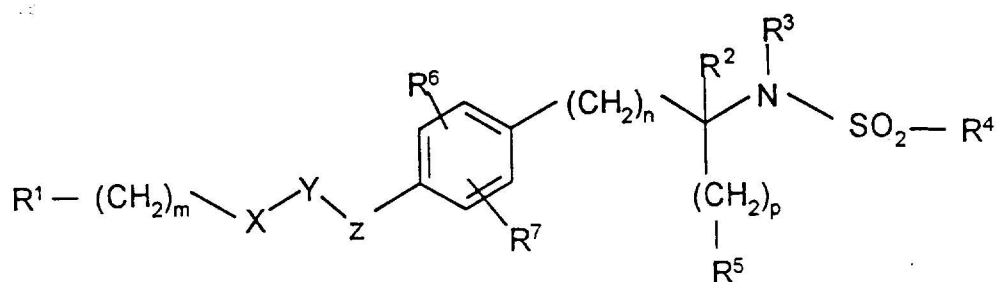
Apart GPIIb/IIIa, buvo nustatytas vis didėjantis skaičius kitų ląstelės paviršiaus receptorių, kurie prisijungia prie ekstraląstelinės matricos ligandų arba kitų ląstelės ligandų, tokiu būdu tarpininkaudami ląstelės-ląstelės ir ląstelės-matricos adhezijos procesuose. Šie receptoriai priklauso genų superšeimai, vadinamai integriniais, ir yra sudaryti iš heterodimerinių transmembraninių glikoproteinų, turinčių α - ir β -subvienetus.

Integrinų pošeimės turi bendrą β -subvienetą, sujungtą su skirtingais α -subvienetais, ir taip susidaro unikalaus specifiškumo receptoriai. Iki šiol buvo klonuoti ir sekvenuoti aštuoni atskiri β -subvienetai. Du β_1 pošeimės nariai - α_4/β_1 ir α_5/β_1 - yra susiję su įvairiais uždegiminiais procesais. Antikūnai prieš α_4 trukdo limfocitų prilipimui prie sinovinių endotelinių ląstelių *in vitro*; šis procesas gal būti svarbus reumatinio artrito atveju (VanDinther-Janssen ir kt. *J. Immunol.*, 1991, 147:4207). Papildomi tyrimai su monokloniniais anti- α_4 antikūnais duoda pagrindą manyti, kad α_4/β_1 taip pat gali vaidinti vaidmenį alergijoje, astmoje ir autoimuninėse ligose (Walsh ir kt., *J. Immunol.*, 1991, 146:3419; Bochner ir kt. *J. Exp. Med.*, 1991, 173:1553; Yednock ir kt., *Nature*, 1992, 356:63). Anti- α_4 antikūnai taip pat blokuoja leukocitų migraciją į uždegimo vietą (Issedutz ir kt., *J. Immunol.*, 1991, 147:4178).

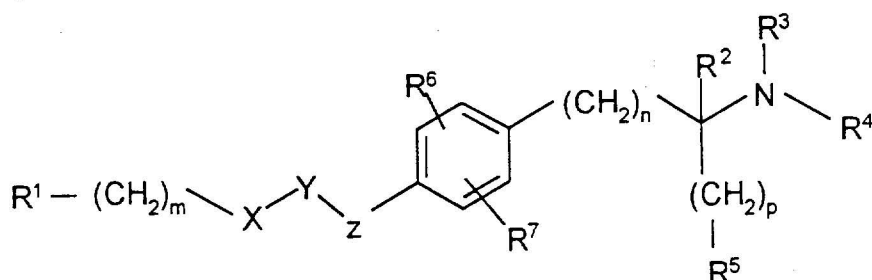
Heterodimeras α_v/β_3 , paprastai vadinamas vitronektino receptoriumi, yra kitas β_3 integrino pošeimės narys, ir jis buvo nustatytas trombocituose, endotelinėse ląstelėse, melanomoje, lygiųjų raumenų ląstelėse ir ant osteoklastų paviršiaus (Horton and Davies, *J. Bone Min. Res.*, 1989, 109:1817-1826; Horton, *Int. J. Exp. Pathol.*, 1990, 71:741-759). Kaip ir GPIIb/IIIa, vitronektino receptorių jungiasi su įvairiais RGD-turinčiais adheziniais baltymais, tokiais kaip vitronektinas, fibronektinas, VWF, fibrinogenas, osteopontinas, kaulų seilių baltymas II ir trombospondinas, RGD-sekos tarpininkaujamu būdu. Manoma, kad α_v/β_3 vaidina vaidmenį angiogenezeje, auglių augime ir naujų kraujagyslių susidaryme (Brooks ir kt., *Science*, 1994, 264:569-571). Svarbiausias įvykis kaulų rezorbcijoje yra osteoklastų prilipimas prie kaulo matricos. Tyrimai su monokloniniais antikūnais parodė, kad α_v/β_3 receptorių dalyvauja šiame procese, ir jie leidžia manyti, kad selektyvus α_v/β_3 antagonistas galėtų būti panaudojamas kaulų rezorbcijai blokuoti (Horton ir kt., *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8:239-247; Helfrich ir kt., *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7:335-343).

Buvo aprašyta keletas RGD-peptidų imituojančių junginių, kurie blokuoja fibrinogeno prisijungimą ir leidžia išvengti trombocitų trombo susidarymo.

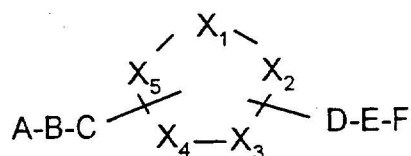
EP paraiškoje Nr.478363 aprašomi junginiai, kurių bendroji formulė:



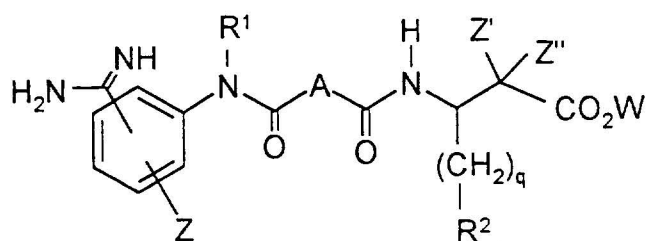
EP paraiškoje Nr. 478328 aprašomi junginiai, kurių bendroji formulė:



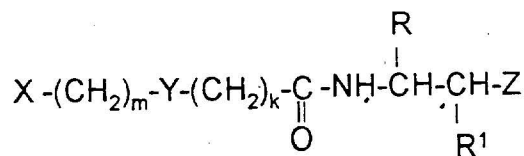
EP paraiškoje Nr. 525629 (atitinka Kanados patentinę paraišką Nr. 2,074,685) aprašomi junginiai, kurių bendroji formulė:



PCT patentinėje paraiškoje 9307867 aprašomi junginiai, kurių bendroji formulė:



EP patentinėje paraiškoje Nr. 4512831 aprašomi junginiai, kurių bendroji formulė:



Nei viename iš aukščiau minėtų literatūros šaltinių nėra aprašomi arba siūlomi šio išradimo junginiai, kurie smulkiai aprašyti žemiau.

Dauguma peptidų ir peptidų imitatorių pasižymi labai mažu peroraliniu bioprieinamumu dėl jų blogos absorbcijos ir/arba degradacijos virškinimo trakte ir kepenyse. Todėl jų panaudojimas yra apribotas parenteriniu vartojimo būdu.

Vaistai, turintys mažą bioprieinamumą, dažnai turi kintamą farmakologinį atsaką, susijusį su kintamu vaisto perdavimu. Šis didelis vaisto perdavimo kintamumas gali atsirasti tada, kai yra mažas bioprieinamumas, kadangi tokiomis sąlygomis net ir maži bioprieinamumo pokyčiai sukelia didelius vaisto koncentracijos plazmoje pokyčius (W.K. Sietsema, The Absolute Oral Bioavailability of Selected Drug, *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 1989, Vol.27, No.4, p. 179-211).

Peptidai ir peptidų imitatoriai, kaip yra žinoma, turi taip pat palyginus mažą bioprieinamumą, vartojant juos per nosį. Pavyzdžiui, luteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHRH) analogo - nafarelino acetato - tyrimai parodė, kad bioprieinamumas, vartojant jį per nosį, yra tik $\approx 2\%$ (S.T. Anik, G. McRae, C. Nereberg, A. Worden, J. Foreman, J. Hwang, S. Kushinsky, R.E. Jones, and B. Vickery, *J. Pharm. Sci.*, 73: 684-685 (1984)). Taigi, peptidų ir peptidų imitatorių vartojimas per nosį paprastai yra nerekomenduojamas.

Išradimo santrauka

Šiame išradime aprašomi nauji nepeptidiniai junginiai, kurie susijungia su integrino receptoriais ir tokiu būdu pakeičia ląstelės-matricos ir ląstelės-ląstelės adhezijos procesus. Šie išradimo junginiai yra tinkami uždegimų, kaulų degradacijos, auglių, metastazių, trombozės ir su ląstelių agregacija susijusių žinduolių būklių gydymui.

Vienas šio išradimo aspektas yra pateikti naujus I formulės (duota žemiau) junginius, kurie yra naudingi kaip trombocitų glikoproteinų IIb/IIIa komplekso antagonistai. Šio išradimo junginiai inhibuoja fibrinogeno susirišimą su trombocitų glikoproteinų IIb/IIIa kompleksu ir inhibuoja trombocitų agregaciją. Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, į kurias įeina I formulės junginiai, ir tokių junginių, kaip trombolitikų, panaudojimą trombocitų agregacijos inhibavimui ir/arba tromboembolinių sutrikimų gydymui.

Šis išradimas taip pat apima širdies-kaujagyslių ligos, trombozės arba kenksmingos trombocitų agregacijos, trombolizę lydinčios reokliuzijos, reperfuzijos pažeidimų arba restenozės gydymo būdus, skiriant I formulės junginį - vieną arba kartu su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų, pasirinktų iš: antikoagulantų, tokių kaip varfarinas arba heparinas; prieštrombocitinių agentų, tokių kaip aspirinas, piroksikamas arba tiklopidinas; trombino inhibitorių, tokių kaip borarginino dariniai, hirudinas arba argatrobanas; arba trobolitinių agentų, tokių kaip audinių plazminogeno aktyvatoriaus, anistreplazė, urokinazė arba streptokinazė; arba jų derinių.

Šiame išradime taip pat pateikiami nauji junginiai, farmacinės kompozicijos ir metodai, kurie gali būti panaudoti gydymui ir profilaktikai ligų, kurios susiję su ląstelių adhezijos procesais, įskaitant (bet neapsiribojant) reumatinį artritą, astmą, alergijas, suaugusiųjų respiratorinių sutrikimų sindromą, "transplantantas-prieš-šeimininką" ligą, organų transplantaciją, septinį šoką, psoriazė, egzema, kontaktinį dermatitą, osteoporozę, osteoartritą, aterosklerozę, metastazes, žaizdų gydymą, diabetinę retinopatiją, uždegiminę žarnų ligą ir kitas autoimunines ligas.

Į šį išradimą taip pat įeina farmaciniai rinkiniai, kuriuose yra vienas arba daugiau konteinerių su farmaciniais dozuotais vienetais, turinčiais savyje I formulės junginio, skirti susijusių su ląstelių adhezija sutrikimų, įskaitant (bet neapsiribojant) tromboembolinius sutrikimus, gydymui.

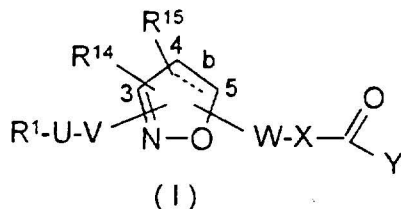
Smulkus išradimo aprašymas

Šiame išradime aprašomi nauji nepeptidiniai I formulės (duota žemiau) junginiai, kurie susijungia su integrino receptoriais ir tokiu būdu pakeičia ląstelės-matricos ir ląstelės-ląstelės adhezijos procesus. Šie išradimo junginiai yra tinkami uždegimų, kaulų degradacijos, auglių, metastazių, trombozės ir su ląstelių agregacija susijusių žinduolių būklių gydymui.

Vienas šio išradimo aspektas yra pateikti naujus I formulės (duota žemiau) junginius, kurie yra naudingi kaip trombocitų glikoproteinų IIb/IIIa komplekso antagonistai. Šio išradimo junginiai inhibuoja fibrinogeno susirišimą su trombocitų glikoproteinų IIb/IIIa kompleksu ir inhibuoja trombocitų agregaciją. Šis išradimas taip pat

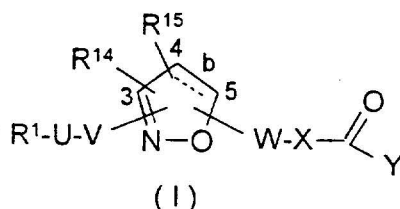
apima farmacinės kompozicijas, į kurias įeina I formulės junginiai, ir tokių junginių, kaip trombolitikų, panaudojimą trombocitų agregacijos inhibavimui ir/arba tromboembolinių sutrikimų gydymui.

Šis išradimas yra susijęs su naujais junginiais, kurių formulė I:



jų farmaciškai tinkamomis druskomis arba jų provaisto formomis.

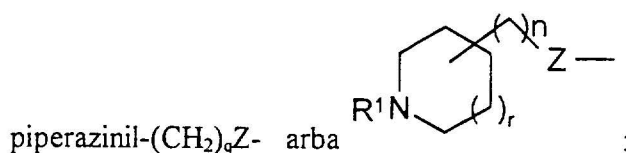
[1] Pirmajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami junginiai, kurių formulė I:



kurioje:

b yra vienguba arba dviguba jungtis;

R¹ yra pasirinktas iš R²(R³)N(CH₂)_qZ-, R²(R³)N(R²N=)CN(R²)(CH₂)_qZ-,



Z yra pasirinktas iš O, S, S(=O), arba S(=O)₂;

R² ir R³ yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, C₂-C₇-alkilkarbonilo, C₆-C₁₀-arilkarbonilo, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilo, C₇-C₁₁-biciklalkoksikarbonilo, C₆-C₁₀-ariloksikarbonilo, aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo, C₁-C₆-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₆-C₁₀-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo;

U yra pasirinktas iš:

viengubos jungties, t.y. nėra U;

-(C₁-C₇-alkilo)-,

-(C₂-C₇-alkenilo)-,

-(C₂-C₇-alkinilo)-,

-(arilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a}; arba

-(piridilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a};

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra V);

-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba

R⁷;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶

arba R⁷;

-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba

R⁷;

-(arilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(piridilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

arba

-(piridazinilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba

R⁷;

W yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra W),

-(C₁-C₇-alkilo)-,

-(C₂-C₇-alkenilo)-,

-(C₂-C₇-alkinilo)-, arba

-(C(R⁵)₂)_nC(=O)N(R^{5a})-;

X yra pasirinktas iš:

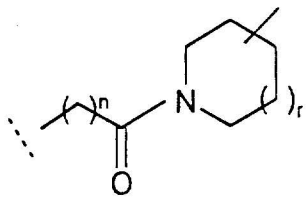
viengubos jungties (t.y. nėra X);

-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁴, R⁸

arba R¹⁴;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁴, R⁸ arba R¹⁴;

-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁴, R⁸ arba R¹⁴; arba



Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksi-, C₃-C₁₁-cikloalkoksi-, C₆-C₁₀-ariloksi-, C₇-C₁₁-aralkiloksi-, C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-, C₃-C₁₀-alkokskarboniloksialkiloksi-, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilalkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilalkiloksi-, C₈-C₁₂-ariloksikarboniloksialkiloksi-, C₈-C₁₂-arilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀ (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C₁₀-C₁₄ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-; arba (R²)(R³)N-(C₁-C₁₀-alkoksi)-grupių;

R⁴ ir R^{4b} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo arba -N(R¹²)R¹³;

R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};

R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, beziloksigrupės, C₆-C₁₀-arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, adamantilmetilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};

C₃-C₇-cikloalkilkarbonilas, C₁-C₆-alkoksikarbonilas, C₇-C₁₁- arilalkoksikarbonilas, C₁-C₆-alkilsulfonilas arba C₆-C₁₀-arilsulfonilas;

R^{5b} yra pasirinktas iš C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};

R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, cianogrupės, halogeno, CF₃, CHO, CO₂R⁵, C(=O)R^{5a}, CONR⁵R^{5a}, OC(=O)R^{5a}, OC(=O)OR^{5a}, OR^{5a}, OC(=O)NR⁵R^{5a}, OCH₂CO₂R⁵, CO₂CH₂CO₂R⁵, NO₂, NR^{5a}C(=O)R^{5a}, NR^{5a}C(=O)OR^{5b}, NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂R⁵, S(O)_pR^{5a}, SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikoalkilmetilo; C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂; C₇-C₁₁-arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂; metilendioksigrupės, kai R⁶ yra pakaitas arilo grupėje; arba 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R⁷;

R^{6a} yra pasirinktas iš C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-alkoksigrupės, halogeno, CF₃, NO₂, arba NR¹²R¹³;

R⁷ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, cianogrupės, halogeno, CF₃, CHO, CO₂R⁵, C(=O)R^{5a}, CONR⁵R^{5a}, OC(=O)R^{5a}, OC(=O)OR^{5a}, OR^{5a}, OC(=O)NR⁵R^{5a}, OCH₂CO₂R⁵, CO₂CH₂CO₂R⁵, NO₂, NR^{5a}C(=O)R^{5a}, NR^{5a}C(=O)OR^{5b}, NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂R⁵, S(O)_pR^{5a}, SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikoalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo arba C₇-C₁₁-arilalkilo;

R⁸ yra pasirinktas iš:

H;

R⁶;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkinilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₃-C₈-cikloalkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₅-C₆-cikloalkenilo su 0-2 pakaitais R⁶;

arilo su 0-2 pakaitais R⁶;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R⁶;

R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai H, H, C₁-C₁₀-alkilas, C₁-C₁₀-alkoksikarbonilas, C₁-C₁₀-alkilkarbonilas, C₁-C₁₀-alkilsulfonilas, aril(C₁-C₁₀-alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, arilas, C₂-C₆-alkenilas, C₃-C₁₁-cikloalkilas, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₂-C₇-alkilkarbonilas, C₇-C₁₁-arilkarbonilas, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilas, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-bicikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilas;

R¹⁴ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₁₀-alkenilo, C₂-C₁₀-alkinilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo, CO₂R⁵ arba -C(=O)N(R⁵)R^{5a};

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

H;

R⁶;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-8 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-6 pakaitais R⁶;

C₁-C₁₀-alkoksigrupės su 0-6 pakaitais R⁶;

arilo su 0-5 pakaitais R⁶;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

$-CO_2R^5$; arba

$-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

n yra 0-4;

q yra 2-7;

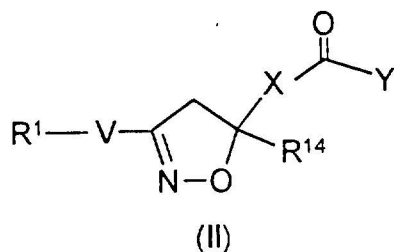
r yra 0-3;

su sąlyga, kad kai b yra dviguba jungtis, yra tik vienas iš R^{14} arba R^{15} ;

su sąlyga, kad n, q ir r yra parinkti taip, kad grandinėje esančių atomų tarp R^1 ir Y skaičius yra 8-18 ribose,

jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaistų formos.

[2] Tinkamiausi šio pirmojo įgyvendinimo varianto junginiai, yra junginiai, kurių formulė II (kurioje W yra vienguba jungtis, t.y. W nėra, ir U yra vienguba jungtis, t.y. U nėra):



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2HN(CH_2)_qO-$, $R^2HN(R^2N=)CNH(CH_2)_qO-$,

piperazinil- $(CH_2)_qO-$ arba ; ir/arba

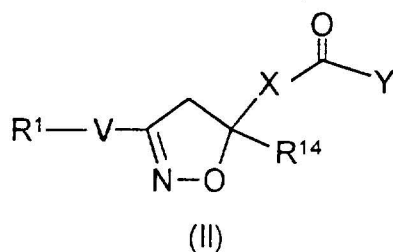
R^2 yra pasirinktas iš H, aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo ir/arba

R^8 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo, C_5 - C_6 -cikloalkenilo, arilo, 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S

heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus; ir/arba

R^6 ir R^7 yra pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksilo, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno.

[3] Kiti tinkami šio pirmojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė II (kurioje W yra vienguba jungtis, t.y. W nėra, ir U yra vienguba jungtis, t.y. U nėra):



kurioje:

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra X);

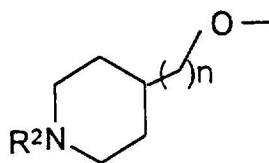
-(C_1 - C_7 -alkilo)-, turinčio 0-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš R^4 , R^8 ir R^{14} ;

-(C_2 - C_7 -alkenilo)-, turinčio 0-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš R^4 , R^8 ir R^{14} ;

-(C_2 - C_7 -alkinilo)-, turinčio 0-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš R^4 , R^8 ir R^{14} ; ir/arba

R^8 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_8 - cikloalkilo, C_5 - C_6 -cikloalkenilo, arilo, 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus, ir šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus.

[4] Kiti tinkami šio pirmojo įgyvendinimo varianto junginiai yra II formulės junginiai, kuriuose:



R¹ yra ;

V yra fenilenas arba piridilenas;

n yra 1 arba 2;

X yra -(C₁-C₂)-alkilas- su 0-2 pakaitais R⁴;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C₁-C₁₀-alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butilkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;

1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(t-butilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;

i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;

t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;

1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;

1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;

1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;

dimetilaminoetoksigrupės;

dietilaminoetoksigrupės;

(5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

(5-(*t*-butil)-1,3-dioksačiklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R⁴ yra -NR¹²R¹³;

R¹² yra H, C₁-C₄-alkoksikarbonilas, C₁-C₄-alkilkarbonilas, C₁-C₄-alkilsulfonilas, arilalkilsulfonilas, arilsulfonilas, benzilas, benzoilas, fenoksikarbonilas, benziloksikarbonilas, arilalkilsulfonilas, piridilkarbonilas arba piridilmetilkarbonilas; ir

R¹³ yra H.

[5] Ypatingai tinkami šio pirmojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, pasirinkti iš:

5(*R,S*)-3-[[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il]acto rūgštis;

5(*R,S*)-N-(butansulfonil)-L-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;

5(*R,S*)-N-(α-toluensulfonil)-L-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;

5(*R,S*)-N-[(benziloksi)karbonil]-L-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;

5(*R,S*)-N-(pentanoil)-L-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;

5(*R,S*)-3-{[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis;

2(*R,S*)-5(*R,S*)-N-(butansulfonil)amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis;

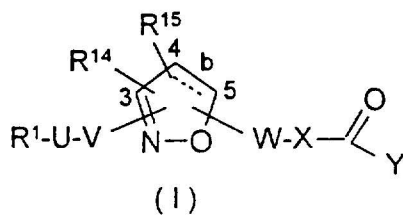
2(*R,S*)-5(*R,S*)-N-(α-toluensulfonil)amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis;

2(*R,S*)-5(*R,S*)-N-[(benziloksi)karbonil]amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis;

2(*R,S*)-5(*R,S*)-N-(pentanoil)amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis.

jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaistų formos.

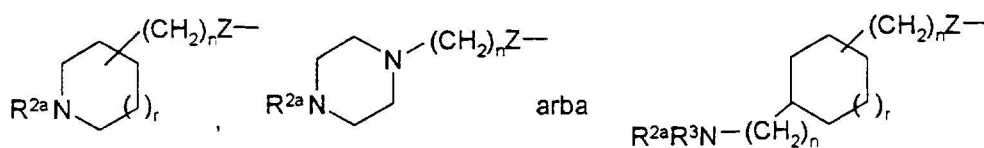
[6] Antrajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami junginiai, kurių formulė I:



jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriuose:

b yra vienguba arba dviguba jungtis;

R^1 yra pasirinktas iš $R^{2a}(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^{2a}(R^3)N(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$, $R^2(R^3)NC(O)-$, $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$ arba $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), O, S, S(=O), S(=O)₂;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo; C₃-C₆-alkenilo; C₃-C₁₁-cikloalkilo; C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo; C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₇-C₁₁-arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₂-C₇-alkilkarbonilo; C₇-C₁₁-arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo; C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilo; C₇-C₁₁-bikloalkoksikarbonilo; C₇-C₁₁-ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₁-

C₆-alkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo; C₆-C₁₀- arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₄-C₁₁-cikloalkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C₁-C₅)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

su sąlyga, kad tik vienas iš R² ir R³ gali būti hidroksilas;

R^{2a} yra R² arba R²(R³)N(R²N=C-);

U yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra U),

-(C₁-C₇-alkilo)-,

-(C₂-C₇-alkenilo)-,

-(C₂-C₇-alkinilo)-,

-(arilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a}; arba

-(piridilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a};

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra V);

-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba

R⁷;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba

R⁷;

-(fenilas)-Q-, kurio fenilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(piridilas)-Q-, kurio piridilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ; arba

-(piridazinilas)-Q-, kurio piridazinilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

Q yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra Q),

$-O-$, $-S(O)_m-$, $-N(R^{12})-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(=O)-$, $-N(R^{5a})C(=O)-$, $-C(=O)NR^{5a}-$,

$-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2N(R^{12})-$, $-N(R^{12})CH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$,

$-CH_2S(O)_m-$ arba $-S(O)_mCH_2-$,

su sąlyga, kad kai b yra vienguba jungtis, o R^1 -U-V- yra pakaitas prie I formulės

centrinio 5-nario žiedo C5 atomo, Q nėra $-O-$, $-S(O)_m-$, $-N(R^{12})-$

$-C(=O)N(R^{5a})-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(R^{12})-$ arba $-CH_2S(O)_m-$;

W yra pasirinktas iš:

$-(C(R^4)_2)_n C(=O)N(R^{5a})-$ arba

$-C(=O)N(R^{5a})-(C(R^4)_2)_n$;

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra X),

$-(C(R^4)_2)_n C(R^4)(R^8)-C(R^4)(R^{4a})-$, su sąlyga, kad kai n yra 0 arba 1, tada bent

vienas iš R^{4a} arba R^8 yra kitoks nei H arba metilas;

Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -

ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-,

C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,

C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,

C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,

C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,

C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-

on-il)metiloksi-, C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi; arba

$(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}\text{-alkoksi})$ -grupių;

- R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;
- kitu atveju, dvi R^4 grupės, esančios prie gretimų anglies atomų, gali būti sujungtos, sudarydamos jungtį (t.y. dvigubą arba trigubą jungtį tarp anglies atomų);
- R^{4a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, $-N(R^5)R^{5a}$, $-N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{16})R^{17}$, C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 , arilo su 0-3 pakaitais R^6 , heteroarilo su 0-3 pakaitais R^6 arba C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo;
- R^{4b} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_7 -cikloalkilo, C_7 - C_{14} -bicikloalkilo, hidroksilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkiltiogrupės, C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, C_1 - C_6 -alkilsulfonilo, nitrogrupės, C_1 - C_6 -alkilkarbonilo, C_6 - C_{10} -arilo, $-N(R^{12})R^{13}$; halogeno, CF_3 , CN, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, karboksigrupės, piperidinilo, morfolinilo arba piridinilo;
- R^5 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_8 -alkilo, C_3 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1 - C_8 -alkilo, C_3 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, beziloksigrupės, C_6 - C_{10} -arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo, adamantilmetilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- kitu atveju, R^5 ir R^{5a} , kai abu šie pakaitai yra prie to paties azoto atomo (kaip - NR^5R^{5a}), kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti 3-azabicyklononilą, 1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinilą, 1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolinilą, 1-piperidinilą, 1-morfolinilą, 1-pirolidinilą, tiamorfolinilą, tiazolidinilą arba 1-piperazinilą, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_6 -alkilas, C_6 - C_{10} -arilas, heteroarilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_1 - C_6 -alkilkarbonilas, C_3 - C_7 -cikloalkilkarbonilas, C_1 - C_6 -alkokskarbonilas, C_7 - C_{11} -arilalkoksikarbonilas, C_1 - C_6 -alkilsulfonilas arba C_6 - C_{10} -arilsulfonilas;
- R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;

- R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO , CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)NR^5R^{5a}$, $OCH_2CO_2R^5$, $CO_2CH_2CO_2R^5$, NO_2 , $NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $NR^{5a}C(=O)OR^{5b}$, $NR^{5a}C(=O)NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2R^5$, $S(O)_mR^{5a}$, $SO_2NR^5R^{5a}$, $SiMe_3$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikoalkilmetilo;
- C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje; arba
- 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^7 ;
- R^{6a} yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, halogeno, CF_3 , NO_2 , arba $NR^{12}R^{13}$;
- R^7 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO , CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)NR^5R^{5a}$, $OCH_2CO_2R^5$, $CO_2CH_2CO_2R^5$, $NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $NR^{5a}C(=O)OR^{5b}$, $NR^{5a}C(=O)NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2R^5$, $S(O)_mR^{5a}$, $SO_2NR^5R^{5a}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikoalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo arba C_7 - C_{11} -arilalkilo;
- R^8 yra pasirinktas iš:
- R^6 ;
- C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_3 - C_6 -cikloalkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -

alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas,

aril(C_2 - C_6 -alkenil)sulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilas, C_2 - C_6 - alkenilas, C_3 - C_{11} -cikloalkilas, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas,

C_2 - C_7 -alkilkarbonilas, C_7 - C_{11} -arilkarbonilas, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilas,

C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -bikloalkoksikarbonilas,

C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba

aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ;

R^{14} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

R^{15} yra pasirinktas iš: H; R^6 ; $-CO_2R^5$; $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-2 pakaitais R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės su 0-3 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-3 pakaitais R^6 ; arba

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

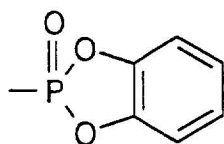
su sąlyga, kad kai b yra dviguba jungtis, yra tik vienas iš R^{14} arba R^{15} ;

R^{16} yra pasirinktas iš:

$-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-C(=O)-R^{18b}$,

$-C(=O)N(R^{18b})_2$,
 $-C(=O)NHSO_2R^{18a}$,
 $-C(=O)NHC(=O)R^{18b}$,
 $-C(=O)NHC(=O)OR^{18a}$,
 $-C(=O)NHSO_2NHR^{18b}$,
 $-C(=S)-NH-R^{18b}$,
 $-NH-C(=O)-O-R^{18a}$,
 $-NH-C(=O)-R^{18b}$,
 $-NH-C(=O)-NH-R^{18b}$,
 $-SO_2-O-R^{18a}$,
 $-SO_2-R^{18a}$,
 $-SO_2-N(R^{18b})_2$,
 $-SO_2-NHC(=O)OR^{18b}$,
 $-P(=S)(OR^{18a})_2$,
 $-P(=O)(OR^{18a})_2$,
 $-P(=S)(R^{18a})_2$,
 $-P(=O)(R^{18a})_2$, arba



R^{17} yra pasirinktas iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{15} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_{10} -alkilo)-;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;
 aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra 5-10-nario heterociklinio žiedo sistema, turinti 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-; C_1 - C_6 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;

m yra 0-2;

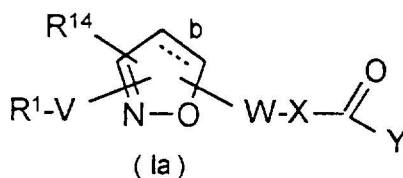
n yra 0-4;

q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų, jungiančių R^1 ir Y skaičius būtų 8-18 ribose.

[7] Tinkamiausi šio antrojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė Ia:



kurioje:

Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), O arba S; ir/arba

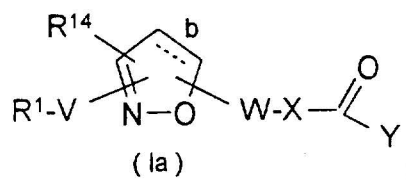
R^2 yra pasirinktas iš H, aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; ir/arba

W yra $-(CH_2)_nC(=O)N(R^{5a})-$; ir/arba

X yra $-(C(R^4)_2)_n-C(R^4)(R^8)-CH(R^4)-$, su sąlyga, kad kai n yra 0 arba 1, bent vienas iš R^{4a} arba R^8 yra kitoks nei H arba metilas; ir/arba

- R^5 yra pasirinktas iš H arba C_1 - C_{10} -alkilo, kuriame yra 0-6 pakaitai R^{4b} ; ir/arba
- R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, CO_2R^5 , $S(O)_mR^5$, OR^5 , cianogrupės, halogeno;
- C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$; metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje; arba
- 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^7 ; ir/arba
- R^7 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno; ir/arba
- R^8 yra pasirinktas iš:
- $-CONR^5NR^{5a}$, $-CO_2R^5$;
 - C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 - C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 - C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 - C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 - C_5 - C_6 -cikloalkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 - arilo su 0-2 pakaitais R^6 ;
 - 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ; ir/arba
- R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, arilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 .

[8] Kiti tinkami šio antrojo realizavimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė Ia:



kurioje:

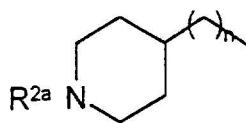
Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), ir O; ir/arba

W yra $-(CH_2)_n C(=O)N(R^{12})-$; ir/arba

X yra $-C(R^4)(R^8)-C(R^4)_2-$.

[9] Dar kiti tinkami šio antrojo įgyvendinimo varianto junginiai yra Ia formulės junginiai, kuriuose:

R^1 yra $R^2 NHC(=NR^2)-$, $R^2 NHC(=NR^2)NH-$, o V yra fenilenas arba piridilenas,



arba R^1 yra , o V yra vienguba jungtis (t.y. nėra V);

n yra 1 arba 2;

X $-CHR^8CH_2-$;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1-C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butylkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;

1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(t-butylkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_4 -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, $-NR^5R^{5a}$, $-CO_2R^5$, $-S(O)_mR^5$, $-OR^5$, cianogrupės, halogeno;

C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-Nme_2$; metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje; arba heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo, izoksazolinilo arba morfolinilo;

R^8 yra pasirinktas iš:

$-CONR^5NR^{5a}$, $-CO_2R^5$;
 C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 arilo su 0-2 pakaitais R^6 ;

heterociklinio žiedo sistema yra pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo arba morfolinilo;

ir šiuose heterocikliniuose žieduose yra 0-2 pakaitai R^6 ;

R^{12} yra pasirinktas iš H, C_1-C_6 -alkilo, C_1-C_4 -alkoksikarbonilo, C_1-C_6 -alkilkarbonilo, C_1-C_6 -alkilsulfonilo, aril(C_1-C_4 -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, piridilkarbonilo arba piridilmetilkarbonilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1-C_4 -alkilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ; ir

R^{13} yra H.

[10], [35] Ypatingai tinkami šio antrojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, jų enantiomerinės arba diastereomerinės formos, jų enantiomerinių arba diastereomerinių formų mišiniai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaistų formos, pasirinkti iš:

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-fenilpropano

rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}pentano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}heptano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-4-(feniltio)butano

rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-4-

(fenilsulfonamido)butano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-4-(*n*-

butilsulfonamido)butano rūgštis;

3(*S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-

(adamantilmetilaminokarbonil)propano rūgštis;

3(*S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(1-

azabiciklo[3.2.2]nonilkarbonil)propano rūgštis;

3(*S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-

(feniletilaminokarbonil)propano rūgštis;

- 3(R)-{5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(3-piridiletil)propano rūgštis;
- 3(R)-{5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(2-piridiletil)propano rūgštis;
- 3(R)-{5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(fenilpropil)propano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(4-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(butansulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(propansulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(etansulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(metiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(etiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(1-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(2-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(1-(2-metil)-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]-N²-(2-(2-metil)-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-metilbenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-metoksibenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-chlorbenziloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-brombenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-fluorbenziloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-fenoksibenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-(metiloksietil)-oksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-piridinilkarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-piridinilkarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-piridinilkarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-(2-piridinil)acetil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-(3-piridinil)acetil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-(4-piridinil)acetil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-piridil)metiloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-piridilmetiloksi-
karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-piridilmetiloksi-
karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-butiloksifenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-tienilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-jodfenilsulfonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-trifluormetilfenil-
sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-chlorfenilsulfonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-(2-metoksikarbonil)-
fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2,4,6-trimetilfenil-
sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-chlorfenilsulfonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-trifluormetil- fenilsulfonil)-
2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-trifluormetil- fenilsulfonil)-
2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-fluorfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-fluorfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-metoksifenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-cianofenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-chlorfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-propilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-feniletilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-izopropilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-fenilpropilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-piridilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(fenilaminosulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(benzilaminosulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(dimetilaminosulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(2-fluor-4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(3-formamidino-6-piridinil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-
2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(3-formamidino-6-piridinil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-
2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(fenilaminokarbonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(4-fluorfenilamino-
karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(1-naftilaminokarbonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(benzilaminokarbonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-brom-2-tienilsulfonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-metil-2-benzotienil-
sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)- 2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-cilkopropiletoksi-
karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{5-(4-formamidinofenil)izoksazolin-3-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-bromfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il} acetil]- N^2 -(2-metilfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(3-formamidino-6-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-
2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-
2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(2-fluor-4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenil-
sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-bromfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-bromfenilsulfonil)-2,3-
diaminopropano rūgštis;

kurių enantiomerinės ir diastereomerinės formos yra pasirinktos iš:

(*R,S*), (*R,S*);

(*R*), (*R,S*);

(*S*), (*R,S*);

(*R*), (*R*);

(*S*), (*R*);

(*R*), (*S*);

(*S*), (*S*).

Antrojo įgyvendinimo varianto provaistų formos apima šiuos esterius:

metilo;

etilo;

izopropilo;

metilkarboniloksimetilo;

etilkarboniloksimetilo;

t-butilkarboniloksimetilo;

cikloheksilkarboniloksimetilo;

1-(metilkarboniloksi)etilo;

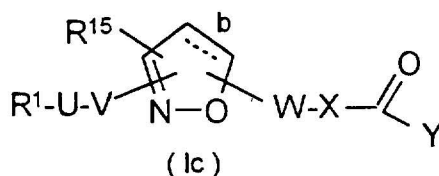
1-(etilkarboniloksi)etilo;

1-(*t*-butilkarboniloksi)etilo;

1-(cikloheksilkarboniloksi)etilo;

i-propiloksikarboniloksimetilo;
 cikloheksilkarboniloksimetilo;
t-butiloksikarboniloksimetilo;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etilo;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etilo;
 dimetilaminoetilo;
 dietilaminoetilo;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etilo.

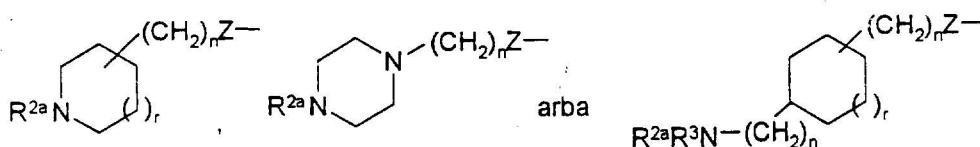
[11] Taip pat tinkami antrojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė Ic:



kurioje

b yra vienguba arba dviguba jungtis;

R^1 yra pasirinktas iš $R^{2a}(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=C)-$, $R^{2a}(R^3)N(CH_2)_qZ-$,
 $R^2(R^3)N(R^2N=C)(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,
 $R^2(R^5O)N(R^2N=C)-$ arba $R^2(R^3)N(R^5ON=C)-$;



Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), O arba S;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1-C_6 -alkilo; C_7-C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo,

CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; aril(C_7 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

R^{2a} yra R^2 arba $\text{R}^2(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^2\text{N}=\text{C})-$;

U yra vienguba jungtis (t.y. nėra U),

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

$-(\text{C}_1$ - C_7 -alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(\text{C}_2$ - C_7 -alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(\text{C}_2$ - C_7 -alkinilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(\text{fenilas})-\text{Q}-$, kurio fenilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(\text{piridilas})-\text{Q}-$, kurio piridilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ; arba

$-(\text{piridazinilas})-\text{Q}-$, kurio piridazinilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

Q yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra Q),

$-\text{O}-$, $-\text{S(O)}_m-$, $-\dot{\text{N}}(\text{R}^{12})-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{5a})\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5a}-$,

$-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})-$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{S(O)}_m-$ arba $-\text{S(O)}_m\text{CH}_2-$,

su sąlyga, kad kai b yra vienguba jungtis, o R^1 -U-V- yra pakaitas prie I formulės

centrinio 5-nario žiedo C5 atomo, Q nėra -O-, $-S(O)_m$ -, $-N(R^{12})$ -,

$-C(=O)N(R^{5a})$ -, $-CH_2O$ -, $-CH_2N(R^{12})$ - arba $-CH_2S(O)_m$ -;

W yra pasirinktas iš:

$-(C(R^4)_2)-C(=O)N(R^{5a})$ - arba

$-C(=O)N(R^{5a})-(C(R^4)_2)$;

X yra pasirinktas iš:

$-C(R^4)_2-CHR^{4a}$ -;

R^4 yra pasirinktas iš H. C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;

R^{4a} yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, $-N(R^5)R^{5a}$ -, $-N(R^{12})R^{13}$ -, $-N(R^{16})R^{17}$ -, C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 -, arilo su 0-3 pakaitais R^6 -, heteroarilo su 0-3 pakaitais R^6 arba C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo;

R^{4b} yra pasirinktas iš H. C_1 - C_6 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, hidroksilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkiltiogrųpės, C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, C_1 - C_6 -alkilsulfonilo, nitrogrupės, C_1 - C_6 -alkilkarbonilo, C_6 - C_{10} -arilo, $-N(R^{12})R^{13}$ -, halogeno, CF_3 , CN, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, karboksigrupės, piperidinilo, morfolinilo arba piridilo;

R^5 yra pasirinktas iš H. C_1 - C_{10} -alkilo su 0-6 pakaitais R^{4b} ;

R^{5a} yra pasirinktas iš H. hidroksilo, C_1 - C_8 -alkilo, C_3 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, beziloksigrupės, C_6 - C_{10} -arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo, adamantilmetilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;

kitu atveju, R^5 ir R^{5a} kartu gali sudaryti 3-azabiciklononilą, 1,2,3,4-tetrahidro-1-

chinolinilą, 1,2,3,4-tetrahidro-2-izochinolinilą, 1-piperidinilą, 1-morfolinilą,

1-pirolidinilą, tiamorfolinilą, tiazolidinilą arba 1-piperazinilą, ir kiekvienoje iš

šių grupių, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_6 -alkilas, C_6 - C_{10} -arilas, heterorarilas,

C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_1 - C_6 -alkilkarbonilas, C_3 - C_7 -cikloalkilkarbonilas, C_1 - C_6 -

alkokskarbonilas arba C_7 - C_{11} -arilalkoksikarbonilas;

- R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-grupių;
- R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno;
- R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ;
- R^{15} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $C(=O)N(R^5)R^{5a}$;
- R^{16} yra pasirinktas iš:
- $C(=O)-O-R^{18a}$,
 - $C(=O)-R^{18b}$,
 - $C(=O)N(R^{18b})_2$,
 - SO_2-R^{18a} ,
 - $SO_2-N(R^{18b})_2$;
- R^{17} yra pasirinktas iš: H arba C_1 - C_4 -alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo arba morfolinilo. ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo, izoksazolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-; arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;

n yra 0-4;

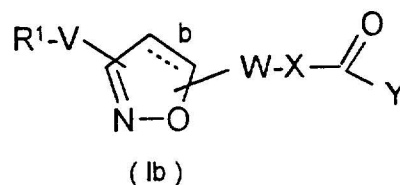
q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų, jungiančių R^1 ir Y skaičius būtų

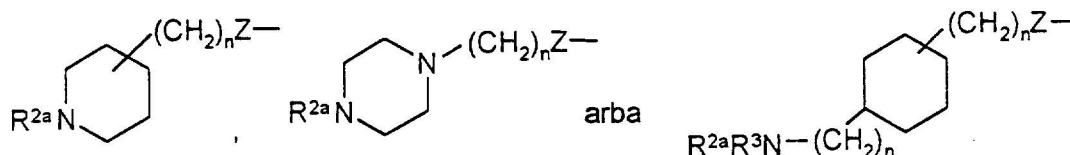
8-17 ribose.

[12] Kiti tinkami antrojo įgyvendinimo varianto Ic formulės junginiai yra junginiai, kurių formulė Ib:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2(R^3)N-$, $R^2NH(R^2N=)C-$, $R^2NH(R^2N=)CNH-$, $R^2R^3N(CH_2)_p$,
 $Z-$, $R^2NH(R^2N=)CNH(CH_2)_p$, $Z-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,
 $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$ arba $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



n yra 0-1;

p' yra 4--6;

p'' yra 2-4;

Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z) arba O ;

V yra vienguba jungtis (t.y. nėra V), $-(\text{fenilas})-$ arba $-(\text{piridilas})-$;

W yra pasirinktas iš:

$-(C(R^4)_2)-C(=O)N(R^{5a})-$ arba

$-C(=O)N(R^{5a})-CH_2-$;

X yra pasirinktas iš:

$-CH_2-CHN(R^{16})R^{17}-$, arba $-CH_2-CHNR^{5a}R^{5a}-$;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butilkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;

1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R¹⁶ yra pasirinktas iš:

-C(=O)-O-R^{18a};
 -C(=O)-R^{18b};
 -S(=O)₂-R^{18b};
 -SO₂-N(R^{18b})₂;

R¹⁷ yra pasirinktas iš H arba C₁-C₅-alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C₁-C₈-alkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₂-C₈-alkenilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₂-C₈-alkinilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₃-C₈-cikloalkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 arilo su 0-4 pakaitais R¹⁹;
 aril(C₁-C₆-alkilo)- su 0-4 pakaitais R¹⁹;

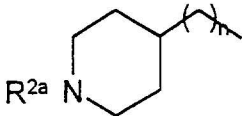
heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo,

izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo, izoksazolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo, izoksazolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

[13] Kiti tinkami Ib formulės junginiai yra tokie, kuriuose:

R^1 yra $R^2NH(R^2N=)C-$ arba $R^2NH(R^2N=)CNH-$, o V yra fenilenas arba piridilenas; arba

R^1 yra , o V yra vienguba jungtis (t.y. nėra V);

n yra 1 arba 2;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_4 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_4 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_4 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_7 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_4 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo arba morfolinilo. ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C₁-C₄-alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš iš
 piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, izoksazolinilo,
 benzofuranilo, indolilo, indolenilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo,
 piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo,
 pirolidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti
 0-4 pakaitai R¹⁹;

[14] Ypatingai tinkami Ib formulės junginiai yra junginiai, jų farmaciškai tinkamos
 druskos arba jų provaistų formos, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro:

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(fenilsulfonyl)-2,3-(*S*)-
 diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(4-metilfenilsulfonyl)-
 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(butansulfonyl)-2,3-(*S*)-
 diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(propansulfonyl)-2,3-
 (*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(etansulfonyl)-2,3-(*S*)-
 diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(metiloksikarbonil)- 2,3-
 (*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(etiloksikarbonil)- 2,3-
 (*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(1-propiloksikarbonil)-
 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(2-propiloksikarbonil)-
 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-
 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)- 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)- 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)- 2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)- 2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-butiloksikarbonil)- 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(1-(2-metil)propil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-(2-metil)propil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)- 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)- 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)- 2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-metilbenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-metoksi-benziloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-chlorbenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-brombenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-fluorbenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-fenoksibenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-(metiloksietil)-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-piridinilkarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-piridinilkarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-piridinilkarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-(2-piridinil)acetil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-(3-piridinil)acetil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-(4-piridinil)acetil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-piridilmetil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-piridilmetil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-piridilmetil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-butiloksifenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-tienilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R,S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-jodfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-trifluormetilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-chlorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-(2-metoksikarbonil)fenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-chlorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-trifluormetilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-trifluormetilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-fluorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-fluorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-metoksifenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-cianofenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-chlorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-propilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-feniletilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-izopropilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-fenilpropilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-piridilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(fenilaminosulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(benzilaminosulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(dimetilaminosulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(2-fluor-4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^2 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^2 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

- N^3 -[2-{3-(2-formamidino-6-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(2-formamidino-6-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(fenilaminokarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(4-fluorfenilamino-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(1-naftilamino-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(benzilaminokarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-brom-2-tienil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(3-metil-2-benzotienilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(2-ciklopropiletoksi-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(2-ciklopropiletoksi-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis ir
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il} acetil]- N^2 -(2-ciklopropiletoksi-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis.
- N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-guanidinoftenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-guanidinoftenil)izoksazilin-5(*R*)-il} acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{5-(4-formamidinoftenil)izoksazilin-3(*R,S*)-il} acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis.

[15] Taip pat ypatingai tinkami yra provaistai - ypatingai tinkamų Ib formulės junginių esteriai, kurie pasirenkami iš grupės, į kurią įeina:

metilo;

etilo;

izopropilo;

metilkarboniloksietilo;

etilkarboniloksietilo;

t-butilkarboniloksietilo;

cikloheksilkarboniloksietilo;

1-(metilkarboniloksi)etilo;

1-(etilkarboniloksi)etilo;

1-(*t*-butilkarboniloksi)etilo;

1-(cikloheksilkarboniloksi)etilo;

i-propiloksikarboniloksietilo;

cikloheksilkarboniloksietilo;

t-butiloksikarboniloksietilo;

1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etilo;

1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo;

1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etilo;

dimetilaminoetilo;

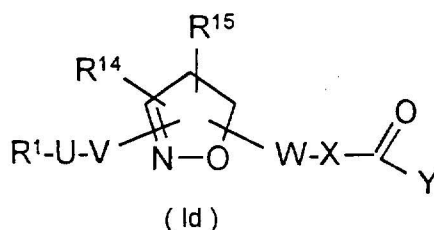
dietilaminoetilo;

(5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;

(5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;

(1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metilo;
1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etilo esteriai.

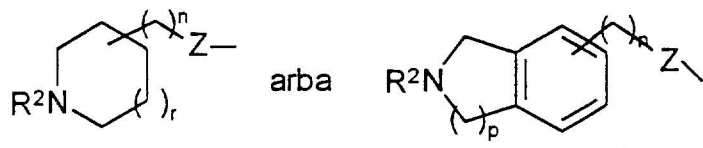
[16] Trečiame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami junginiai, kurių formulė
Id:



jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaistų formos, kuriuose:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$,
 $R^2(R^3)N(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-(CH_2)_qZ-$,
piperazinil- $(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,

$R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), O , S , $S(=O)$ arba $S(=O)_2$;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H , C_1-C_{10} -alkilo; C_3-C_6 -alkenilo; C_3-C_{11} -cikloalkilo; C_4-C_{11} -cikloalkilalkilo; C_6-C_{10} -arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1-C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_7-C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $N(CH_3)_2$, C_1-C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_2-C_7 -alkilkarbonilo; C_7-C_{11} -arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $N(CH_3)_2$, C_1-C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1-C_{10} -alkoksikarbonilo; C_4-C_{11} -cikloalkoksikarbonilo; C_7-C_{11} -bicikloalkoksikarbonilo; C_7-C_{11} -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti

iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, -
 $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -
 alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo,
 halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -
 halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_6 - alkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -
 alkoksi)karbonilo; C_6 - C_{10} -arilkarboniloksi(C_1 - C_4 - alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje
 gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -
 alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo,
 etilendioksidiilo; C_4 - C_{11} - cikloalkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo;
 heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno,
 C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo,
 metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_3)-alkilo, kurio heteroarilo
 grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės,
 C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo,
 etilendioksidiilo;

su sąlyga, kad tik vienas iš R^2 ir R^3 gali būti hidroksilas;

U yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra U),

C_1 - C_7 -alkileno,

C_2 - C_7 -alkenileno,

C_2 - C_7 -alkinileno,

arileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a} ; arba

piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a} ;

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra V);

C_1 - C_7 -alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R^6 arba R^7 ;

C_2 - C_7 -alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^6 arba R^7 ;

C_2 - C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^6 arba R^7 ;

fenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^6 arba R^7 ;

piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

piridazinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra X);

$-(CH_2)_n C(=O)N(R^{12})-$;

C_1 - C_7 -alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;

C_2 - C_7 -alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;

C_2 - C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;

Y yra pasirinktas iš: hidroksilo,

C_1 - C_{10} -alkoksi-,

C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-,

C_6 - C_{10} -ariloksi-,

C_7 - C_{11} -aralkiloksi-,

C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-,

C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-,

C_3 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,

C_3 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-,

C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,

C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-,

C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,

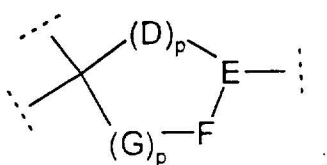
C_3 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-il)metiloksi-,

C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-,

$(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}\text{-alkoksi})$ -grupių;

R^{14} ir W yra prijungti prie to paties anglies atomo ir kartu paimti sudaro spiro-kondensuotą 5-7 narių žiedą, kurio formulė:



kurioje

D, E, F ir G yra nepriklausomai pasirinkti iš:

$C(R^{6a})_2$;

karbonilo;

heteroatomą turinčios liekanos, pasirinktos iš N, $N(R^{12})$, O, su sąlyga, kad ne daugiau nei du iš D, E, F ir G būtų N, $N(R^{12})$, O, S arba $C(=O)$;

kitu atveju, jungtis tarp D ir E, E ir F arba F ir G tokiam spiro-kondensuotame žiede gali būti dviguba jungtis anglis-azotas, arba dviguba jungtis anglis- anglis;

R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO, CO_2R^{5a} , $C(=O)R^{5a}$, $CONHR^{5a}$, $CON(R^{12})_2$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)N(R^{12})_2$, $OCH_2CO_2R^{5a}$, $CO_2CH_2CO_2R^{5a}$, $N(R^{12})_2$, NO_2 , $NR^{12}C(=O)R^{5a}$, $NR^{12}C(=O)OR^{5a}$, $NR^{12}C(=O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2R^{5a}$, $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2N(R^{12})_2$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikoalkilmetilo;

C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;

C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$; metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje;

R^{6a} yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, halogeno, CF_3 , NO_2 , arba $NR^{12}R^{13}$;

R^8 yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_5 - C_6 -cikloalkenilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -

alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas,

arilas, C_2 - C_6 -alkenilas, C_3 - C_{11} -cikloalkilas, C_4 - C_{11} - cikloalkilalkilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas,

C_2 - C_7 -alkilkarbonilas, C_7 - C_{11} - arilkarbonilas, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_4 - C_{11} -

cikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -bicikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilas,

heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C_1 - C_{10} -

alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės,

kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 arba NO_2 ;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -

cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10}

-alkilo su 0-8 pakaitais R^4 ;

R^{15} yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės su 0-6 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

CO_2R^5 ; arba

$C(=O)N(R^{12})R^{13}$;

n yra 0-4;

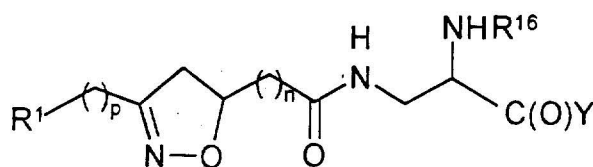
p yra 1-3;

q yra 1-7;

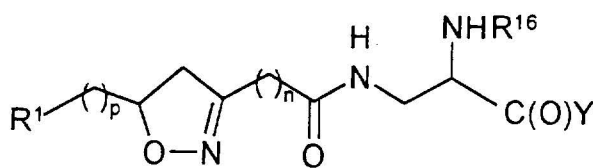
r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, p, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų skaičius tarp R^1 ir Y būtų 8-17 intervale.

[47] Taip pat tinkami antrojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulės yra Ie arba If:



(Ie)



(If)

šių junginių enantiomerinės arba diastereomerinės formos arba jų enantiomerinių arba diastereomerinių formų mišiniai, arba jų farmaciškai tinkamos druskos, kuriuose:

R^1 yra $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)$ arba $R^2(R^3)N-$;

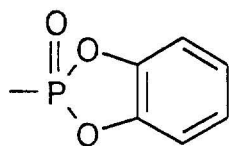
R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo; C_3 - C_6 -alkenilo; C_3 - C_{11} -cikloalkilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo; C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo,

CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkilkarbonilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksikarbonilo; $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ -cikloalkoksikarbonilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -bicikloalkoksikarbonilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilkarboniloksi($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi)karbonilo; $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -arilkarboniloksi($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ -cikloalkilkarboniloksi($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril($\text{C}_1\text{-C}_5$)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; su sąlyga, kad tik vienas iš R^2 ir R^3 gali būti hidroksilas; R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksikarbonilas, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilkarbonilas, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilsulfonilas, aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, aril($\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkenil)sulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilas, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenilas, $\text{C}_3\text{-C}_{11}$ -cikloalkilas, $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ -cikloalkilalkilas, $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -arilalkilas,

C₇-C₁₁-arilkarbonilas, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-bicikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C₁-C₄-alkilas, C₁-C₄-alkoksigrupė, halogenas, CF₃ arba NO₂;

R¹⁶ yra pasirinktas iš:

- C(=O)-O-R^{18a},
- C(=O)-R^{18b},
- C(=O)N(R^{18b})₂,
- C(=O)NHSO₂R^{18a},
- C(=O)NHC(=O)R^{18b},
- C(=O)NHC(=O)OR^{18a},
- C(=O)NHSO₂NHR^{18b},
- C(=S)-NH-R^{18b},
- NH-C(=O)-O-R^{18a},
- NH-C(=O)-R^{18b},
- NH-C(=O)-NH-R^{18b},
- SO₂-O-R^{18a},
- SO₂-R^{18a},
- SO₂-N(R^{18b})₂,
- SO₂-NHC(=O)OR^{18b},
- P(=S)(OR^{18a})₂,
- P(=O)(OR^{18a})₂,
- P(=S)(R^{18a})₂,
- P(=O)(R^{18a})₂, arba



R^{18a} yra pasirinktas iš:

C₁-C₈-alkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;

C_2-C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2-C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3-C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1-C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-3 heteroatomus,

nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1-C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra 5-10-nario heterociklinio žiedo sistema, turinti 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1-C_8 -alkilo, C_2-C_6 -alkenilo, C_2-C_6 -alkinilo, C_3-C_{11} -cikloalkilo, C_4-C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1-C_6 -alkilo)-; C_1-C_6 -alkoksigrupės arba C_1-C_4 -alkoksikarbonilo;

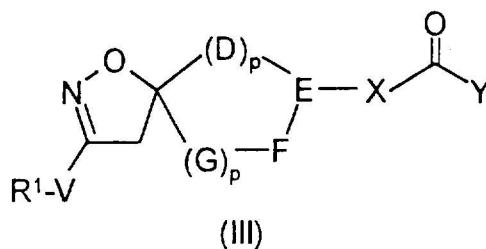
Y yra pasirinktas iš: hidroksilo, C_1-C_{10} -alkoksi-, C_3-C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6-C_{10} -ariloksi-, C_7-C_{11} -aralkiloksi-, C_3-C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3-C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2-C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5-C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5-C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5-C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7-C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8-C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8-C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5-C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5-C_{10} (5-alkil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-il)metiloksi-, $C_{10}-C_{14}$ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-, $(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}$ -alkoksi)-grupių;

m yra 0-2;

n yra 0-2;

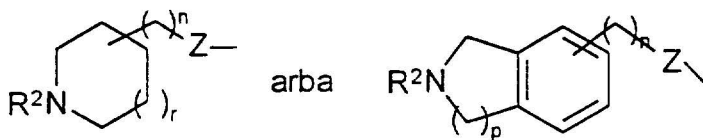
p yra 1-5.

[17] Tinkami šio trečiojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė III:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš R^2HN- , $H_2N(R^2N=)C-$, $H_2N(R^2N=)CNH-$,
 $R^2HN(CH_2)_qO-$, $H_2N(R^2N=)CNH(CH_2)_qO-$, piperazinil- $(CH_2)_qO-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,
 $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



R^2 ir R^3 yra pasirinkti iš: H, C_1-C_6 -alkilo; C_7-C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1-C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1-C_{10} -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1-C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; heteroaril(C_1-C_5 -alkilo), kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1-C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba C_1-C_{10} -alkoksikarbonilo;

R^4 yra pasirinktas iš H, C_1-C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1-C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1-C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra V),

C_1-C_7 -alkileno su 0-6 pakaitais R^6 arba R^7 ;

C_2-C_7 -alkenileno su 0-4 pakaitais R^6 arba R^7 ;

C₂-C₇-alkinileno su 0-4 pakaitais R⁶ arba R⁷;

fenileno su 0-3 pakaitais R⁶ arba R⁷;

piridileno su 0-3 pakaitais R⁶ arba R⁷;

piridazinileno su 0-3 pakaitais R⁶ arba R⁷;

X yra pasirinktas iš $-(CH_2)_n C(=O)N(R^{12})-$, C₁-C₇-alkileno su 0-1 pakaitu R⁴, C₂-C₇-alkenileno arba C₂-C₇-alkinileno;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo,

C₁-C₁₀-alkoksi-,

C₃-C₁₁-cikloalkiloksi-,

C₆-C₁₀-ariloksi-,

C₇-C₁₁-aralkiloksi-,

C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-,

C₃-C₁₀-alkokskarboniloksialkiloksi-,

C₂-C₁₀-alkoksikarbonilalkiloksi-,

C₅-C₁₀-cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀-cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀-cikloalkoksikarbonilalkiloksi-,

C₇-C₁₁-ariloksikarbonilalkiloksi-,

C₈-C₁₂-ariloksikarboniloksialkiloksi-,

C₈-C₁₂-arilkarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀-alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀ (5-alkil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-il)metiloksi- arba

C₁₀-C₁₄ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksigrupų;

Z yra pasirinktas iš O arba CH₂;

D, E, F ir G yra nepriklausomai pasirinkti iš:

CH₂;

karbonilo;

heteroatomą turinčios liekanos, pasirinktos iš N, NH, O, su sąlyga, kad ne daugiau nei du iš D, E, F ir G būtų N, NH, O arba S;

kitu atveju, jungtis tarp D ir E, E ir F arba F ir G tokiame spiro-kondensuotame žiede gali būti dviguba jungtis anglis-azotas, arba dviguba jungtis anglis- anglis;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$ cianogrupės arba halogeno;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo;

n yra 0-4;

p yra 1-3;

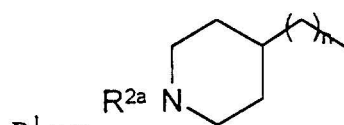
q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, p, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų tarp R^1 ir Y skaičius būtų 8-17 ribose.

[18] Kiti tinkami trečiojo įgyvendinimo varianto junginiai yra II formulės junginiai, kuriuose:

R^1 yra $R^2NHC(=NR^2)-$, o V yra fenilas arba piridilas, arba



R^1 yra , o V yra vienguba jungtis (t.y. nėra V);

n yra 1 arba 2;

X C_1 - C_4 -alkilenas su 0-1 pakaitu R^4 ;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butylkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 -alkilkarbonilo, C_1 - C_4 -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_4 -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo; ir R^{13} yra H.

[19] Ypatingai tinkami šio trečiojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro:

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-dionas;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-dionas;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-onas;

- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-(4-amidinoftenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-dionas;

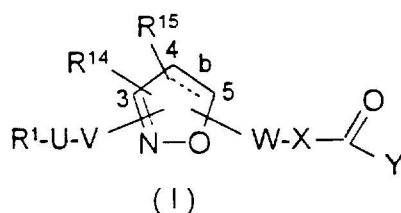
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-dionas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-onas;
- 5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-onas;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-onas;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-onas;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-[2-(benziloksikarbonilamino)-2-karboksietil]-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-enas.

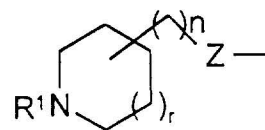
[20] Ketvirtame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami junginiai, kurių formulė I:



jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriuose:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2(R^3)N(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$,

$R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)(CH_2)_qZ-$, piperazinil- $(CH_2)_qZ-$ arba



Z yra pasirinktas iš O, S(=O), arba S(=O)₂;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, C₂-C₇-alkilkarbonilo, C₇-C₁₁-arilkarbonilo, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilo, C₇-C₁₁-biciklalkoksikarbonilo, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilo arba aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo, C₁-C₆-alkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₆-C₁₀-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo;

U esant reikalui gali būti ir yra pasirinktas iš: C₁-C₇-alkileno, C₂-C₇-alkenileno, C₂-C₇-alkinileno, arileno arba piridileno;

V yra pasirinktas iš:
viengubos jungties (t.y. nėra V);

- C_1 - C_7 -alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R^6 arba R^7 ;
 C_2 - C_7 -alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^6 arba R^7 ;
 C_2 - C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-5 pakaitai R^6 arba R^7 ;
 fenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^6 arba R^7 ;
 piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;
 piridazinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;
 W yra -(arilas)- Z^1 -, kuriame arilas turi 0-6 pakaitus R^6 arba R^7 ;
 Z^1 yra pasirinktas iš viengubos jungties (t.y. nėra Z^1), $-CH_2-$, O arba S;
 X yra pasirinktas iš:
 viengubos jungties (t.y. nėra X);
 C_1 - C_7 -alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;
 C_1 - C_7 -alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;
 C_1 - C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;
 Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, $(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}-alkoksi)$ -grupių;
 R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;
 R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO , CO_2R^{5a} , $C(=O)R^{5a}$, $CONHR^{5a}$, $CON(R^{12})_2$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)N(R^{12})_2$, $OCH_2CO_2R^{5a}$, $CO_2CH_2CO_2R^{5a}$, $N(R^{12})_2$, NO_2 , $NR^{12}C(=O)R^{5a}$, $NR^{12}C(=O)OR^{5a}$, $NR^{12}C(=O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2N(R^{12})_2$,

$\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{5a}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{5a}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-cikloalkilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_{11}\text{-cikoalkilmetilo}$;

$\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arilo}$, kuriame gali būti pakaitų, pasirinktų iš halogeno, alkoksigrupės, alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{Me}$ arba $-\text{NMe}_2$;

$\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-arilalkilo}$, kurio arilo grupėje gali būti pakaitų, pasirinktų iš halogeno, alkoksigrupės, alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{Me}$ arba $-\text{NMe}_2$;

R^8 yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

$\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilo}$ su 0-8 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenilo}$ su 0-6 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkinilo}$ su 0-6 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cikloalkilo}$ su 0-6 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_5\text{-C}_6\text{-cikloalkenilo}$ su 0-5 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksikarbonilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilkarbonilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilsulfonilas}$, aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil}$)sulfonilas, arilsulfonilas, arilas, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenilas}$, $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-cikloalkilas}$, $\text{C}_4\text{-C}_{11}\text{-cikloalkilalkilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-arilalkilas}$, $\text{C}_2\text{-C}_7\text{-alkilkarbonilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-arilkarbonilas}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkoksikarbonilas}$, $\text{C}_4\text{-C}_{11}\text{-cikloalkoksikarbonilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-bicikloalkoksikarbonilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-ariloksikarbonilas}$, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksi}$)karbonilas;

R^{14} yra pasirinktas iš H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkinilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksigrupės}$, arilo, heteroarilo arba $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksikarbonilo}$, CO_2R^5 arba $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^4 ;

R^{15} yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės su 0-6 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

CO_2R^5 ; arba

$C(=O)N(R^{12})R^{15}$.

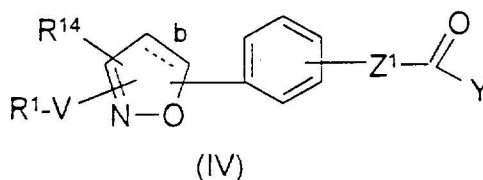
n yra 0-4;

q yra 2-7;

r yra 0-3;

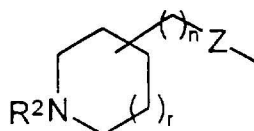
su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų skaičius tarp R^1 ir Y būtų 8-17 intervale.

[21] Tinkami šio ketvirtojo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formule IV:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2HN(CH_2)_qO-$, $R^2HM(R^2N=C)NH(CH_2)_qO-$.



piperazinil- $(CH_2)_qO-$ arba

Z yra O ;

R^2 yra pasirinktas iš H , aril(C_1-C_{10})alkoksikarbonilo, C_1-C_{10} -alkoksikarbonilo;

V viengubos jungties (t.y. nėra V);

C_1-C_7 -alkileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^6 arba R^7 ;

C_2-C_7 -alkenileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

C_2-C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

fenileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

piridazinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^6 arba R^7 ;

Z^1 yra pasirinktas iš viengubos jungties (t.y. nėra Z^1). O arba S ;

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra X);

C_1-C_7 -alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;

C_2-C_7 -alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;

C_2-C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;

Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1-C_{10} -alkoksi-, C_3-C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6-C_{10} -ariloksi-, C_7-C_{11} -aralkiloksi-, C_3-C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3-C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2-C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-,

C_5-C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,

C_5-C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,

C_5-C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7-C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,

C_8-C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8-C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,

C_5-C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5-C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi- arba $C_{10}-C_{14}$ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-grupių;

R^4 yra pasirinktas iš H , C_1-C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1-C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1-C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{15}$;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno;

R^8 yra pasirinktas iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo, C_5 - C_6 -cikloalkenilo, arilo, 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo;

R^{14} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$;

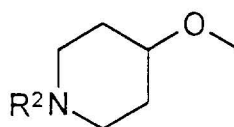
R^5 yra pasirinktas iš H arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-6 pakaitais R^4 ;

n yra 0-4;

q yra 2-7;

su sąlyga, kad n ir q yra pasirinkti taip, kad atomų skaičius tarp R^1 ir Y yra 8-17 ribose.

[22] Kiti tinkami šio ketvirtojo įgyvendinimo varianto junginiai yra IV formulės junginiai, kuriuose:



R^1 yra $R^2NH(CH_2)_qO-$ arba

V yra C_1 - C_2 -alkilenas;

Z^1 yra vienguba jungtis (t.y. nėra Z^1) arba O;

X yra C_1 - C_2 -alkilenas su 0-1 pakaitu R^4 ;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;
 t-butylkarboniloksimetoksigrupės;
 cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butylkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

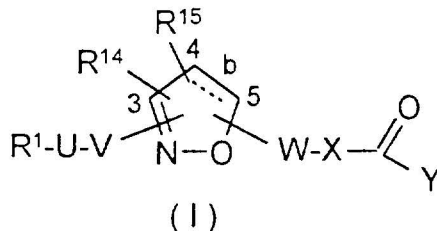
R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 -alkilkarbonilo, C_1 - C_4 -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_4 -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo;
 R^{13} yra H.

[23] Ypatingai tinkami šio ketvirtąjo įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro:

5(*R,S*)-4-[3-(piperidin-4-il)oksimetilizoksazolin-5-il]hidrocinamono rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(2-aminoetoksimetil)izoksazolin-5-il]hidrocinamono rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(3-aminopropiloksimetil)izoksazolin-5-il]hidrocinamono rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(piperidin-4-il)oksimetilizoksazolin-5-il]fenoksiacto rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(2-aminoetoksimetil)izoksazolin-5-il]fenoksiacto rūgštis;

5(*R,S*)-4-[3-(3-aminopropiloksimetil)izoksazolin-5-il]fenoksiacto rūgštis;

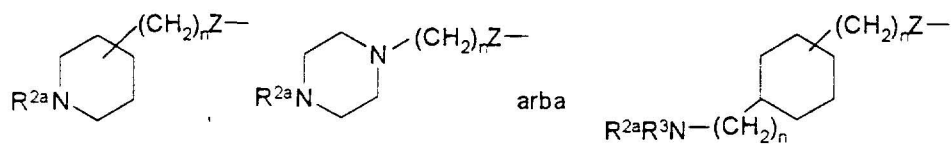
[24] Penktame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami junginiai, kurių formulė I:



jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriuose:

b yra vienguba arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R^1 yra pasirinktas iš $R^{2a}(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^{2a}(R^3)N(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)NC(O)-$, $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$ arba $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$,



Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), O, S, S(=O) arba S(=O)₂;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo; C₃-C₆-alkenilo; C₃-C₁₁-cikloalkilo; C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo; C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₇-C₁₁-arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₂-C₇-alkilkarbonilo; C₇-C₁₁-arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo; C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilo; C₇-C₁₁-bicikloalkoksi-karbonilo; C₇-C₁₁-ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C₁-C₁₀-

alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, - N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₁-C₆- alkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo; C₆-C₁₀-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, - N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₄-C₁₁- cikloalkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C₁-C₅)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

su sąlyga, kad tik vienas iš R² ir R³ gali būti hidroksilas;

R^{2a} yra R² arba R²(R³)N(R²N=C);

U yra pasirinktas iš
viengubos jungties (t.y. nėra U),
-(C₁-C₇-alkilo)-,
-(C₂-C₇-alkenilo)-,
-(C₂-C₇-alkinilo)-,
-(arilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a}; arba
-(piridilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a};

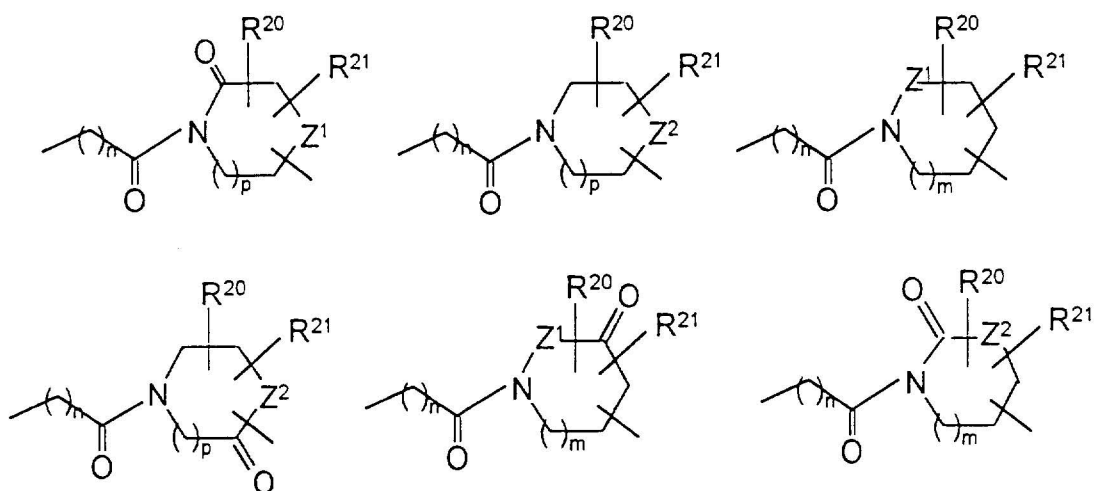
V yra pasirinktas iš:
viengubos jungties (t.y. nėra V):
-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;
-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;
-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(fenilo)-, kurio fenilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

-(piridilo)-, kurio piridilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ; arba

-(piridazinilo)-, kurio piridazinilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

W yra pasirinktas iš:



X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties (t.y. nėra X),

$-(C(R^4)_2)_n-C(R^4)(R^8)-C(R^4)(R^{4a})-$, su sąlyga, kad kai n yra 0, tada bent vienas iš R^{4a} arba R^8 yra kitoks nei H arba metilas;

Y yra pasirinktas iš hidroksilo,

C_1-C_{10} -alkoksi-,

C_3-C_{11} -cikloalkiloksi-,

C_6-C_{10} -ariloksi-,

C_7-C_{11} -aralkiloksi-,

C_3-C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3-C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-,

C_2-C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-,

C_5-C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,

C_5-C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-,
 C_7-C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,
 C_8-C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-,
 C_8-C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-,
 $C_{10}-C_{14}$ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-;
 $(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}\text{-alkoksi})$ -grupių;

Z^1 yra -C-, -O- arba $-NR^{22}$ -;

Z^2 yra -O- arba $-NR^{22}$ -;

R^4 yra pasirinktas iš H, C_1-C_{10} -alkilo, C_1-C_{10} -alkilkarbonilo, arilo, arilalkileno, cikloalkilo arba cikloalkilalkileno;

kitu atveju, dvi R^4 grupės, esančios prie gretimų anglies atomų, gali būti sujungtos, sudarydamos jungtį (t.y. dvigubą arba trigubą jungtį tarp anglies atomų);

R^{4a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1-C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, $-N(R^5)R^{5a}$, $-N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{16})R^{17}$, C_1-C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 , arilo su 0-3 pakaitais R^6 arba C_1-C_{10} -alkilkarbonilo;

R^{4b} yra pasirinktas iš H, C_1-C_6 -alkilo, C_2-C_6 -alkenilo, C_2-C_6 -alkinilo, hidroksilo, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkiltiogrųpės, C_1-C_6 -alkilsulfinilo, C_1-C_6 -alkilsulfonilo, nitrogrupės, C_1-C_6 -alkilkarbonilo, C_6-C_{10} -arilo, $-N(R^{12})R^{13}$, halogeno, CF_3 , CN, C_1-C_6 -alkoksikarbonilo, karboksigrųpės, piperidinilo arba piridilo;

R^5 yra pasirinktas iš H, C_1-C_8 -alkilo, C_3-C_6 -alkenilo, C_3-C_{11} -cikloalkilo, C_4-C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6-C_{10} -arilo, C_7-C_{11} -arilalkilo arba C_1-C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;

R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1-C_8 -alkilo, C_3-C_6 -alkenilo, C_3-C_{11} -cikloalkilo, C_4-C_{11} -cikloalkilmetilo, C_1-C_6 -alkoksigrųpės, beziloksigrųpės, C_6-C_{10} -arilo, heteroarilo, C_7-C_{11} -arilalkilo arba C_1-C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;

- kitu atveju, R^5 ir R^{5a} , kai abu šie pakaitai yra prie to paties azoto atomo (kaip -
 NR^5R^{5a}), kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti 3-
 azabiciklononilą, 1,2,3,4-tetrahidro-1-chinolinilą, 1,2,3,4-tetrahidro-2-
 izochinolinilą, 1-piperidinilą, 1-morfolinilą, 1-pirolidinilą, tiamorfolinilą,
 tiazolidinilą arba 1-piperazinilą, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali
 būti C_1 - C_6 -alkilas, C_6 - C_{10} -arilas, heterorarilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_1 - C_6 -
 alkilkarbonilas, C_3 - C_7 -cikloalkilkarbonilas, C_1 - C_6 -alkokskarbonilas, C_7 - C_{11} -
 arilakloksikarbonilas, C_1 - C_6 -alkilsulfonilas arba C_6 - C_{10} -arilsulfonilas;
- R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -
 cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2
 pakaitais R^{4b} ;
- R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės,
 nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 ,
 CHO , CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} ,
 $OC(=O)NR^5R^{5a}$, $OCH_2CO_2R^5$, $CO_2CH_2CO_2R^5$, NO_2 , $NR^{5a}C(=O)R^{5a}$,
 $NR^{5a}C(=O)OR^{5b}$, $NR^{5a}C(=O)NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2R^5$,
 $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2NR^5R^{5a}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -
 cikloalkilmetilo;
 C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -
 alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
 C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš
 halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
 metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje; arba
 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis
 heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame
 yra 0-2 pakaitai R^7 ;
- R^{6a} yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, halogeno, CF_3 , NO_2 , arba
 $NR^{12}R^{13}$;
- R^7 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės,
 nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 ,

CHO, CO₂R⁵, C(=O)R^{5a}, CONR⁵R^{5a}, OC(=O)R^{5a}, OC(=O)OR^{5a}, OR^{5a},
 OC(=O)NR⁵R^{5a}, OCH₂CO₂R⁵, CO₂CH₂CO₂R⁵, NO₂, NR^{5a}C(=O)R^{5a},
 NR^{5a}C(=O)OR^{5b}, NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂R⁵,
 S(O)_mR^{5a}, SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-
 cikoalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo arba C₇-C₁₁-arilalkilo;

R⁸ yra pasirinktas iš:

R⁶;

C₂-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkinilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₃-C₈-cikloalkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₅-C₆-cikloalkenilo su 0-3 pakaitais R⁶;

arilo su 0-3 pakaitais R⁶;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis

heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame

yra 0-2 pakaitai R⁶;

R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai H, C₁-C₁₀-alkilas, C₁-C₁₀-alkoksikarbonilas, C₁-C₁₀-

alkilkarbonilas, C₁-C₁₀-alkilsulfonilas, aril(C₁-C₁₀-alkil)sulfonilas, arilsulfonilas,

arilas, C₂-C₆-alkenilas, C₃-C₁₁-cikloalkilas, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilas, C₇-C₁₁-arilalkilas,

C₇-C₁₁-arilkarbonilas, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-bicikloalkoksikarbonilas,

C₇-C₁₁-ariloksikarbonilas arba aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje

gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C₁-C₄-alkilas, C₁-C₄-

alkoksigrupė, halogenas, CF₃ ir NO₂;

R¹⁴ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₁₀-alkenilo, C₂-C₁₀-alkinilo, C₁-C₁₀-

alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo, CO₂R⁵ arba -

C(=O)N(R⁵)R^{5a};

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

H,

R⁶;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C_2-C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_1-C_{10} -alkoksigrupės su 0-3 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-3 pakaitais R^6 ; arba

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

C_1-C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-2 pakaitais R^6 ;

$-CO_2R^5$; arba

$-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

su sąlyga, kad kai b yra dviguba jungtis, yra tik vienas iš R^{14} arba R^{15} ;

R^{16} yra pasirinktas iš:

$-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-C(=O)-R^{18b}$,

$-C(=O)N(R^{18b})_2$,

$-C(=O)NHSO_2R^{18a}$,

$-C(=O)NHC(=O)R^{18b}$,

$-C(=O)NHC(=O)OR^{18a}$,

$-C(=O)NHSO_2NHR^{18b}$,

$-C(=S)-NH-R^{18b}$,

$-NH-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-NH-C(=O)-R^{18b}$,

$-NH-C(=O)-NH-R^{18b}$,

$-SO_2-O-R^{18a}$,

$-SO_2-R^{18a}$,

$-SO_2-N(R^{18b})_2$,

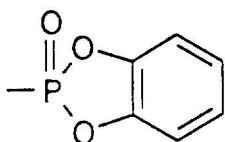
$-SO_2-NHC(=O)OR^{18b}$,

$-P(=S)(OR^{18a})_2$,

$-P(=O)(OR^{18a})_2$,

$-P(=S)(R^{18a})_2$,

$-P(=O)(R^{18a})_2$, arba



R^{17} yra pasirinktas iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{15} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_{10} -alkilo)-;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-3 heteroatomus,

nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4

pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra 5-10-nario heterociklinio žiedo sistema, turinti 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-; C_1 - C_6 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;

R^{20} ir R^{21} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $NR^5C(=O)R^{5a}$, $NR^{12}R^{13}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo arba C_7 - C_{11} -arilalkilo;

R^{22} yra pasirinktas iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{15} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_{10} -alkilo)-, $C(=O)R^{5a}$, CO_2R^5 , $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$ arba jungties su X;

m yra 0-2;

n yra 0-2;

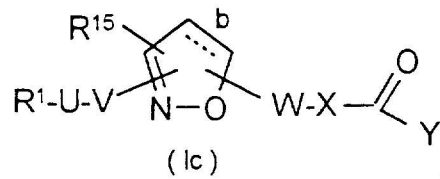
p yra 1-2;

q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų, jungiančių R^1 ir Y skaičius būtų 8-18 ribose.

[25] Tinkami šio įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė Ic:



kurioje:

Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z), O arba S;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_6 -alkilo; C_7 - C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$.

C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_3)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

U yra vienguba jungtis (t.y. nėra U),

X yra $-CHR^{4a}-$;

R^5 yra pasirinktas iš H arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-6 pakaitais R^{4b} ;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo,

arilsulfonilo arba arilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 arba NO_2 ;

R^{15} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

R^{16} yra pasirinktas iš:

$-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-C(=O)-R^{18b}$,

$-SO_2-R^{18a}$;

R^{17} yra pasirinktas iš: H arba C_1 - C_4 -alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-2 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo, arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš iš

piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, izoksazolilo,

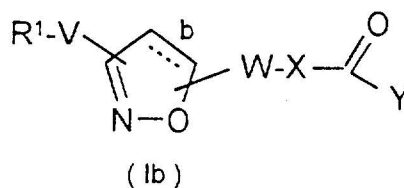
izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, chinolinilo, izochinolinilo,

benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo,

indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose

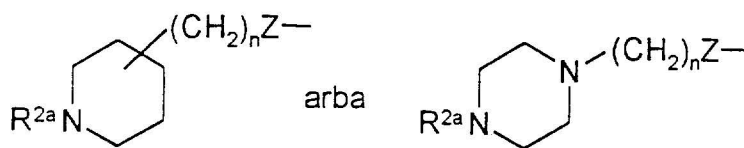
heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;

[26] Kiti tinkami šio įgyvendinimo varianto junginiai yra junginiai, kurių formulė Ib:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2(R^3)N-$, $R^2NH(R^2N=C)-$, $R^2R^3N(CH_2)_p-Z-$,
 $R^2NH(R^2N=C)NH(CH_2)_p-Z-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,
 $R^2(R^5O)N(R^2N=C)-$ arba $R^2(R^3)N(R^5ON=C)-$;



n yra 0-1;

p^+ yra 2-4;

p^{++} yra 4-6;

Z yra pasirinktas iš jungties (t.y. nėra Z) arba O ;

R^3 yra H arba C_1-C_5 -alkilas;

V yra vienguba jungtis (t.y. nėra V) arba -(fenilas)-;

X yra pasirinktas iš:

$-CH_2-$,

$-CHN(R^{16})R^{17}-$, arba

$-CHNR^5R^{5a}-$;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1-C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butylkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;

1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C₁-C₄-alkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₂-C₄-alkenilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₂-C₄-alkinilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₃-C₄-cikloalkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 arilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 aril(C₁-C₄-alkilo)- su 0-2 pakaitais R¹⁹;

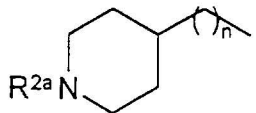
heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R¹⁹;

C₁-C₆-alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, indolilo, karbazolilo,

pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;

[27] Kiti tinkami šio penktojo įgyvendinimo varianto junginiai yra Ib formulės junginiai, kuriuose:

R^1 yra $R^2NH(R^2N=)C-$ arba $R^2NH(R^2N=)CNH-$, o V yra fenilas arba piridilas; arba

R^1 yra , o V yra vienguba jungtis (t.y. nėra V);

n yra 1-2;

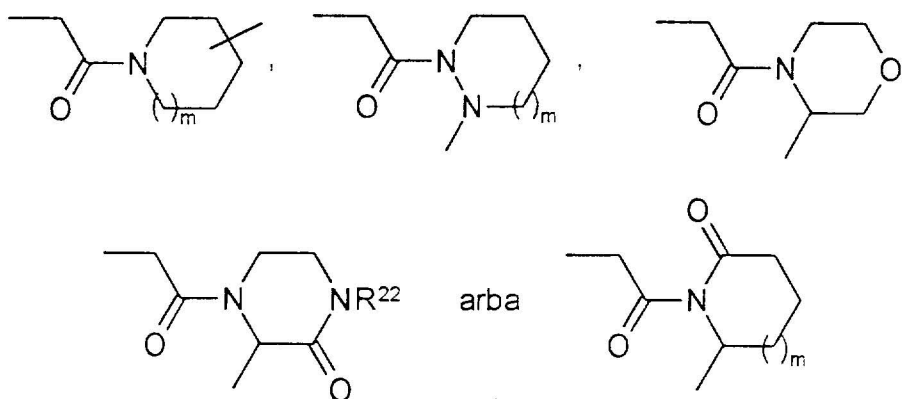
X yra pasirinktas iš:

$-CH_2-$,

$-CHN(R^{16})R^{17}-$, arba

$-CHNR^{5a}R^{5a}-$;

W yra pasirinktas iš:



m yra 1-3;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butilkarboniloksimetoksigrupės;
 cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R¹⁹ yra H, halogenas, C₁-C₄-alkilas, C₃-C₇-cikloalkilas, ciklopropilmetilas, arilas arba benzilas;

R²⁰ ir R²¹ yra H;

R²² yra H, C₁-C₄-alkilas arba benzilas.

[28] Ypatingai tinkami šio penktojo įgyvendinimo varianto junginiai yra Ib formulės junginiai arba jų farmaciškai tinkamos druskos, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro:

2-(*R,S*)-2-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-piperidinas;

2-(*R,S*)-2-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-azepinas;

2-(*R,S*)-2-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-pirolidinas;

- 3-(*R,S*)-karboksimetil-4-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-piperazin-2-onas;
- 6-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-piperidin-2-onas;
- 5-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-pirolidin-2-onas;
- 7-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-azetidin-2-onas;
- 2-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-pirazolidinas;
- 3-(*R,S*)-karboksimetil-4-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil)-morfolinas.

Šiame išradime buvo atrasta, kad aukščiau duotos I formulės junginiai yra ląstelės-matricos ir ląstelės-ląstelės adhezijos procesų inhibitoriai. Šis išradimas apima naujus I formulės junginius ir tokių junginių panaudojimą ligų, atsirandančių dėl nenormalios ląstelių adhezijos prie ekstraląstelinės matricos, profilaktikai ir gydymui, kuris apima I formulės junginio terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą pacientui, kuriam reikia tokio gydymo.

Šiame išradime taip pat buvo atrasta, kad aukščiau duotos I formulės junginiai yra naudingi kaip glikoproteino IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) inhibitoriai. Šio išradimo junginiai inhibuoja trombocitų aktyvaciją ir agregaciją, sukeltą visokių žinomų endogeninių trombocitų agonistų.

Šiame išradime taip pat pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina I formulės junginys ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

Šio išradimo I formulės junginiai yra tinkami tromboembolinių sutrikimų gydymui (įskaitant profilaktiką). Čia naudojamas terminas "tromboemboliniai sutrikimai" apima būkles, kurios yra susiję su trombocitų aktyvacija ir agregacija, tokias kaip arteriniai arba veniniai kardiovaskuliniai arba cerebrovaskuliniai tromboemboliniai sutrikimai, įskaitant, pavyzdžiui, trombozę, nepastovią anginą, pirmąjį arba recidyvinį miokardo

infarktą, išeminę staigią mirtį, trumpalaikį išeminį priepuolį, paralyžių, aterosklerozę, veninę trombozę, giluminių venų trombozę, tromboflebitą, arterinę emboliją, miokardo infarktą, smegenų emboliją, inkstų emboliją, plaučių emboliją, arba tokius sutrikimus, susijusius su diabetu. Jų gydymui vartojamas aukščiau duotos I formules junginio efektyvus kiekis.

Šio išradimo I formulės junginiai gali būti naudingi kitų ligų, kurios apima ląstelių adhezijos procesus, įskaitant (bet neapsiribojant) uždegiminius procesus, kaulų degradaciją, reumatinį artritą, astmą, alergijas, suaugusių respiratorinio sutrikimo sindromą, "transplantantas prieš šeimininką" ligą, transplantuoto organo atmetimą, septinį šoką, psoriazę, egzemą, kontaktinį dermatitą, osteoporozę, osteoartritą, aterosklerozę, auglius, metastazes, diabetinę retinopatiją, uždegiminę žarnų ligą ir kitokias autoimunines ligas, gydymui ir profilaktikai. Šio išradimo I formulės junginiai taip pat gali būti naudingi žaizdų gydymui.

Šio išradimo junginiai yra tinkami fibrinogeno prisijungimo prie kraujo trombocitų inhibavimui, kraujo trombocitų agregacijos inhibavimui, trombų arba embolų susidarymo gydymui arba trombų arba embolų susidarymo profilaktikai žinduolių organizme. Šio išradimo junginiai gali būti panaudoti kaip vaistas fibrinogeno veikimo jo receptoriaus vietoje žinduolių organizme blokavimui.

Šio išradimo junginiai gali būti skiriami pacientams, kuriems reikalinga apsauga nuo trombozės, inhibuojant fibrinogeno prisijungimą prie trombocitų membraninio glikoproteinų komplekso IIb/IIIa receptoriaus. Jie yra naudingi periferinių arterijų (arterinių implantantų, karotidinės endarterekomijos) chirurgijoje ir kardiovaskuliarinėje chirurgijoje, kurioje atliekamos manipuliacijos su arterijomis ir organais, ir kurioje trombocitų sąveika su dirbtiniais paviršiais sukelia trombocitų agregaciją ir išsekimą, ir kur sukibę trombocitai gali sudaryti trombą arba trombinį embolį.

Kardiovaskuliarinėje chirurgijoje deguonies įvedimui į kraują paprastai naudojama ekstrakorporinė cirkuliacija. Trombocitai prilimpa prie ekstrakorporinio kontūro paviršių. Ši adhezija priklauso nuo sąveikos tarp GPIIb/IIIa ant trombocitų membranų ir fibrinogeno, adsorbuoto ant ekstrakorporinio kontūro paviršiaus. Atsiskyre nuo dirbtinių

paviršių trombocitai turi susilpnintą homeostatinę funkciją. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami norint apsisaugoti nuo tokios *ex vivo* adhezijos.

Šio išradimo junginiai gali būti panaudoti ir kitokiems *ex vivo* pritaikymams, norint išvengti ląstelių adhezijos biologiniuose mėginiuose.

Kitos šių junginių pritaikymo galimybės apima trombocitų trombozes, tromboembolijos ir reokliuzijos profilaktiką trombolitinės terapijos metu ir po jos, trombocitų trombozės, tromboembolijos ir reokliuzijos profilaktiką po koronarinės ir kitų arterijų angioplastikos ir po koronarinės arterijos šuntavimo procedūrų. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti panaudoti miokardo infarkto profilaktikai. Šio išradimo junginiai yra tinkami kaip trombolitikai tromboembolinių sutrikimų gydymui.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti vartojami kombinacijoje su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų, pasirinktų iš: antikoagulantų arba koaguliacijos inhibitorių, tokių kaip heparinas arba varfarinas; prieštrombocitinių agentų arba trombocitų inhibitorių, tokių kaip aspirinas, piroksikamas arba tiklopidinas; trombino inhibitorių, tokių kaip borpeptidai, hirudinas arba argatrobanas; arba trombolitinių arba fibrinolitinių agentų, tokių kaip plazminogeno aktyvatoriai, anisteplazė, urokinazė arba streptokinazė.

Šio išradimo I formulės junginiai gali būti vartojami kartu su vienu arba daugiau aukščiau minėtų pridėtinių terapinių agentų, tokiu būdu sumažinant kiekvieno vaisto dozes, kurių reikia norimam terapiniam efektui pasiekti. Taigi, kombinuotas gydymas, panaudojant šio išradimo junginius, duoda galimybę panaudoti mažesnes kiekvieno komponento dozes, o tuo pačiu sumažinti kiekvieno komponento žalingus, toksinius poveikius. Mažesnės dozės sumažina šių junginių pašalinių efektų potencialą, ir taip susidaro padidintos saugumo ribos, lyginant su kiekvieno atskiro komponento, jeigu jis naudojamas kaip vienintelis agentas, saugumo ribomis. Tokia kombinuota terapija gali būti panaudota sinergetiniam arba papildomam terapiniam efektui pasiekti tromboembolinių sutrikimų gydyme.

Terminas "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia tokį I formulės junginio kiekį, kuris, vartojant jį vieną arba kombinacijoje su papildomu terapiniu agentu, ląstelėje arba žinduolio organizme yra veiksmingas, pagerinant tromboembolinės ligos būklę arba apsaugant nuo jos, arba neleidžiant ligai progresuoti.

Terminas “vartojamas kombinacijoje” arba “kombinuota terapija” reiškia, kad I formulės junginys ir vienas arba daugiau papildomų terapinių agentų yra skiriami kartu gydomam žinduoliui. Vartojant kombinacijoje, kiekvienas komponentas gali būti vartojamas tuo pačiu metu arba nuosekliai bet kokia tvarka skirtingu laiku. Taigi, norint pasiekti pageidaujamą terapinį efektą, kiekvienas komponentas gali būti vartojamas atskirai, bet laiko tarpas tarp šių komponentų vartojimo turi būti pakankamai trumpas.

Čia naudojamas terminas “antikoagulantai” (arba koaguliacijos inhibitoriai) reiškia agentus, kurie inhibuoja kraujo koaguliaciją. Tokiais agentais yra varfarinas (parduodamas kaip CoumadinTM) ir heparinas.

Čia naudojamas terminas “prieštrombocitiniai agentai” (arba trombocitų inhibitoriai) reiškia agentus, kurie inhibuoja trombocitų funkciją, pavyzdžiui, inhibuodami trombocitų agregaciją, adheziją arba granulinę sekreciją. Tokiais agentais yra įvairūs žinomi nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NSPUV), tokie kaip aspirinas, ibuprofenas, naproksenas, sulindakas, indometacinas, mefenamatas, droksikamas, diklofenakas, sulfpirazonas ir piroksikamas, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas ir jų provaistus. Iš NSPUV paminėtini aspirinas (acetylsalicilo rūgštis arba ASR) ir piroksikamas. Piroksikamą galima nusipirkti iš Pfizer Inc. (New York, NY) kaip FeldaneTM. Kitais tinkamais antitrombocitininiais agentais yra tiklopidinas, įskaitant jo farmaciškai tinkamas druskas ir provaistus. Pirmenybė yra teikiama tiklopidinui, kadangi yra žinoma, kad jis turi nedidelį poveikį virškinimo traktui. Dar kiti tinkami trombocitų inhibitoriai yra tromboksan-A₂-receptoriaus antagonistai ir tromboksan-A₂-sintetazės inhibitoriai, o taip pat ir jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaistai.

Čia naudojamas terminas “trombino inhibitoriai (arba prieštrombininiai agentai)” reiškia trombino serinproteazės inhibitorius ir kitus trombino sintezės inhibitorius, tokius kaip faktorius XA. Inhibuojant trombiną, nutraukiami įvairūs procesai, kuriuose tarpininkauja trombinas, tokie kaip trombocitų aktyvacija, kurioje tarpininkauja trombinas (t.y. pavyzdžiui, trombocitų agregacija ir/arba plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 ir/arba serotoninino granulinę sekreciją), ir/arba fibrino susidarymas. Tokiais inhibitoriais yra borarginino dariniai ir borpeptidai, hirudinas ir argatrobanas, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas ir jų provaistus. Borarginino dariniai ir borpeptidai apima boro rūgšties

N-acetilo ir peptidų darinius, tokius kaip lizino, ornitino, arginino, homoarginino C-galiniai α -aminoboro rūgšties dariniai ir atitinkami jų izotiuronio analogai. Čia naudojamas terminas "hirudinas" apima tinkamus hirudino darinius arba analogus, vadinamus hirulogais, tokius kaip disulfatohirudinas. Boropeptidiniai trombino inhibitoriai apima junginius, aprašytus Kettner ir kt., US patente Nr. 5187157 ir EP paraiškoje publ. Nr. 293881 A2. Kitais tinkamais borarginino dariniais ir boropeptidiniais trombino inhibitoriais yra dariniai, aprašyti PCT paraiškoje publ. Nr. 92/07869 ir EP paraiškoje publ. Nr. 471651 A2.

Čia naudojamas terminas "trombolitiniai (arba fibrinolitiniai) agentai (arba trombolitikai, arba fibrinolitikai)" reiškia agentus, kurie tirpina kraujo krešulius (trombus). Tokiais agentais yra audinių plazminogeno aktyvatorius, anistreplazė, urokinazė ir streptokinazė, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas arba jų provaistus. Audinių plazminogeno aktyvatorių (tPA) galima nusipirkti iš Genentech Inc., South San Francisco, California. Čia naudojamas terminas "anistreplazė" reiškia anizoilintą plazminogeno streptokinazės aktyvatoriaus kompleksą, aprašytą, pavyzdžiui, EP paraiškoje Nr. 028489. Prekyboje anistreplazė yra žinoma kaip EminaseTM. Čia naudojamas terminas "urokinazė" reiškia tiek dvigubos, tiek viengubos grandinės urokinazę; pastaroji dar vadinama prourokinaze.

Šio išradimo I formulės junginių vartojimas kombinacijoje su tokiais papildomais terapiniais agentais gali duoti didesnę naudą, lyginant su šių agentų ir šių junginių vartojimu atskirai, kadangi tai leidžia panaudoti kiekvieno iš jų mažesnes dozes. Mažesnės dozės sumažina pašalinių efektų atsiradimo galimybę ir tuo būdu išplečia saugumo ribas.

Yra žinoma, kad metastazinio auglio ląstelėse vyksta padidinta GPIIb/IIIa ekspresija. Šio išradimo junginiai arba kombinuoti produktai taip pat gali būti naudingi vėžio metastazių gydymui ir profilaktikai.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami kaip standartiniai arba etaloniniai junginiai, pavyzdžiui, kaip kokybės standartas arba kontrolė testuose arba bandymuose, kuriuose vyksta fibrinogeno susijungimas su trombocitų GPIIb/IIIa. Tokie junginiai gali būti pateikiami kaip prekybinis rinkinys, pavyzdžiui, skirtas farmaciniams tyrimams.

kuriuose dalyvauja GPIIb/IIIa. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti panaudoti diagnostiniuose bandymuose, kuriuose dalyvauja trombocitų GPIIb/IIIa.

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Jeigu nenurodyta kitaip, visos chiralinės, diastereomerinės ir raceminės formos įeina į šį išradimą. Čia aprašyti junginiai gali turėti daug olefininės, C=N dvigubos jungties ir pan. geometrinių izomerų, ir šis išradimas apima visus jų stabilius izomeres. Reikia turėti galvoje, kad šio išradimo junginiai, kuriuose yra asimetriškai pakeisti anglies atomai, gali būti išskirti optiškai aktyvių arba raceminių formų pavidalu. Šios srities specialistams yra žinoma, kaip galima gauti optiškai aktyvias formas, pavyzdžiui, išskirstant racemines formas arba sintezės iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų būdu. Išradimas apima visas chiralines, diastereomerines, racemines formas ir visas geometrinių izomerų struktūrines formas, jeigu nėra nurodyta specifinė stereocheminė arba izomerinė forma.

Jeigu koks nors kintamasis (pavyzdžiui, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{12} ir R^{14} , n ir t.t., bet jais neapsiribojama) atsiranda daugiau nei vieną kartą kokioje nors grupėje arba kurioje nors formulėje, jo reikšmė kiekvienoje vietoje yra nepriklausoma nuo jo reikšmės kokioje nors kitoje vietoje. Pavyzdžiui, jeigu nurodyta, kad grupė yra su 0-2 pakaitais R^4 , tai šioje grupėje gali būti iki 2-jų pakaitų R^4 , o R^4 kiekvienoje vietoje yra nepriklausomai pasirinktas iš nurodyto galimų R^4 sąrašo. Taigi, imant kaip pavyzdį $-N(R^{5a})_2$ grupę, kiekvienas iš dviejų R^{5a} pakaitų prie N yra nepriklausomai pasirinktas iš nurodyto galimų R^{5a} sąrašo. Panašiai, imant kaip pavyzdį $-C(R^7)_2$ -grupę, kiekvienas iš dviejų R^7 pakaitų prie C yra nepriklausomai pasirinktas iš nurodyto galimų R^7 sąrašo.

Jeigu parodyta, kad jungtis prie pakaito kerta jungtį, jungiančią du žiedo atomus, tai toks pakaitas gali būti prijungtas prie bet kurio žiedo atomo. Jeigu nėra aiškiai parodyta jungtis, jungianti pakaitą prie kitos grupės, arba jeigu nėra aiškiai parodytas atomas kitoje grupėje, prie kurio jungiasi jungtis, tai toks pakaitas gali sudaryti jungtį su bet kuriuo tokios kitos grupės atomu.

Jeigu pakaitas sąrašė yra duotas nenurodant atomo, per kurį šis pakaitas jungiasi prie I formulės junginio liekanos, tai toks pakaitas gali būti prijungtas per bet kurį šio pakaito atomą. Pavyzdžiui, jeigu pakaitas yra piperazinilas, piperidinilas arba tetrazolilas, jeigu kitaip nepažymėta, tai ši piperazinilo, piperidinilo, tetrazolilo grupė gali būti prijungta

prie I formulės junginio liekanos per bet kurį šios piperazinilo, piperidinilo, tetrazolilo grupės atomą.

Yra leistinos tik tokios pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos, kurios duoda stabilius junginius. Stabiliu junginiu arba stabilia struktūra laikomas toks junginys, kuris yra pakankamai atsparus ir gali išsilaikyti jo išskyrimo iš reakcijos mišinio ir išvalymo iki reikiamo grynumo laipsnio metu ir jo pavertimo į terapiškai efektyvią kompoziciją metu.

Čia naudojamas terminas “pakeistas” reiškia, kad vienas arba daugiau vandenilio atomų prie nurodyto atomo yra pakeisti grupe, pasirinkta iš nurodytų grupių, su sąlyga, kad nurodyto atomo normalus valentingumas yra neviršytas ir toks pakeitimas duoda stabilų junginį. Kai pakaitas yra ketogrupė (t.y. =O), tada prie tam tikro atomo yra pakeisti du vandenilio atomai.

Čia naudojamas terminas “alkilas” apima tiek šakotos, tiek ir tiesios grandinės sočių alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių (pavyzdžiui, “C₁-C₁₀” reiškia alkilą, turintį 1-10 anglies atomų); “halogenalkilas” reiškia tiek šakotos, tiek ir tiesios grandinės sotaus alifatinio angliavandenilio grupes, turinčias nurodytą skaičių anglies atomų, kuriose pakaitais yra 1 arba daugiau halogeno atomų (pavyzdžiui, -C_vF_w, kurioje v = 1-3, o w = 1 - (2v+1)); “alkoksigrupė” reiškia nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per deguonies tiltelį; “cikloalkilas” apima sočias žiedines grupes, įskaitant mono-, bi- arba poilciklines sistemas, tokias kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas ir adamantilas; o “bicikloalkilas” apima sočias biciklines žiedines grupes, tokias kaip [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas (dekalinas), [2.2.2]biciklooktanas ir t.t. “Alkenilas” reiškia arba tiesią, arba šakotą angliavandenilio grandinę ir vieną arba daugiau nesočių jungčių anglis-anglis, kuri gali būti bet kurioje grandinės stabilioje vietoje, tokį kaip etenilas, propenilas ir pan.; o “alkinilas” reiškia arba tiesią, arba šakotą angliavandenilio grandinę ir vieną arba daugiau trigubų jungčių anglis-anglis, kuri gali būti bet kurioje grandinės stabilioje vietoje, tokį kaip etinilas, propinilas ir pan.

Terminas “alkilenas”, “alkenilenas”, “fenilenas” ir pan. reiškia atitinkamai alkilo, alkenilo ir fenilo grupes, kurios yra prijungtos dviem jungtimis prie I formulės junginio

liekanos. Toks “alkilenas”, “alkenilenas”, “fenilenas” ir pan. kitaip ir ekvivalentiškai gali būti pažymėtas kaip “-(alkilas)-”, “-(alkenilas)-”, “-(fenilas)-” ir pan.

Čia naudojamas terminas “hal” arba “halogenas” reiškia fluora, chlorą, bromą ir jodą; o terminas “priešjonis” reiškia mažas neigiamo krūvio daleles, tokias kaip chloridas, bromidas, hidroksidas, acetatas, sulfatas ir pan.

Terminas “arilas” arba “aromatinė liekana” reiškia fenilą arba naftilą, kuriuose gali būti 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš metilo, metoksigrupės, aminogrupės, hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; terminas “arilalkilas” reiškia arilo grupę prijungtą per alkilo tiltelį.

Čia naudojamas terminas “karbociklas” arba “karbociklinė liekana” reiškia bet kokią stabilų 3-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-14-narį biciklinį arba triciklinį, arba iki 26-nario policiklinį žiedą iš anglies atomų, ir bet kuris iš šių žiedų gali būti sotus, dalinai nesotus arba aromatinis. Tokių žiedų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) ciklopropilas, ciklopentilas, cikloheksilas, fenilas, bifenilas, naftilas, indanilas, adamantilas arba tetrahidronaftilas (tetralinas).

Čia naudojamas terminas “heterociklas” arba “heterociklinis” reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-10-narį biciklinį heterociklinį žiedą, kuris gali būti sotus, dalinai nesotus arba aromatinis, ir kuris susideda iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir jame azoto ir sieros atomai gali būti oksiduoti, o azoto atomas gali būti kvaternizuotas; jis apima ir bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau minėtų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Heterociklinis žiedas gali būti prijungtas prie jo jungiančiosios grupės, esančios prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, kurie duoda stabilią struktūrą. Čia aprašyti heterocikliniai žiedai gali turėti pakaitus prie anglies arba azoto atomo, jeigu susidarantis junginys yra stabilus. Tokių heterociklų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) piridilas (piridinilas), pirimidinilas, furanilas (furilas), tiazolilas, tienilas, pirolilas, pirazolilas, imidazolilas, tetrazolilas, benzofuranilas, benzotiofenilas, indolilas, indolenilas, izoksazolinilas, chinolinilas, izochinolinilas, benzimidazolilas, piperidinilas, 4-piperidonilas, pirolidinilas, 2-pirolidonilas, pirolinilas,

tetrahydrofuranilas, tetrahydrochinolinilas, tetrahydroizochinolinilas, dekahydrochinolinilas arba oktahydroizochinolinilas, azocinilas, triazinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, tiantrenilas, piranilas, izobenzofuranilas, chromenilas, ksantenilas, fenoksantinilas, 2H-pirolilas, pirolilas, imidazolilas, pirazolilas, izotiazolilas, izoksazolilas, oksazolilas, pirazinilas, piridazinilas, indolizinilas, izoindolilas, 3H-indolilas, 1H-indazolilas, purinilas, 4H-chinolizinilas, ftalazinilas, naftiridinilas, chinoksalinilas, chinazolinilas, cinolinilas, pteridinilas, 4aH-karbazolas, karbazolas, β -karbolinilas, fenantridinilas, akridinilas, perimidinilas, fenantrolinilas, fenazinilas, fenarsazinilas, fenotiazinilas, furazanilas, fenoksazinilas, izochromanilas, chromanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, piperazinilas, indolinilas, izoindolinilas, chinuklidinilas, morfolinilas arba oksazolidinilas. Čia taip pat įeina kondensuoti žiedai ir spirojunginiai, kuriuose yra, pavyzdžiui, aukščiau paminėti heterociklai.

Čia naudojamas terminas "heteroarilas" reiškia aromatinės heterociklinės grupės. Tinkamiausios heteroarilinės grupės yra 5-6-narės monociklinės grupės arba 8-10-narės kondensuotos biciklinės grupės. Tokių heteroarilinių grupių pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) piridilas (piridinilas), pirimidinilas, furanilas (furilas), tiazolilas, tienilas, pirolilas, pirazolilas, imidazolilas, indolilas, izoksazolilas, oksazolilas, pirazinilas, piridazinilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzimidazolilas, chinolinilas arba izochinolinilas.

Čia naudojamas terminas "chiralinis aminos" reiškia bet kokią aminogrupę turintį junginį, kuris turi ir chiralinį centrą. Tokie junginiai apima (jie yra kaip pavyzdžiai, bet ne kaip apribojimas) bet kurį cinchonidino, efedrino, 2-fenilglicinolio, 2-amino-3-metoksi-1-propanolio, chinidino ir pseudoefedrino enantiomerą.

Čia naudojamas terminas "farmaciškai tinkamos druskos" reiškia išradime aprašomų junginių darinius, kuriuose pagrindinis I formulės junginys yra modifikuojamas, pagaminant I formulės junginio druskas su rūgštimis arba su bazėmis. Farmaciškai tinkamų druskų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) bazinių liekanų, tokių kaip aminai, druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis, rūgštinių liekanų, tokių kaip karboksirūgštys, druskos su šarminiais metalais arba organiniais kationais, ir pan.

Laikoma, kad "provaistai" yra bet kokie kovalentiškai prijungti nešikliai, kurie atpalaiduoja aktyvų pagrindinį I formulės junginį *in vivo*, kai tokį provaistą gauna žinduolis. I formulės junginių provaistai pagaminami, modifikuojant junginyje esančias funkcines grupes taip, kad modifikuotą junginį galima suskaldyti arba įprastu būdu, arba jį suskyla *in vivo* į pradinis junginius. Provaistai apima I formulės junginius, kurių hidroksilo, amino-, sulfhidrilo arba karboksigrupės yra prijungtos prie bet kokios kitos grupės taip, kad įvedus šiuos junginius į žinduolio organizmą, ši grupė atsikyla ir vėl susidaro atitinkamai laisvos hidroksilo, amino-, sulfhidrilo arba karboksigrupės. Provaistų pavyzdžiais yra (bet neapsiribojama) I formulės junginio alkoholinės arba amino funkcinių grupių acetato, formiato arba benzoato dariniai ir pan. Būdingi karboksigrupės ir aminogrupės pagrindu galimų provaistų pavyzdžiai duoti aprašant R^2 , R^3 ir Y.

I formulės junginių farmaciškai tinkamos druskos apima įprastas netoksiškas druskas arba I formulės junginių ketvirtines amonio druskas, pavyzdžiui, sudarytas su netoksiškomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Pavyzdžiui, tokios įprastos netoksiškos druskos yra druskos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidrochlorido, hidrobromido, sulfato, sulfamo, fosfato, nitrato ir pan.; ir druskos su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto, propiono, gintaro, glikolio, stearino, pieno, obuolių, vyno, citrinos, askorbo, pamo, maleino, hidroksimaleino, fenilacto, glutamo, benzenkarboksi-, salicilo, sulfanilo, 2-acetoksibenzenkarboksi-, fumaro, toluensulfon-, metansulfon-, etandisulfon-, oksalo, izetiono rūgštys ir pan.

Šio išradimo farmaciškai tinkamos druskos gali būti susintetintos iš I formulės junginių, kuriuose yra bazinė arba rūgštinė liekana, įprastais cheminiais metodais. Paprastai druskos gaminamos, veikiant laisvą bazę arba rūgštį stochiometrinio kiekiu arba pertekliumi norimą druską sudarančios neorganinės arba organinės rūgšties arba bazės tinkamame tirpiklyje arba įvairiose tirpiklių kombinacijose.

I formulės rūgščių farmaciškai tinkamos druskos gali būti pagamintos, veikiant jas atitinkamu kiekiu bazės, tokios kaip šarminio arba žemės šarminio metalo, pvz. natrio, kalio, ličio, kalcio arba magnio, hidroksidas, arba organinės bazės, pvz., dibenziletildiamino, trimetilamino, piperidino, pirolidino, benzilamino ir pan., arba ketvirtinio amonio hidroksido, tokio kaip tetrametilamonio hidroksidas ir pan.

Kaip aukščiau minėta, šio išradimo junginių farmaciškai tinkamos druskos gali būti pagamintos, veikiant šių junginių bazinės arba rūgštinės formos stochiometriniai atitinkamos rūgšties arba bazės kiekiu vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų mišinyje; paprastai geriausiai tinka nevandeninė terpė, tokia kaip eteris, etilacetatas, etanolis, izopropanolis arba acetonitrilas. Tinkamų druskų sąrašą galima rasti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, kuris duodamas kaip literatūros šaltinis.

SINTEZĖ

Šio išradimo junginius galima pagaminti daugybe organinės sintezės specialistams žinomų būdų. Šio išradimo junginiai gali būti susintetinti, panaudojant žemiau aprašytus būdus kartu su organinės sintezės specialistams žinomais būdais arba jų variacijomis, kurias gali pasirinkti patyręs specialistas. Tinkamais būdais yra (bet jais neapsiribojama) PCT patentinėje paraiškoje publ. Nr. WO 95/14683 aprašyti būdai ir žemiau aprašyti būdai.

Čia naudojami tokie sutrumpinimai:

β -Ala	3-aminopropiono rūgštis
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonilas
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butildikarbonatas
BOP	benzotriazolil-N-oksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas
BSTFA	N,O-bis(trimetilsilil)trifluormetilacetamidas
Cbz	benziloksikarbonilas
DCC	1,3-dicikloheksilkarbodiimidas
DEAD	dietilazodikarboksilatas
DEC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas
DIEA	diizopropiletilaminas
DCHA	dicikloheksilaminas
DCM	dichlormetanas
DMAP	4-dimetilaminopiridinas

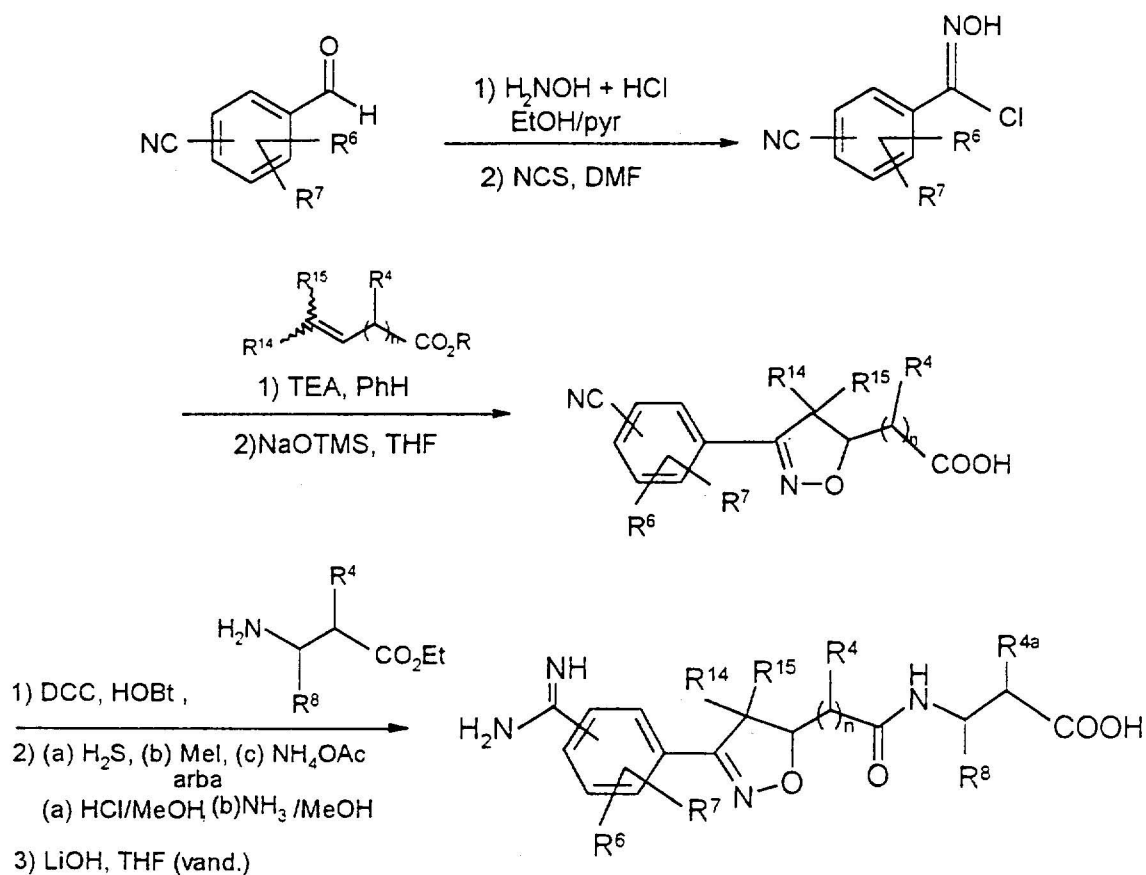
DMF	N,N-dimetilformamidas
EtOAc	etilacetatas
EtOH	etilo alkoholis
HOBt	1-hidroksibenzotriazolas
IBCF	izo-butilchlorformiatas
LAH	ličio aliuminio hidridas
NCS	N-chlorsukcinimidas
NMM	N-metilmorfolinas
PPh ₃	trifenilfosfinas
pyr	piridinas
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluorboratas
TFA	trifluoracto rūgštis
THF	tetrahidrofuranas

Šio išradimo junginius yra patogų sintezuoti, panaudojant nitrilo oksidų dipoliarinį cikloprijungimą prie atitinkamų dipoliarofilų, pagaminant izoksazolino žiedus, kurie yra I formulės junginiuose (1,3-dipoliarinio cikloprijungimo chemijos apžvalgą galima rasti 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Padwa, ed.), Wiley, New York, 1984; Kanemasa and Tsuge, *Heterocycles*, 1990, 30, 719).

I schemeje pavaizduota viena reakcijų seka šio išradimo antrojo įgyvendinimo varianto junginiams gauti. Atitinkamai pakeistas hidroksilaminas yra veikiamas NCS DMF pagal Liu ir kt. (*J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3916) metodiką. Po to, gautas hidroksiminoilo chloridas dehidrohalogeninamas *in situ*, panaudojant TEA, ir gaunamas nitrilo oksidas, kuris dalyvauja 1,3-dipoliarinio ciklinio prijungimo reakcijoje su reikiamai pakeistu alkenu, susidarant izoksazolinui. Sintezuojant kitu būdu, oksimą galima chlorinti oksidacijos sąlygomis, po to dehidrochlorinti, ir gautą nitrilą sujungti su tinkamu alkenu tarpfazinės sintezės sąlygomis pagal Lee (*Synthesis*, 1982, 508) metodiką. Esterio hidrolizė, panaudojant įprastus organinės sintezės specialistams žinomus metodus, duoda norimas rūgštis. Tarpiniai junginiai, turintys šarmams jautrias funkcines grupes, tokias kai nitrilo grupę, gali būti deesterinti esant puikiam chemoselektyvumui, panaudojant natrio

trimetilsilanolatą pagal Laganis ir Ehenard (*Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 5831) metodiką. Kopuliuojant gautas rūgštis su atitinkamai pakeistu α - arba β -aminoesteriu, panaudojant standartinius kopuliavimo reagentus, tokius kaip DCC/HOBt, gaunamas nitril-amidas. Po to šis nitrilas paverčiamas į amidiną per imidatą arba tioimidatą standartinėmis sąlygomis, o po to vykdomas esterio muilinimas (LiOH, THF/H₂O).

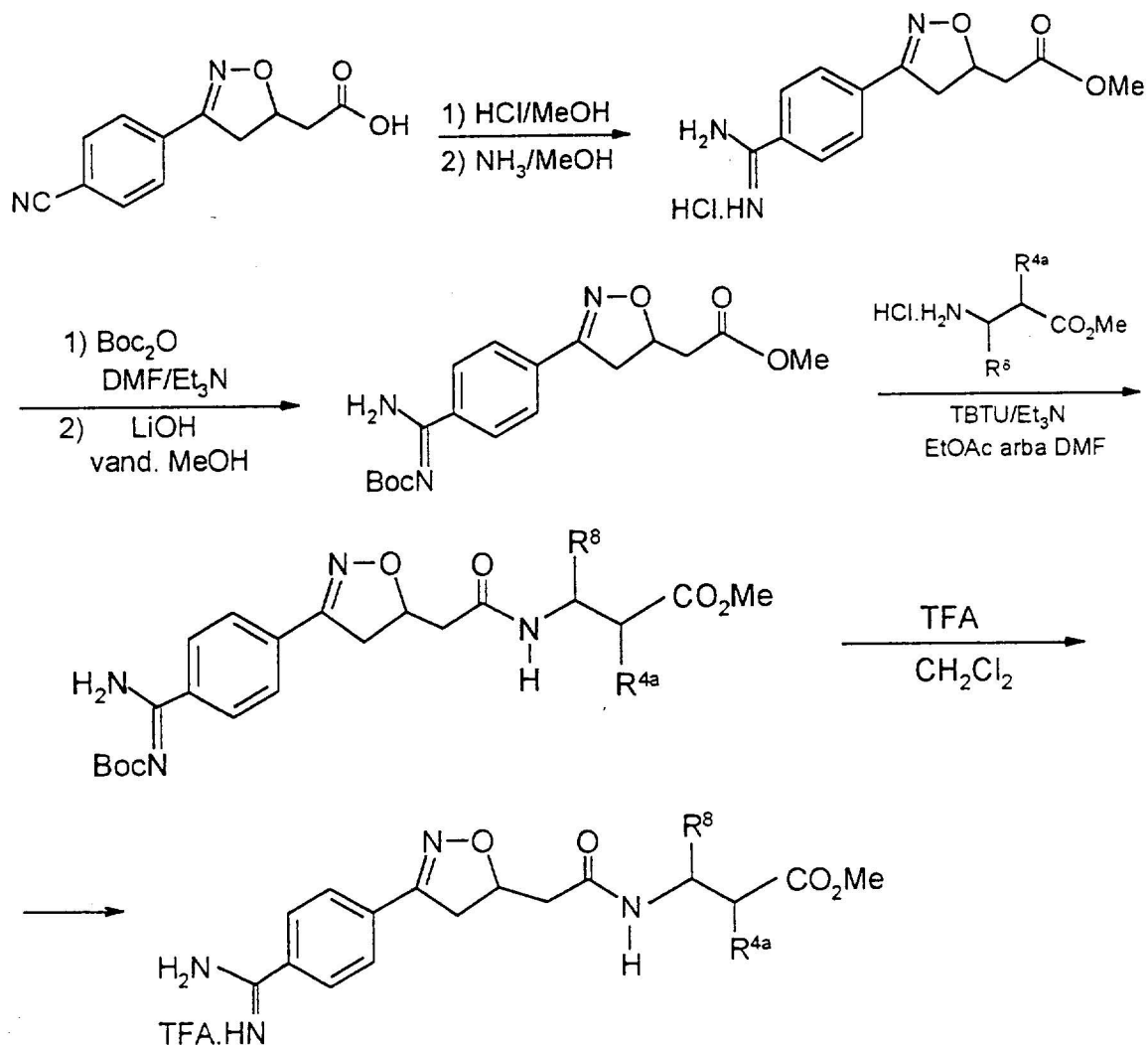
I schema



Panašus šio išradimo antrojo įgyvendinimo varianto junginių gavimo būdo pavyzdys parodytas Ia schemeje. 3-(4-Cianofenil)izoksazolin-5-ilacto rūgštis paverčiama į atitinkamą amidiną, po to blokuojama, pagaminant Boc-darinį, ir po muilinimo reakcijos gauta 3-(4-Boc-amidinofenil)izoksazoli-5-ilacto rūgštis kopuliuojama su β -aminorūgšties esteriais, kaip parodyta schemeje. Deblokavus, gaunami norimi izoksazolinilacetil- β -

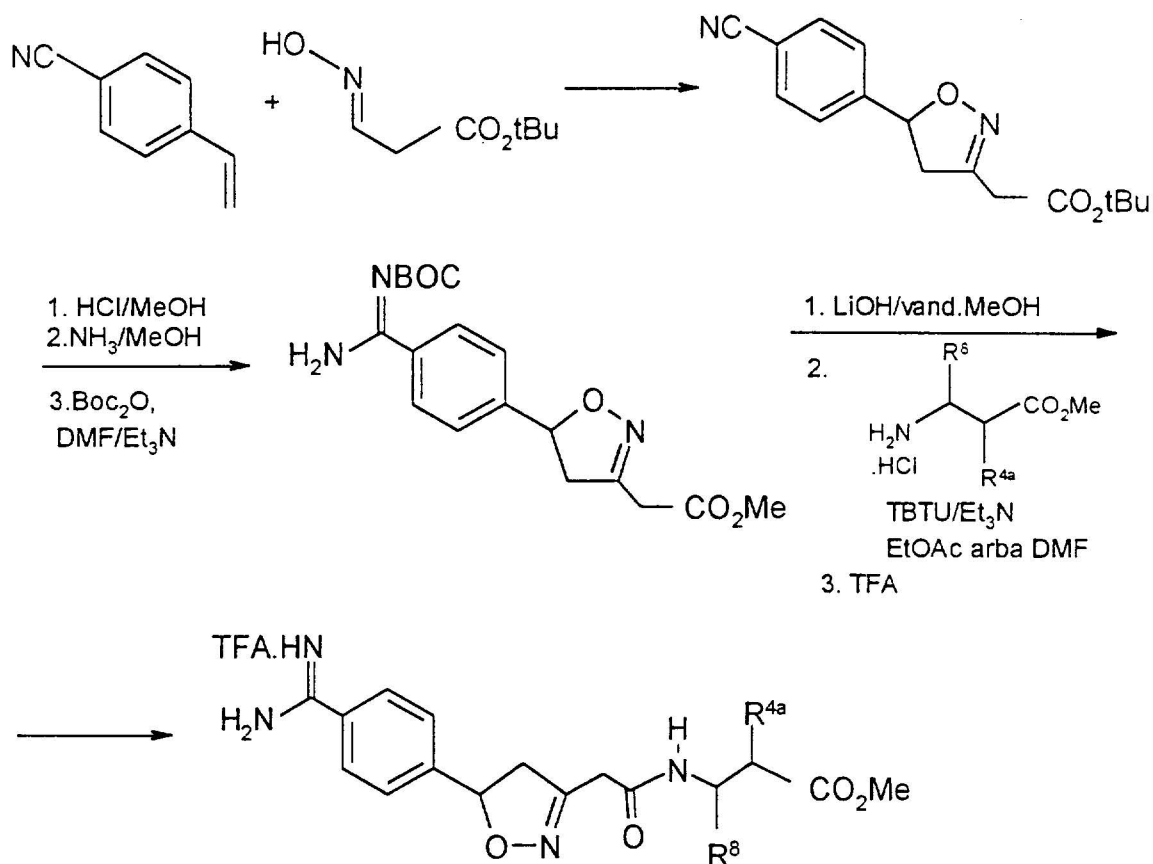
aminoalaninilo esteriai. Atlikus muilinimo reakciją, kaip aprašyta aukščiau, gaunamos laisvos rūgštys.

Ia schema

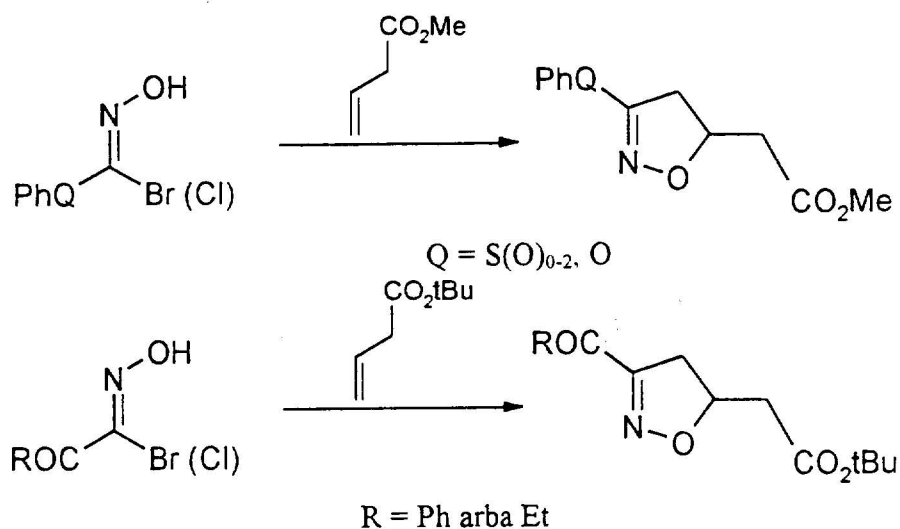


Kitas antrojo įgyvendinimo varianto junginių sintezės pavyzdys yra parodytas Ib schemeje. Prekyboje esančio 4-cianostireno cikloprijungimas prie t-butil-3-oksopropionato oksimo, panaudojant Gree ir kt. (*Bioorganic and Med. Chem. Lett.*, 1994, 253) aprašytą metodiką, duoda t-butil[5-(4-cianofenil)izoksazolin-3-il]acetatą. Panaudojant aukščiau aprašytas metodikas, šis tarpinis junginys paverčiamas į I formulės junginius, kuriuose izoksazolino žiedas yra orientuotas atvirkščiai, lyginant su junginiais, pagamintais pagal I ir Ia schemas.

Ib schema



Kiti izoksazolinilacetatai, tinkami kaip pradinės medžiagos I formulės junginiais, kuriuose V yra $-(\text{fenilas})-\text{Q}-$, o Q nėra vienguba jungtis, gauti, gali būti pagaminti, panaudojant reikiamai pakeisto chlor- arba bromoksimo ciklinio prijungimo prie vinilacto rūgšties esterio reakciją, parodytą Ic schemoje, kuri vykdoma pagal literatūroje aprašytas metodikas arba jų modifikacijas (D.P. Curran & J. Chao, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 5369-71; J.N. Kim & E.K. Ryu, *Heterocycles*, 1990, 31, 1693-97).

Ic schema

Šio išradimo junginiai, kuriuose R² arba R³ yra pvz., alkoksikarbonilas, gali būti pagaminami, veikiant laisvus amidinus, aminus arba guanidinus aktyvuotu karbonilo dariniu, tokiu kaip alkilchlorformiatu. Antrojo įgyvendinimo varianto junginių atveju laisvų amino-, amidino ir guanidino grupių pavertimais tokiais N-acilo grupėmis gali būti įvykdytas prieš kopuliaciją į izoksazolinacto rūgštį su pvz., β-aminorūgštimis, kaip parodyta Ia schemeje.

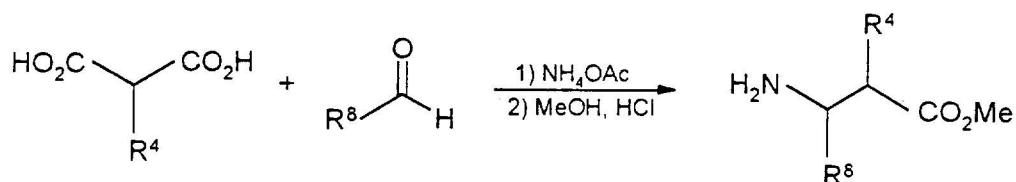
Šio išradimo junginiai, kuriuose Y yra oksialkoksigrupė, pvz. alkoksikarboniloksialkoksigrupė, gali būti gaunami, veikiant tinkamai blokuotą I formulės karboksirūgštį alkoksikarboniloksialkilchloridu, esant jodo šaltiniui, tokiam kaip tetrabutilamonio jodidas arba kalio jodidas, ir rūgšties surišikliui, tokiam kaip trietilaminas arba kalio karbonatas, panaudojant šios srities specialistams žinomas metodikas.

Atitinkamos pakeistos raceminės β-aminorūgštys gali būti gautos iš prekybininkų arba, kaip parodyta II schemos 1 būde, pagamintos iš atitinkamo aldehido, malono rūgšties ir amonio acetato pagal Johnson ir Livak (*J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 299) metodiką. Raceminiai β-pakeisti β-aminoesteriai gali būti pagaminti dialkilkupratus arba alkillicio junginius veikiant 4-benzoiloksi-2-azetidinonu, o po to bevandene rūgštimi etanolyje (II schema, 2 būdas), arba β-ketoesterių redukcinio aminavimo reakcijoje kaip aprašyta WO 9316038. (Taip pat žr. Rico ir kt., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 7948-51). Enantiomeriškai grynos β-pakeistos β-aminorūgštys gali būti gautos, išskiriant optinius izomerus iš

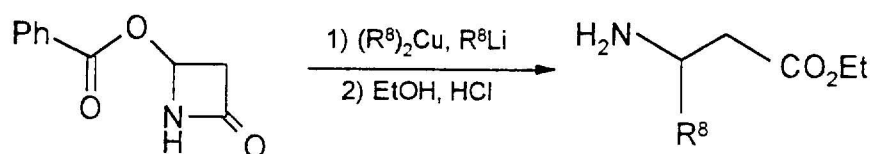
raceminio mišinio, arba gali būti pagamintos įvairiais būdais, įskaitant: atitinkamų α -aminorūgščių Arnto-Aišterto homologizaciją, kaip parodyta II schemos 3 būde (žr. Meier ir Zeller, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1975, **14**, 32; Rodriguez ir kt. *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5153; Greenlee, *J. Med Chem.*, 1985, **28**, 434 ir juose cituojamą literatūrą); ir enantioselektyviai hidrinant dehidroaminorūgštį, kai parodyta II schemos 4 būde (žr. *Asymmetric Synthesis*, Vol.5, (Morrison, ed) Academic Press, New York, 1985). Platus β -aminorūgščių darinių gavimo būdų aprašymą galima rasti patentinėje paraiškoje WO 9307867, kuri čia duodama kaip literatūros šaltinis).

II schema

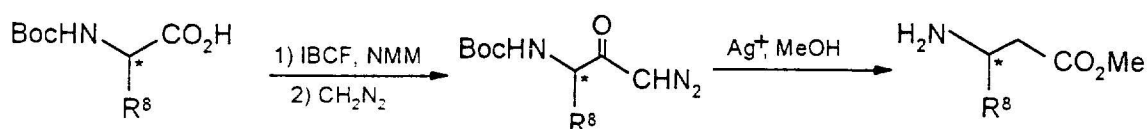
1 būdas:



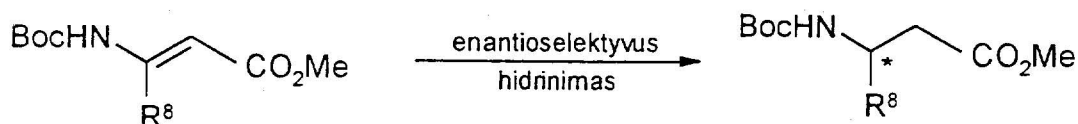
2 būdas:



3 būdas:



4 būdas:

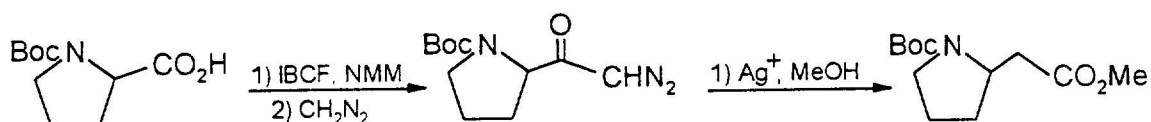


N^2 -pakeistų diaminopropano rūgšties darinių sintezę galima atlikti, panaudojant labai įvairių asparagino darinių Hofmano persigrupavimą, aprašytą *Synthesis*, 266-267 (1981).

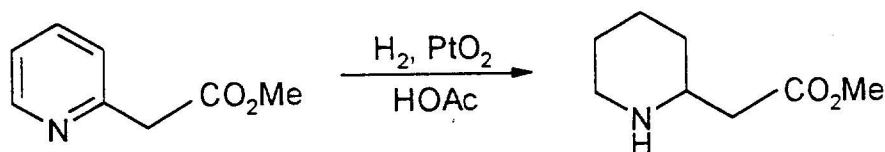
Atitinkamas pakeistas pirolidin-, piperidin- ir heksahidroazepinacto rūgštis galima pagaminti įvairiais būdais. Pirolidinus galima nesunkiai pagaminti, panaudojant atitinkamo prolino Arnto-Aišterto homologizaciją, kaip parodyta III schemos 1 būde (žr. Meier ir Zeller, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1975, 14, 32; Rodriguez ir kt., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5153; Greenlee, *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 434 ir juose cituojamus literatūros šaltinius). Piperidinus galima gauti redukuojant atitinkamus piridinus, kaip parodyta III schemos 2 būde. Heksahidroazepinai pagaminami redukuojant atitinkamus viniloginius amodus, panaudojant natrio cianoborhidridą, kaip parodyta III schemos 3 būde.

III schema

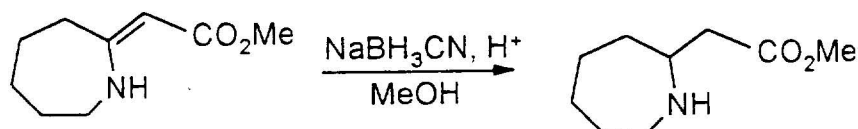
1 būdas:



2 būdas:



3 būdas:

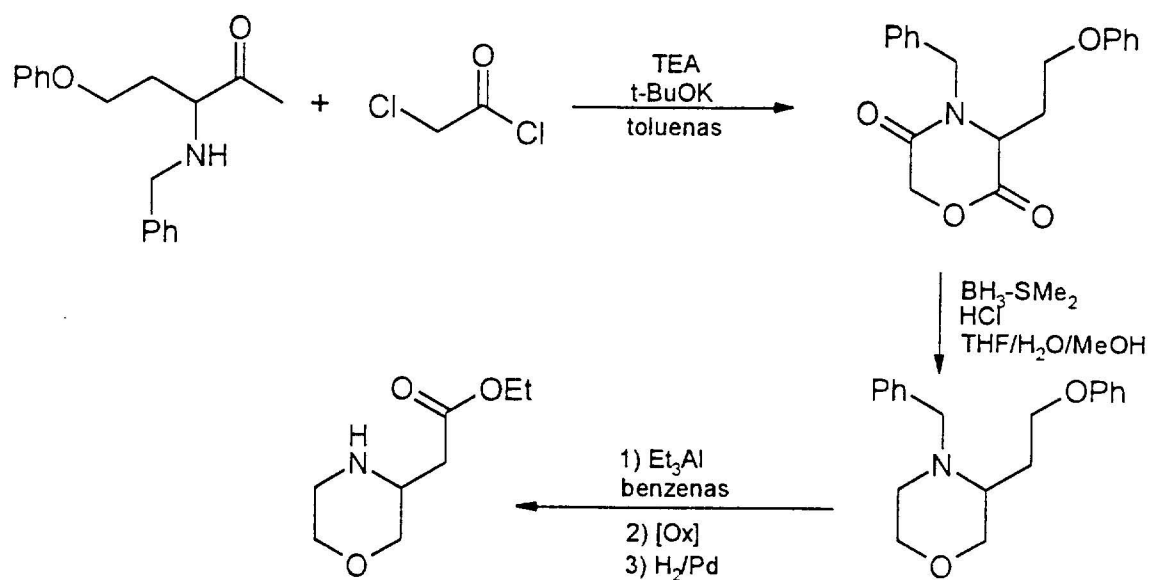


Daug kitų tinkamai pakeistų heterociklų galima gauti iš prekybininkų, arba galima nesunkiai juos modifikuoti pagal šios srities specialistams žinomas metodikas. Tinkamai pakeistus morfolinus galima pasigaminti iš aminorūgščių, atliekant IIIa schemos 1 būde pavaizduotą stadijų seką (žr. Brown ir kt. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1987, 547; Bettoni ir kt., *Tetrahedron*, 1980, 36, 409; Clarke F.H. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3251 ir juose cituojamus literatūros šaltinius). N-etoksikarbonilmetil-1,2-diazaheterociklai yra gaminami, kondensuojant reikiamai pakeistus dibromidus su benzilhidrazinu, o po to

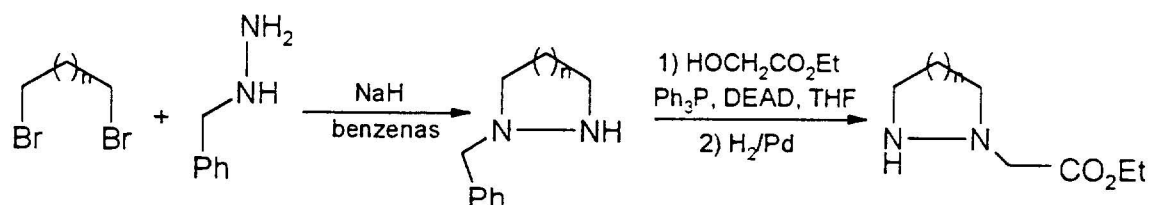
atliekant Mitsunobu reakciją su etilhidroksiacetatu ir deblokavimą, kaip parodyta IIIa schemos 2 būde (žr. Kornet ir kt., *J. Pharm. Sci.*, 1979, **68**, 377; Barcza ir kt., *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1244 ir juose duodamus literatūros šaltinius).

IIIa schema

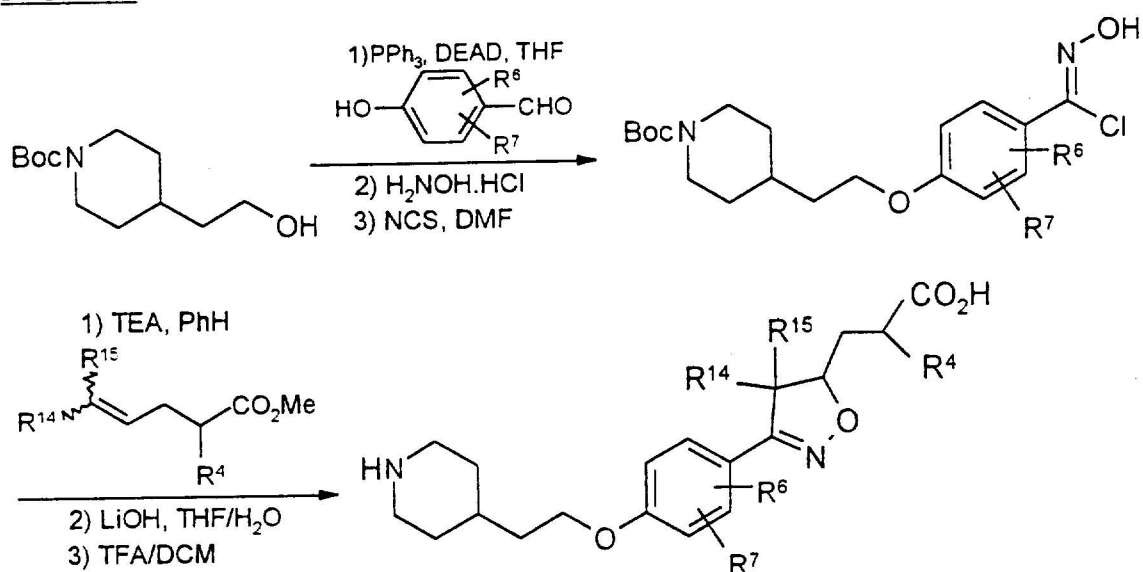
1 būdas:



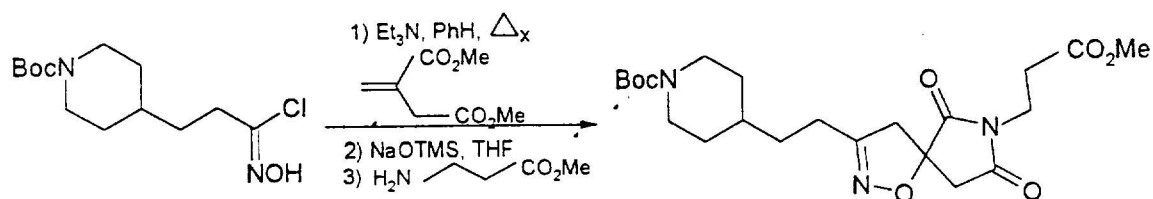
2 būdas:

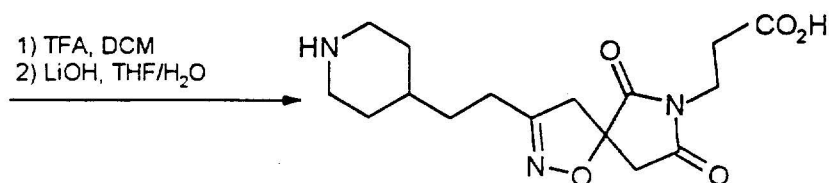


Pagrindinis šio išradimo pirmojo įgyvendinimo varianto junginių sintezės kelias pavaizduotas IV schemeje. Po tinkamo Boc-blokuoto aminoalkoholio kopuliavimo su atitinkamai pakeistu fenoliu Mitsunobi sąlygomis (žr. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1) yra vykdoma oksiminimo reakcija, panaudojant hidroksilamino hidrochloridą etanolio/piridino (1:1) mišinyje. Atlikus izoksazolino pagaminimo, esterio muilinimo ir Boc atskėlimo (33 % TFA/DMC) reakcijas, gaunami šio išradimo junginiai, kurių bendros išeigos yra geros.

IV schema

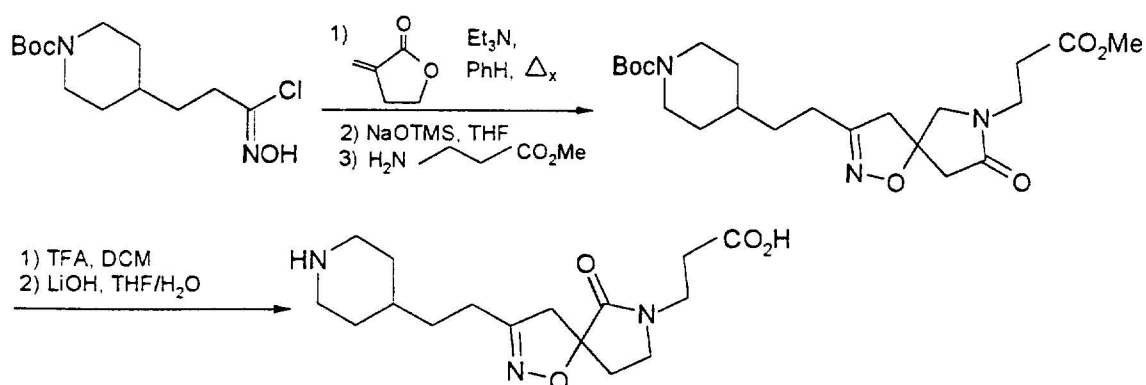
Šio išradimo trečiojo įgyvendinimo varianto spirokondensuotų izoksazolinilimidų bendro sintezės kelio pavyzdys atvaizduotas V schemeje. Oksiminoilo chlorido dipoliarinis ciklinis jungimasis su α -metilendiesteriu duoda izoksazolinilo diesterį, kuris deesterinamas, panaudojant silanolatų metodą. Atlikus dehidrataciją iki anhidrido pagal Ishihara ir kt. (*Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40, 1177-85), po to pavertus į imidą, panaudojant atitinkamai pakeistą aminoesterį, gaunamas spirociklas. Kitu būdu, imidą galima pagaminti tiesiogiai iš izoksazolino diesterio pagal Culbertson ir kt. (*J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2270-75). Tada amidino susidarymas arba Boc atskėlimas ir po jų einantis esterio muilinimas duoda šio išradimo junginius, kurių bendra išeiga yra gera.

V schema



Šio išradimo trečiojo įgyvendinimo varianto spirokondensuotų izoksazolinilamidų bendro sintezės kelio pavyzdys atvaizduotas VI schemeje. Oksiminoilo chlorido dipoliarinis ciklinis jungimasis su α -metilenlaktonu duoda izoksazolinio laktoną, kurį paveikus atitinkamu aminoesteriu, gaunamas amidas (žr. *The Chemistry of the Amides* (Zabicky, ed.), p.96, Interscience, New York, 1970; Prelog ir kt., *Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 1301; Inubushi ir kt., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 1252). Tada amidino susidarymas arba Boc atskėlimas ir po jų einantis esterio muilinimas duoda šio išradimo junginius, kurių bendra išėiga yra gera.

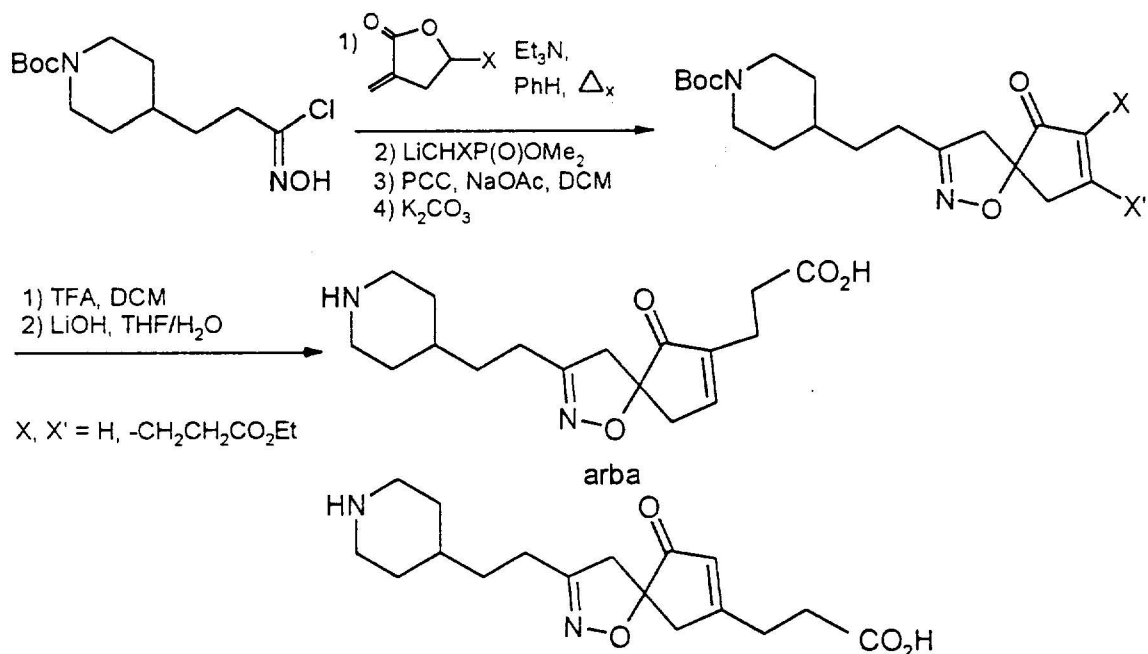
VI schema



Šio išradimo trečiojo įgyvendinimo varianto spirokondensuotų cikloalkenų bendro sintezės kelio pavyzdys atvaizduotas VII schemeje. Oksiminoilo chlorido dipoliarinis ciklinis jungimasis su tinkamai pakeistu α -metilenlaktonu duoda izoksazolinio laktoną. Po to šis laktonas yra veikiamas atitinkamu ličio dimetilalkilfosfonatu, o po to oksidinama PCC. Gautas diketofosfonatas dalyvauja intramolekulinėje Vitigo reakcijoje, esant K₂CO₃/18-kraun-6, atliekamoje pagal Lim ir Marquez (*Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5559)

aprašytą metodiką. Tada amidino susidarymas arba Boc atskėlimas ir po jų einantis esterio muilinimas duoda šio išradimo junginius, kurių bendra išeiga yra gera.

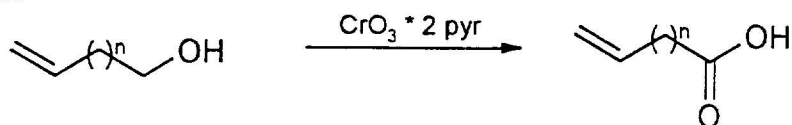
VII schema



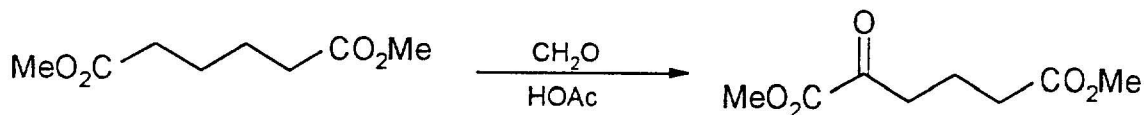
Šio išradimo junginiams gauti naudojami dipoliarofilai gali būti pagaminami įvairiais būdais. ω -Alkeninių esterių klasės dipoliarofilus galima gauti iš prekybininkų arba pasigaminti oksidinant atitinkamus ω -alkenolius pagal Corey ir Schmidt (*Tetrahedron Lett.*, 1979, 399, VIII schema, 1 būdas) metodiką. α -Metilendiesterių ir α -metilenlaktonų klasės dipoliarofilus galima gauti iš prekybininkų arba pasigaminti įvairiais būdais iš atitinkamų diesterių (žr. Osbond, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3464; Ames ir Dvey, *J. Chem. Soc.* 1958, 1794; Vig ir kt., *Ind. J. Chem.*, 1968, 6, 60; Grieco ir Hiroi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 1317, VIII schema, 2 būdas). 3-(Stiril)propiono esterių klasės dipoliarofilus galima pagaminti, panaudojant atitinkamai pakeistų brom- arba jodcinamono rūgščių paladžio katalizuojamą kroskopuliavimą su metalų vinilniais junginiais pagal Mitchell (*Synthesis*, 1992, 803) cituojamas metodikas ir Stille (*Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1986, 25, 508, VIII schema, 3 būdas).

VIII schema

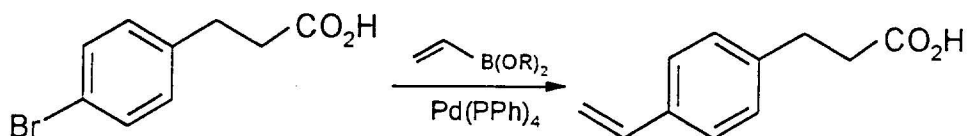
1 būdas:



2 būdas:

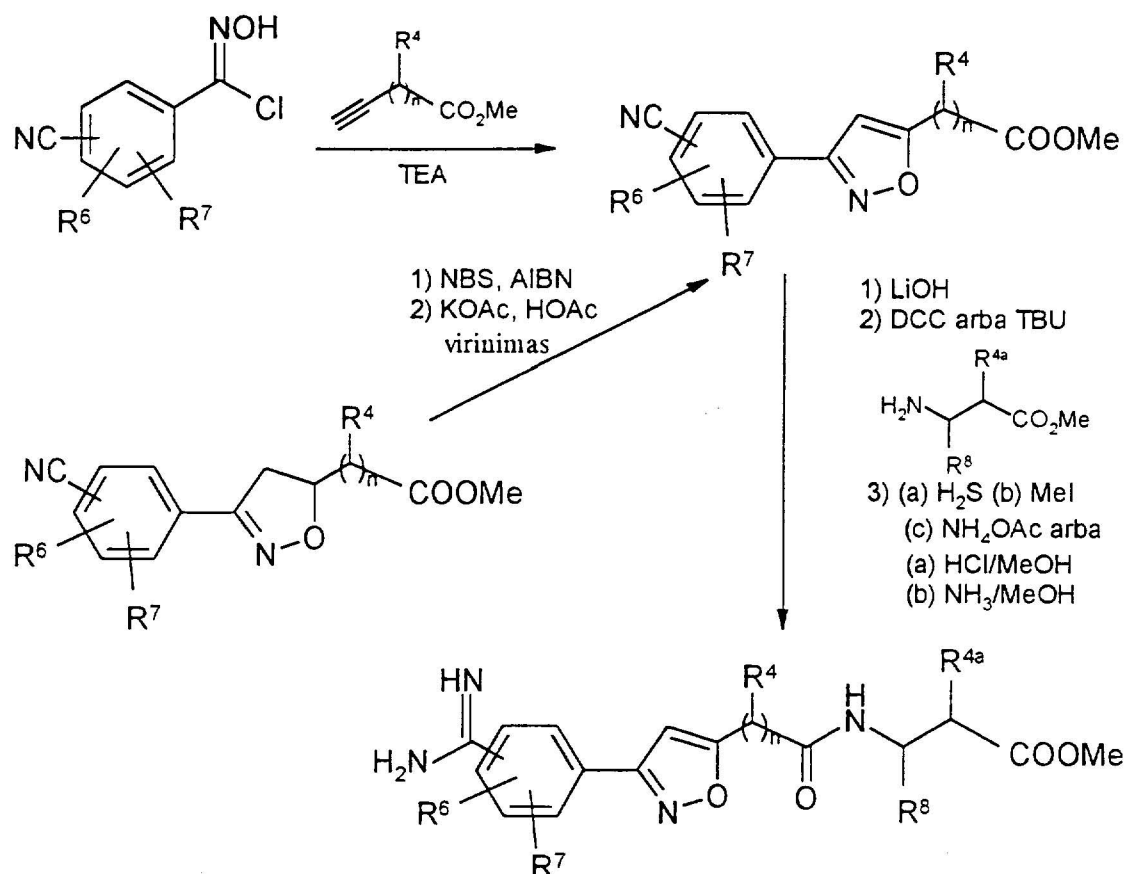


3 būdas:



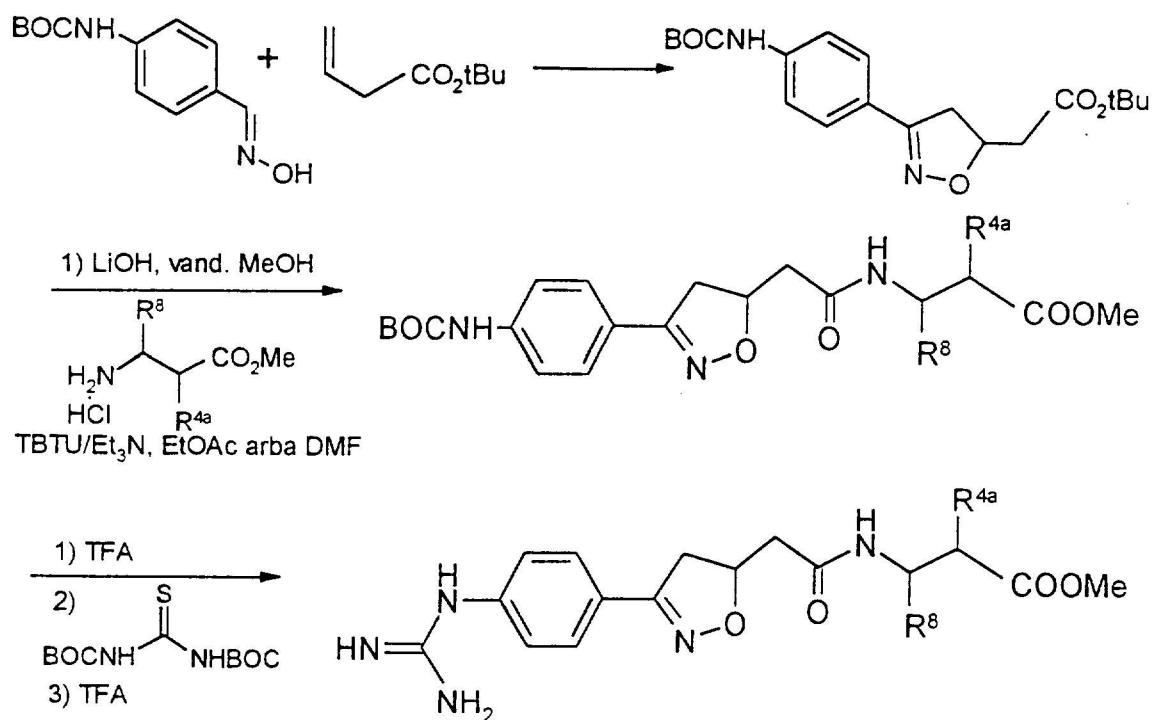
I formulės junginiai, kuriuose b yra dviguba jungtis, gali būti pagaminti, panaudojant vieną iš IX schema pavaizduotų sintezės kelių. Brominant, o po to dehidrobrominant reikiamai pakeistą 3-(cianofenil)izoksazolin-5-ilo metilacetatą, pagamintą aukščiau aprašytu būdu, panaudojant Elkasby & Salem (*Indian J. Chem.* 1980, **19B**, 571-575) metodiką, gaunamas atitinkamas tarpinis izoksazolo darinys. Kitu būdu šį tarpinį darinį galima gauti cianofenilnitrilo oksido (pagaminto iš atitinkamo chloroksimo pagal I schema) dipoliarinio cikloprijungimo prie atitinkamo alkino, tiesiogiai gaunant izoksazolą. Esterio hidrolizė, panaudojant organinės sintezės specialistams žinomus būdus, duoda acto rūgštis. Kopuliuojant gautas rūgštis su atitinkamai pakeistu α - arba β -aminoesteriu, panaudojant standartinius kopuliavimo reagentus, tokius kaip TBTU, gaunamas nitrilamidas. Tada šis nitrilas paverčiamas į amidiną per imidatą arba tioimidatą standartinėmis sąlygomis, ir gaunami provaistiniai esteriai. Atlikus muilinimą, gaunamos rūgštys.

IX schema



I formulės junginiai, kuriuose R^1 yra $(R^2)(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$, o V yra fenilenas, gaminami pagal X schemeje parodytą reakcijų seką. Atitinkamai N-blokuoto aminofenilaldoksimo ciklinis junginasis su vinilacto rūgšties t-butilo esteriu, naudojant aukščiau aprašytas reakcijos sąlygas, duoda t-butilo [3-(4-t-butiloksikarbonilaminofenil)izoksazolin-5-il]acetatą. Šio esterio hidrolizė ličio hidroksidu duoda laisvą rūgštį, kurią galima kopuliuoti su reikiamai pakeistu metil-3-aminopropionatu pagal aukščiau minėtą metodiką. Deblokavus, šis anilinas paverčiamas atitinkamu guanidinu, panaudojant Kim ir kt. (*Tetrahedron Lett.*, 1993, 48, 7677) aprašytą metodiką. Paskutinėje deblokavimo stadijoje pašalinus BOC grupes, gaunami I formulės guanidino dariniai.

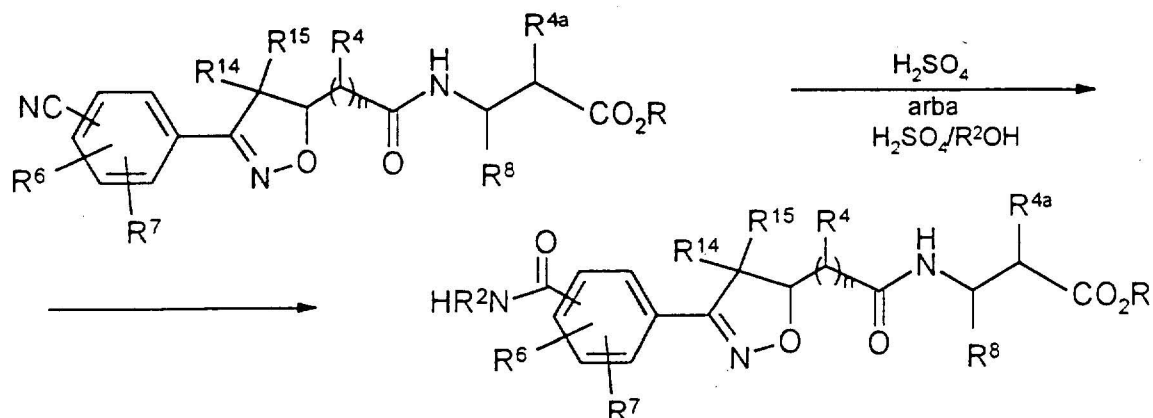
X schema



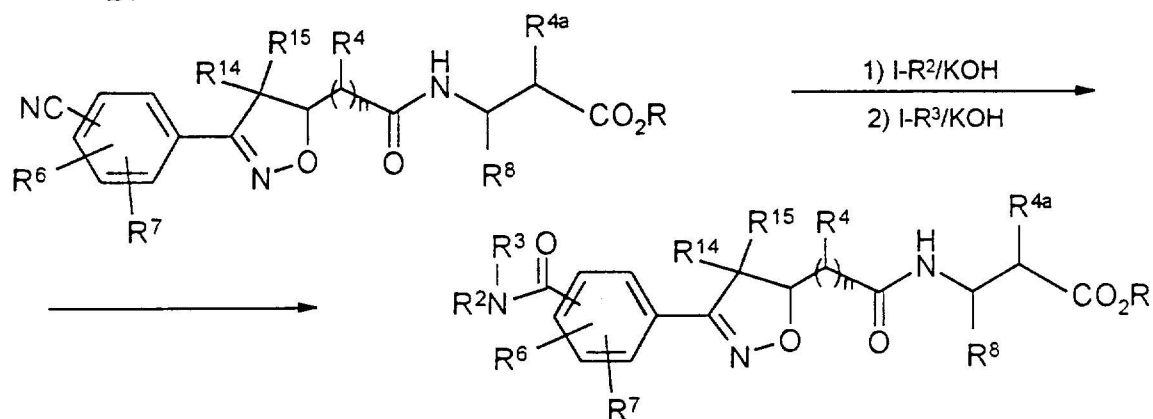
Antrojo įgyvendinimo varianto junginių, kuriuose R¹-U yra benzamidas, gavimo pavyzdys yra pailiustruotas XI schemeje. 3-(4-Cianofenil)izoksazolin-5-il-β-aminoalaninilo esterius paversti amidais galima veikiant nitrilą atitinkamu alkoholiu rūgštinėmis sąlygomis (*J. Med. Chem.*, 1991, 34, 851). Pakeistus amidus galima gauti veikiant 3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-il-β-aminoalaninilo esterius atitinkamais halogenintais junginiais (*Synthesis*, 1978, 303). Atlikus aukščiau aprašytą muilinimo reakciją, gaunamos laisvos rūgštys.

XI schema

A:



B:



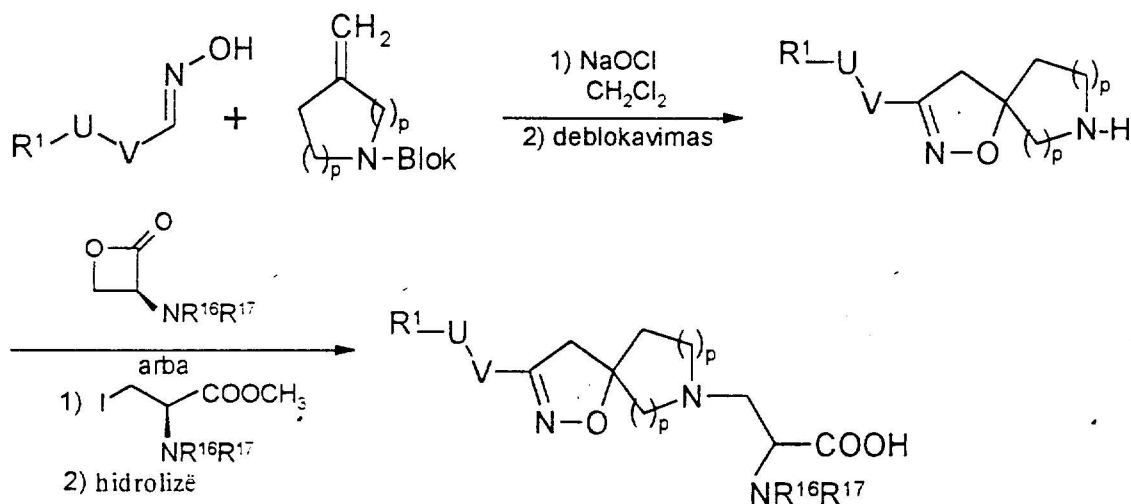
Šio išradimo junginiai, kuriuose U yra piridilas, gali būti pagaminti keliais būdais. 2-Amino-4-piridilo analogai gali būti lengvai gaunami iš lengvai prieinamo 2-brom-4-piridilkarboksialdehido (Corey E. J. ir kt., *Tetrahedron Lett.*, 1983, 32, 3291). Norimas aminodariny s gali būti įvestas, pakeičiant bromą tinkamu amonio šaltiniu arba, kitu būdu, natrio azidu, ir po to redukuojant pagal standartines žinomas metodikas. 2-Amidin-5-piridilo analogai gali būti gaunami iš 2-brom-5-piridilkarboksialdehido, atitinkamoje sintezės stadijoje pakeičiant bromą su KCN. Pavertus šį nitrilą į reikiamą amidiną, gaunami norimi produktai. 6-Amino-3-piridilo analogus galima nesunkiai gauti (pagal 2-amino-5-piridilo analogų gavimo metodikas) iš 6-chlor-3-piridilkarboksialdehido. Šį aldehidą galima gauti, pavyzdžiui, iš 6-chlor-3-piridilkarboksirūgšties (Aldrich) žinomais būdais. 6-Amidin-3-piridilo analogus galima nesunkiai gauti iš 6-chlor-3-piridilkarboksialdehido pagal metodikas, aprašytas 2-amidin-5-piridilo analogams.

Pradinės chinuklidino karboksaldehido medžiagos gali būti gaunamos taip: 4-cianochinuklidina, pagaminta pagal Kanai T. ir kt. (*Het.*, 1992, 34, 2137) metodiką, galima

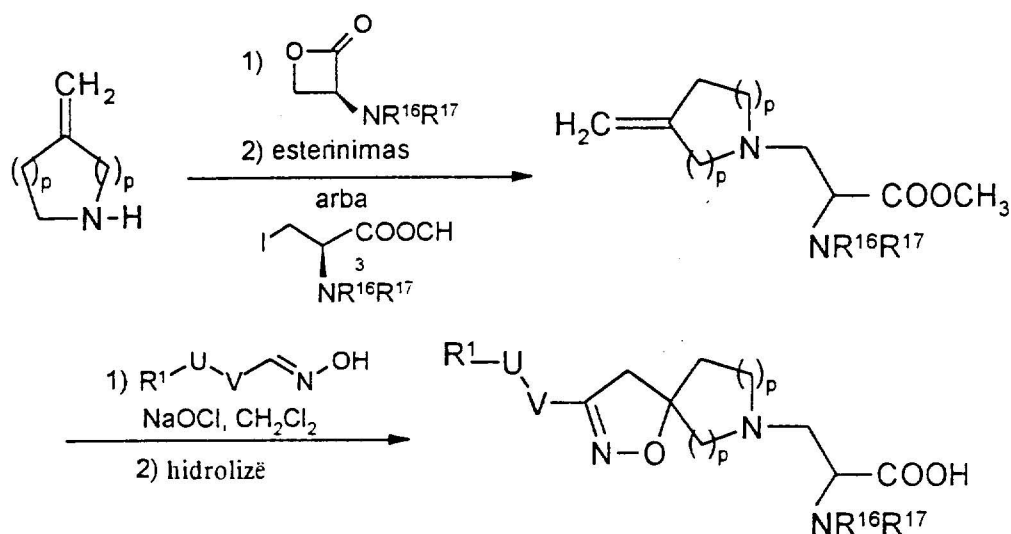
paversti į chinuklidin-4-karboksaldhidą standartinėmis sąlygomis ir homologizuoti į norimą aldehidą pagal (*Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 1847) aprašytą metodiką. Pavertus šį aldehidą į oksimą, po to atlikus jo chlorinimą į chloroksimą, galima gauti pagrindinį chinuklidino chloroksimą, iš kurio galima pasigaminti norimus junginius.

Šio išradimo trečiojo įgyvendinimo varianto spirokondensuotų izoksazolinilaminų sintezės pavyzdys parodytas XII schemeje. Tinkamo oksimo dipoliarinis ciklinis prijungimas prie tinkamai blokuoto metilencikloamino, pagaminto literatūroje žinomais būdais (De Amici, M.; Frolund, B.; Hjeds, H.; Krogsgaard-Larson, P., *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, 26, 625; Mimura, M. ir kt., *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, 41, 1971; Labouta I. M.; Jacobsen, P.; Thorbek, P.; Krogsgaard-Larson, P.; Hjeds, H., *Acta Chem. Scand., Ser. B.*, 1982, 36, 669), po deblokavimo duoda spirociklinį aminą. Šį aminą galima funkcionalizuoti serino beta-laktonu (Arnold, L.D.; Kalantar, T.H.; Vederas, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 7105) ir gauti optiškai aktyvų produktą. Kitu būdu, šį aminą galima veikti 3-jod- arba 3-chloranilino dariniu (I. Marki, W.; Schwyzer, R., *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1471; Cl. Bigge, C. F.; Wu J.-P.; Drummond, J. R., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7659; Benoiton, L., *Can. J. Chem.*, 1968, 46, 1549) ir gauti raceminį produktą.

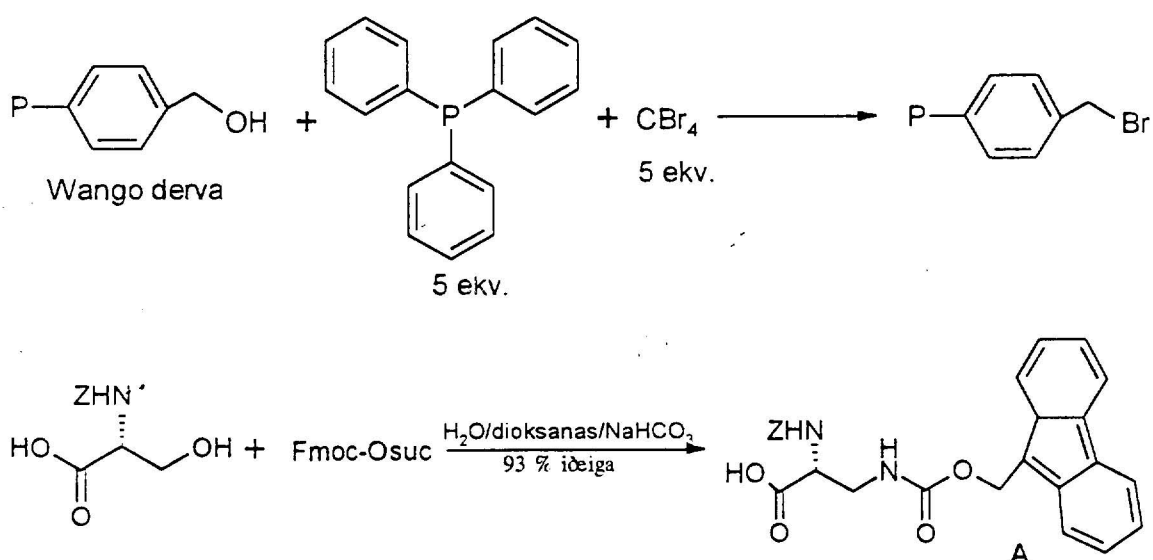
XII schema

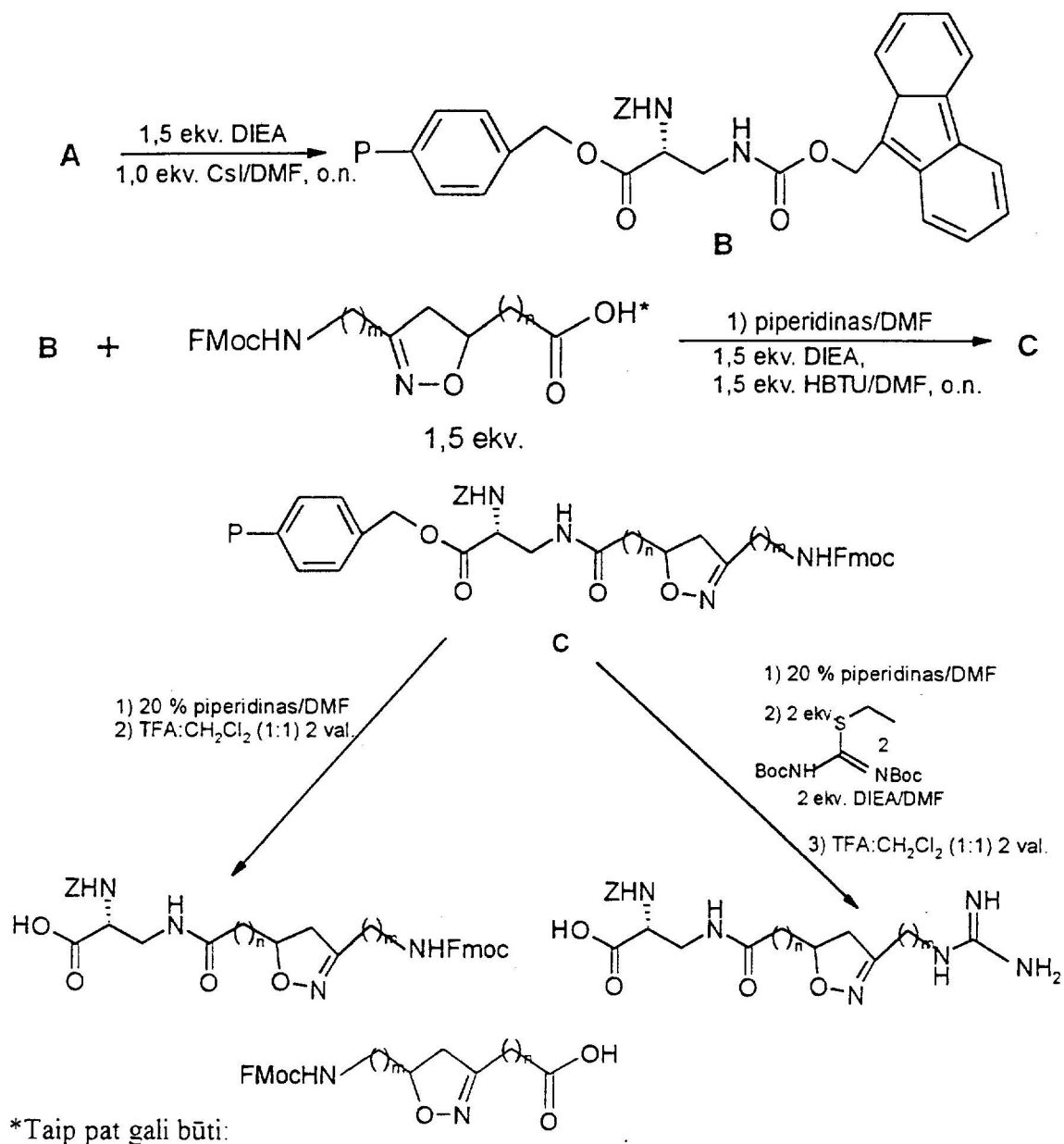


Cikloprijungimo reakciją galima vykdyti ir po šoninės propionilo grandinės įvedimo, kaip parodyta XIII schemeje.

XIII schema

Junginiai, duoti 12 ir 13 lentelėse, buvo pagaminti, naudojant kombinuotą sintezės metodologiją, parodytą XIV schemeje. Pagal šią schemą, buvo pagamintas dervos darinys ir prie jo kopuliuotas blokuotas 2,3-diaminopropionatas. Po N^3 -deblokavimo, norima izoksazolino karboksirūgštis buvo kopuliuojama prie N^3 . Kai galinis izoksazolino karboksirūgšties aminoras paverčiamas į jo norimą formą, atskiriamas galutinis produktas.

XIV schema



Šio išradimo junginiai ir jų gavimas geriau paaiškės iš toliau duodamų metodikų ir pavyzdžių, kurie pateikiami tik kaip pavyzdžiai ir nėra šio išradimo apribojimas.

43 pavyzdys

N-[3-(4-Amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*R,S*)-3-amino-3-fenilpropano rūgštis

A dalis: 4-Cianobenzaldoksimas

Ši medžiaga buvo pagaminta iš 4-cianobenzaldehido pagal Kawase ir Kikugawa (*J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1979, 643). Į 4-cianobenzaldehido (1,31 g, 10 mmol) tirpalą EtOH:piridine (1:1) (10 ml) pridedama hidroksilamino hidrochlorido (0,70 g, 10 mmol). Gautas mišinys pamašomas kambario temperatūroje 18 val. ir sukonzentruojamas vakuume iki pusės tūrio. Į šį tirpalą įpilama ledinio vandens, kuris sukelia produkto išsikristalinimą iš tirpalo. Perkristalinus iš EtOH-vandens ir išdžiovinus virš P_2O_5 , gaunama 1,46 g (100 %) norimo oksimo; lyd. temp.: 167,8-169,4 °C.

B dalis: Metilo 3-(3-butenoil)amino-3-fenilpropionatas

Į vinilacto rūgšties (861 mg, 10,0 mmol), metilo 3-amino-3-fenilpropionato hidrochlorido (2,37 g, 11,0 mmol) ir TEA (1,6 ml, 12 mmol) tirpalą DCM (20 ml) -10 °C temperatūroje pridedama DEC (2,11 g, 11,0 mmol). Gautas mišinys maišomas -10 °C temperatūroje 15 val. Po to mišinys plaunamas vandeniu, 0,1 M HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl ir džiovinamas bevandeniu $MgSO_4$. Po sukonzentravimo vakuume ir vakuumavimo iki pastovaus svorio, gaunama 2,36 g (95 %) norimo aukso spalvos alyvos pavidalo amido, kurio grynumas yra tinkamas tolimesnei reakcijai; 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (m, 5H), 6,86 (pl.d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,43 (dt, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 5,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,88 (dkv, $J = 15,0, 5,9$ Hz, 2H).

C dalis: Metilo 3-(R,S)-{5(R,S)-N-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-fenilpropanoatas

Į metilo 3-(3-butenoil)amino-3-fenilpropionato (816 mg, 3,30 mmol) ir 4-cianobenzaldoksimo (pagaminto pagal 1 pavyzdžio A dalies metodiką, 438 mg, 3,00 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) pridedama 5 % natrio hipochlorito tirpalo ("Clorox", 5,3 ml, 3,5 mmol). Gautas mišinys intensyviai maišomas per naktį (15 val.), atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis plaunamas CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami ($MgSO_4$) ir sukonzentruojami vakuume. Negrynas produktas gryninamas, panaudojant sparčiąją chromatografiją (70 % EtOAc/heksanuose), ir gaunama 731 mg (62 %) norimo izoksazolino, kuris yra 1:1 diastereomerų mišinys, 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (m,

8H), 7,29 (m, 10 H), 6,92 (pl.m, 2H), 5,42 (m, 2H), 5,16 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 17,3, 7,7$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 16,8, 8,1$ Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,69 (m, 2H).

D dalis: Metilo 3(R,S)-{5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-

fenilpropanoatas

Į metilo 3(R,S)-{5(R,S)-N-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-fenilpropanoato (587 mg, 1,50 mmol) tirpalą 10 % DCM/metanolyje (55 ml) burbuliuokais leidžiamos sausos HCl dujos 2 val. Mišinys pamaišomas 18 val., po to koncentruojamas vakuume. Nevalytas imidatas ištirpinamas metanolyje (20 ml) ir pridedama amonio karbonato. Gautas mišinys maišomas 18 val., po to nufiltruojamas. Filtratas sukongcentruojamas vakuume, ir liekana gryninama, panaudojant sparčiąją chromatografiją (CHCl_3 - 20 % metanolis/ CHCl_3). Sukongcentravus reikiamas frakcijas vakuume ir palaikius jas vakuume iki pastovaus svorio, gaunama 193 mg (32 %) norimų amidinų; CIMS (NH_3 , e/z, santykinis kiekis): 409 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 100 %.

E dalis: 3(R,S)-{5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-

fenilpropano rūgštis (trifluoracto rūgšties druska)

Metilo 3(R,S)-{5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-fenilpropanoatas (45 mg, 0,113 mmol) muilinamas 0,5 M LiOH (0,6 ml, 0,3 mmol) pagal 1 pavyzdžio F dalyje aprašytą metodiką ir gaunama 28 mg (49 %) rūgšties; CIMS (NH_3 , e/z, santykinis kiekis): 412 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 100 %.

43A pavyzdys

5(R,S)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]aminopropano rūgštis

A dalis: Etilo 3-(3-butenoil)aminopropionatas

Į ledu atšaldytą vinilacto rūgšties (4,39 g, 51,0 mmol), etilo 3-aminopropionato hidroklorido (8,49 g, 55,3 mmol) ir TEA (7,8 ml, 56 mmol) tirpalą DCM (50 ml) pridedama DEC (10,54 g, 55,0 mmol). Gautas mišinys sušildomas iki kambario

temperatūros ir laikomas per naktį (18 val). Tada mišinys plaunamas vandeniu, 0,1 M HCl, sočiu NaHCO_3 , sočiu NaCl ir džiovinamas (MgSO_4). Po sukonzentravimo vakuume ir vakuumavimo iki pastovaus svorio, gaunama 6,34 g (67 %) norimo aukso spalvos alyvos pavidalo amido, kurio grynumas yra tinkamas tolimesnei reakcijai; ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,26 (pl.s, 1H), 5,98-5,85 (m, 1H), 5,25-5,17 (m, 2H), 4,16 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,52 (kv, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,99 (dt, $J = 7,0, 1,1$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

B dalis: Etilo 5(R,S)-N-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-ilacetil]aminopropanoatas

I etilo 3-(3-butenoil)aminopropionato (556 mg, 3,00 mmol) ir 4-cianobenzaldoksimo (pagaminto pagal 1 pavyzdžio A dalies metodiką, 292 mg, 2,00 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (7 ml) pridedama 5 % natrio hipochlorito tirpalo ("Clorox", 4,2 ml, 2,8 mmol). Gautas mišinys intensyviai maišomas per naktį (15 val.), atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis plaunamas CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami vakuume. Negrynas produktas gryninamas, panaudojant sparčiąją chromatografiją (EtOAc), ir gaunama 386 mg (58 %) norimo izoksazolino; lyd. temp.: 102,0-102,9 °C.

C dalis: Etilo 5(R,S)-3-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]aminopropanoatas

I etilo 5(R,S)-3-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-ilacetil]aminopropanoato (1,65 g, 5,00 mmol) tirpalą 10 % DCM/EtOH (165 ml) burbuliuokais leidžiamos sausos HCl dujos 2 val. Po 18 val. tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama EtOH (100 ml) ir pridedama amonio karbonato (14,14 g, 150 mmol). Gauta suspensija maišoma kambario temperatūroje 18 val., po to nufiltruojama, ir gautas filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana perkristalinama iš EtOH/eterio, ir gaunama 713 mg (41 %) norimo amidino; ^1H BMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (AB kvartetą, $\Delta = 16,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 4H), 5,13 (m, 1H), 4,12 (kv, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 17,2, 10,6$ Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 17,2, 7,3$ Hz, 1H, sutampa su tirpikliu), 2,57 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

H dalis: 5(R,S)-3-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]aminopropano rūgštis

Į etilo 5(*R,S*)-3-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]aminopropanoato (346 mg, 1,00 mmol) tirpalą EtOH (6 ml) pridedama 0,5 M LiOH. Maišant tirpalą, pradeda darytis cviterjoninio produkto nuosėdos. Pamašius kambario temperatūroje 18 valandų, kieta medžiaga nufiltruojama ir gaunama 356 mg norimo junginio; ^1H BMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (AB kvartetas, $\Delta = 18,3$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 4H), 5,21 (m, 1H), 3,57 (dd, $J = 17,2, 10,6$ Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,25 (dd, $J = 17,2, 7,3$ Hz, 1H, sutampa su tirpikliu), 2,64 (dd, $J = 14,6, 6,8$ Hz, 1H), 2,52 (m, 3H).

278a pavyzdys

Metilo N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato mezilato druska

Metilo N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas (500 mg, 1,03 mmol) ištirpinamas 20 ml metanolio ir pridedama metansulfonrūgštis (0,335 ml, 5 mmol). Tirpalas palaikomas kambario temperatūroje per naktį, ir nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama 20 ml metanolio, ir tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Tada nugarinamas tirpiklis, o liekana trinama su 8 ml 2-propanolio. Kietas produktas nufiltruojamas ir šildant ištirpinamas 12 ml 2-propanolio. Atšaldžius iki kambario temperatūros, susidaro kieta kristalinė medžiaga. Mišinys paliekamas stovėti šaldytuve per naktį. Kristalai nufiltruojami, perplaunami šaltu 2-propanoliu ir išdžiovinami. Išeiga 230 mg (41 %). ES-MS ($\text{M}+1$): išskaičiuota 448,3; rasta 448,3. Analizė pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: išskaičiuota C 48,61, H 6,13, N 12,88; rasta C 48,38, H 5,91, N 12,65.

278b pavyzdys

N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis TFA druska

Į atšaldytą ledo vonioje metilo N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochlorido (600 mg, 1,24 mmol) tirpalą 20 ml MeOH ir 20 ml vandens per 5 min. pridedama 1N LiOH (1,3 ml, 1,3 mmol), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpikliai nugarinami,

koncentruojant 25 °C temperatūroje. Liekana ištirpinama 3 ml vandens, 3 ml acetonitrilo ir 0,2 ml TFA. Išvalius atvirkštinių fazių chromatografijos metodu, gaunama 610 mg (89 %) produkto. ES-MS (M+1): išskaičiuota 434,3; rasta 434,3.

298 pavyzdys

N²-n-butansulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Pagaminta pagal 490a pavyzdį. MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 454 (M+H)⁺, (100 %).

299 pavyzdys

N²-fenilsulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Pagaminta pagal 490a pavyzdį. MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 474 (M+H)⁺, (100 %).

317 pavyzdys

N²-(2-feniletilsulfonil)-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Pagaminta pagal 490a pavyzdį. MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 502 (M+H)⁺, (100 %).

445a pavyzdys

N²-(β-stirilsulfonil)-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Pagaminta pagal 490a pavyzdį. MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 500 (M+H)⁺, (100 %).

478a pavyzdys

**N²-2,4,6-trimetilfenilsulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-
2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska**

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,37 (s, 2H), 9,06 (s, 2H), 8,10 (kv. J = 6,22 Hz, 1H), 7,98 (d. J = 9,52 Hz, 1H), 7,87 s, 4H), 6,98 (d. J = 4,40 Hz, 2H), 4,99 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,59-3,0 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,41 (m, 2H), 2,23 (s, 3H) m.d.; masių spektras (ESI), m/z, (M+H)⁺ 516,3 (100 %); didelės skiriamosios gebos masių spektras (M+H)⁺ išskaičiuota 516,190344, rasta 516,189999.st.nukr.088.

479a pavyzdys

**N²-2-chlorfenilsulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-
diaminopropano rūgštis**

Lyd. temp.: 138-140 °C; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,39 (s, 2H), 9,27 (s, 2H), 8,30 (dd. J = 4,40, 9,15 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,96 (d. J = 6,95 Hz, 1H), 7,88 s, 4H), 7,88 (s, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,59 (dd. J = 6,22, 14,28 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H) m.d.; masių spektras (ESI), m/z, (M+H)⁺ 508,1 (100 %); didelės skiriamosios gebos masių spektras (M+H)⁺ išskaičiuota 508,107096 rasta 508,106929.st.nukr.089.

485a pavyzdys

N^α-2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Lyd. temp.: 148-150 °C; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,38 (s, 2H), 9,29 (s, 2H), 8,09 (m, 1H), 7,97 (dd. J = 4,40, 9,15 Hz, 1H), 7,85 (s, 4H), 7,15 (d. J = 7,32 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,88 (kv. J = 6,96, 15,75 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,34-3,08 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) m.d.; masių spektras (ESI) m/z (M+H)⁺ 530,2 (100 %); didelės skiriamosios gebos masių spektras (M+H)⁺ išskaičiuota 530,208668, rasta 530,208357.st.nukr.090.

490a pavyzdys

N^2 -n-propansulfonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

A dalis: Metilo N^2 -n-propansulfonil- N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Į metilo N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionato (pagaminto pagal 20 pavyzdžio C dalį, 410 mg, 1,88 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) 0 °C temperatūroje pridedama propansulfonilo chlorido (0,21 ml, 1,9 mmol) ir Et_3N (0,35 ml, 2,5 mmol), ir gautas mišinys paliekamas kambario temperatūroje per naktį (18 val.). Tada mišinys plaunamas 0,1 M HCl, sočiu $NaHCO_3$ ir sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukcentravus, gaunama 530 mg (87 %) norimo sulfonamido, kuris yra klampi alyva; CIMS (e/z, santykinis intensyvumas): 342 ($M+H$)⁺, 100 %.

B dalis: Metilo N^2 -n-propansulfonil- N^3 -(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

Į gryną metilo N^2 -n-propansulfonil- N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionatą (520 mg, 1,60 mmol) pridedama 4N HCl/dioksane (5 ml, 20 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to koncentruojamas vakuume, ir gaunama alyva. Ištrynus su eteriu (3 x 10 ml), o po to išdžiovinus vakuume, gaunama 383 mg (92 %) norimo amino; CIMS (e/z, santykinis intensyvumas): 225 ($M+H$)⁺, 100 %.

C dalis: Metilo N^2 -n-propansulfonil- N^3 -[3-(4-(*N*-*t*-butoksikarbonilamidino)fenil)-izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Į 3-(4-*N*-Boc-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacto rūgšties (pagamintos pagal 32 pavyzdį, 252 mg, 0,725 mmol) ir metilo N^2 -n-propansulfonil-(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochlorido (189 mg, 0,726 mmol) suspensiją DMF (5 ml) pridedama Et_3N (0,30 ml, 2,2 mmol) ir TBTU (233 mg, 0,726 mmol). Gautas mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas EtOAc (30 ml). Mišinys plaunamas vandeniu (4 x 20 ml), sočiu $NaHCO_3$ (30 ml), sočiu NaCl ir džiovinamas ($MgSO_4$). Sukcentravus vakuume, o po to palaikius vakuume iki pastovaus svorio, gaunama 292 mg (73 %) norimo amido; MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 554 ($M+H$)⁺, 100 %.

D dalis: Metilo N²-n-propansulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska

Į metilo N²-n-propansulfonil-N³-[3-(4-(*N*-*t*-butoksikarbonilamidino)fenil)-izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato (284 mg, 0,513 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (4 ml) pridedama TFA (2 ml, 26 mmol). Palaikius 2 val. kambario temperatūroje, tirpalas sukcentruojamas vakuume ir liekana trinama su eteriu (3 x 5 ml). Gauti balti milteliai laikomi vakuume iki pastovaus svorio, ir gaunama 260 mg (89 %) norimo benzamidino; MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 454 (M+H)⁺, 100 %.

E dalis: N²-n-propansulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Į metilo N²-n-propansulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato (100 mg, 0,176 mmol) tirpalą MeOH (1 ml) pridedama 0,5 M LiOH (0,5 ml, 0,25 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį (18 val.). Gautas mišinys koncentruojamas vakuume, liekana ištirpinama vandenyje ir naudojant 1M HCl, parūgštinama iki pH 4. Išgryninus atvirkščiųjų fazių didelio slėgių skysčių chromatografijos metodu, gaunama 10 mg (10 %) norimos karboksirūgšties; MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 440 (M+H)⁺, 100 %.

492a pavyzdys

N²-p-izopropilfenilsulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

¹H BMR (DMSO) δ: 9,37 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,15 (2H, m), 8,78 (4H, d, J = 1,46 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,42 Hz), 7,44 (2H, m), 4,98 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,59 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,22 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,45 (2H, m), 1,22 (6H, m) m.d.; ESI MS 516.3 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.

512 pavyzdys

**Metilo N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(4-amidino-2-fluorfenil)izoksazolin-5-ilacetil]-(S)-
2,3-diaminopropionato hidrochloridas**

A dalis: 3-Fluor-4-metilbenzamidas

3-Fluor-4-metilbenzenkarboksirūgštis (10 g, 65 mmol) virinama tionilo chloride (100 ml) 2 val., prijungus džiovinimo vamzdelį. SOCl₂ perteklius nudistiliuojamas. Alyvos pavidalo chloranhidridas praskiedžiamas CH₂Cl₂ (100 ml), ir tirpalas atšaldomas ledo vonioje. Sulašinamas vandeninis NH₃ (20 ml), ir maišoma 0 °C temperatūroje dar 0,5 val. CH₂Cl₂ nugarinamas vakuume, o liekana praskiedžiama EtOAc. Šis mišinys ekstrahuojamas sočiu vandeniniu Na₂CO₃ (2x), H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentravus, gaunama 9,9 g gelsvos kietos medžiagos; lyd. temp.: 161-163 °C; IR (KBr) 3382, 1654 cm⁻¹. Analizė: išskaičiuota pagal C₈H₈FNO: C 62,74, H 5,27, N 9,15, F 12,40; rasta C 62,66, H 5,17, N 9,12, F 12,28.

B dalis: 3-Fluor-4-metilbenzonitrilas

I A dalyje aprašyto amido (9,0 g, 59 mmol) ir Et₃N (17 ml, 120 mmol) tirpalą/suspensiją CH₂Cl₂ (80 ml) 0 °C temperatūroje per 0,5 val. sulašinamas trichloracetilchlorido (7,3 ml, 65 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (20 ml). Po 40 min. mišinys sukonzentruojamas vakuume, po to praskiedžiamas Et₂O. Šis tirpalas ekstrahuojamas 1M HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃, H₂O ir sočiu NaCl tirpalu džiovinamas (MgSO₄), ir sukonzentravus gaunama 7,8 g gelsvai rudos kietos medžiagos; lyd. temp.: 45-47 °C; IR (KBr) 2232 cm⁻¹; didelės skiriamosios gebos MS, e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 135.0484; rasta: 135.0482.

C dalis: 2-Fluor-4-cianobenzilbromidas

N-Bromsukcinimidas (9,6 g, 54 mmol) ir B dalyje aprašyta medžiaga (7,3 g, 54 mol) kaitinama su grįžtamu šaldytuvu CCl₄ (100 ml) N₂ atmosferoje, apspinduliuojant didelio intensyvumo matomos šviesos lempa 2 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Negrynas produktas perkristalinamas iš karšto heksano (4x), ir gaunama 4,5 g nelabai baltų adatų

pavidalo kristalų; lyd. temp.: 75-77 °C; IR (KBr) 2236 cm⁻¹; didelės skiriamosios gebos MS, e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 150,0355; rasta: 150,0341.

E dalis: 2-Fluor-4-cianobenzaldoksimas

D dalyje aprašytas aldehydas (1,1 g, 7,4 mmol), hidroksilamino hidrochloridas (1,0 g, 15 mmol), K₂CO₃ (1,0 g, 7,4 mmol), vanduo (1 ml) ir MeOH (10 ml) kaitinami su grįžtamu šaldytuvu 2,25 val. Greitai atšaldžius, mišinys praskiedžiamas vandeniu, netirpi medžiaga nufiltruojama ir perplaunama vandeniu. Išdžiovinus giliame vakuume, gaunama 0,94 g gelsvos amorfinės kietos medžiagos; lyd. temp.: 179-182 °C; IR (KBr) 3256, 2236, 1556 cm⁻¹; didelės skiriamosios gebos MS, e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 165,0464; rasta: 165,0455.

F dalis: Metilo 3-(4-ciano-2-fluorfenil)izoksazoli-5-ilacetatas

E dalyje aprašytas oksimas veikiamas "Clorox" ir metilvinilacetatu įprastu būdu, ir gaunamas izoksazolinas, kuris yra geltona kieta medžiaga (išeiga 32 %); lyd. temp.: 92-94 °C; IR (KBr) 2240, 1746 cm⁻¹; didelės skiriamosios gebos MS, e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 263,0832; rasta: 263,0818. Analizė: išskaičiuota pagal C₁₃H₁₁FN₂O₃: C 59,54, H 4,23, N 10,68 F 7,24; rasta: C 59,84, H 4,31, N 10,53, F 7,26.

G dalis: Metilo N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(4-tret-butiloksikarbonilamidino-2-fluorfenil)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas

F dalyje aprašyta tarpinė medžiaga paverčiama į norimą junginį, panaudojant įprastą stadijų seka: Pinerio amidino sintezė, amidino blokavimas Boc, esterio muilinimas ir kondensacija su 2,3-diaminopropionato sulfonamido esteriu: MS (DCI, NH₃) 620 (M+H), 520.

H dalis: Metilo N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(4-amidino-2-fluorfenil)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

Iš G dalyje aprašytos tarpinės medžiagos pašalinus BOC grupę, veikiant 4M HCl dioksane, gaunama geltona dervos pavidalo medžiaga; didelės skiriamosios gebos MS, e/z, išskaičiuota pagal $(M+H)^+$: 520,1666, rasta: 520,1675.

512A pavyzdys

N^2 -(m-toluensulfonil)- N^3 -[3-(4-amidino-2-fluorfenil)izoksazolin-(R)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

A dalis: N^2 -(m-toluensulfonil)- N^3 -[3-(4-tret-butiloksikarbonilamidino-2-fluorfenil)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas

512 pavyzdžio G dalyje gauta tarpinė medžiaga (0,60 g, 0,97 mmol) muilinama, naudojant ličio hidroksidą hidratą (61 mg, 1,45 mmol) vandenyje (1 ml) ir metanolyje (1 ml) kambario temperatūroje 3 dienas. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, vandeninis sluoksnis parūgštinamas buferiu, kurio pH 4, ir ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai džiovinami ir sukonzentravus gaunama 0,427 g skaidraus stiklo pavidalo medžiagos. Ši medžiaga chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant metanolio/chloroformo tirpiklių sistemos gradientą, pradedant nuo chloroformo ir keičiant į 2 %, 10%, 15 % ir 20 % metanolio/chloroforme, ir gaunama 0,360 g (57 %) skaidraus stiklo pavidalo medžiagos. 1H BMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,9 (pl.s, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 5,00-4,97 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 4H), 2,58-2,43 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Didelės skiriamosios gebos MS (FAB, glicerolis), išskaičiuota pagal $(M+H)^+$: 606,2034; rasta: 606,2043.

B dalis: N^2 -(m-toluensulfonil)- N^3 -[3-(4-amidino-2-fluorfenil)izoksazolin-(R)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

A dalyje aprašyta tarpinė medžiaga (0,344 g, 0,57 mmol) ištirpinama 4M HCl dioksane ir maišoma kambario temperatūroje 21,5 val. Tirpalas praskiedžiamas eteriu, iškritusi į nuosėdas balta kieta medžiaga surenkama, išdžiovinama ir gaunama 0,367 g. Izoksazolino izomerams atskirti ši medžiaga chromatografuojama superkritinės fluidinės chiralinės preparatinės didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu per Chiral OG 2x25

cm kolonėlę, eliuentu naudojant 0,1 % TFA, 25 % metanolio, 75 % anglies dioksido mišinį, esant 20 ml/min. srauto greičiui. Antrajame eliuavime (*R,S*) izomeras gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalu. ^1H BMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,81 (pl.s, 1H), 9,53 (s, 1,5H), 8,17 (m, 2H), 7,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,42-3,14 (m, 3H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 4H). Didelės skiriamosios gebos MS (FAB, glicerolis), išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 606,2034; rasta: 606,2043.

513 pavyzdys

Metilo N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)- N^3 -[3-(3-amidinopirid-6-il)izoksazolin-5-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

Pagamintas panaudojant 514 pavyzdyje aprašytas metodikas. Gauti gelsvi milteliai; lyd. temp.: 90-110 °C (skyla); Didelės skiriamosios gebos MS e/z , išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 449,2149; rasta: 449,2140.

514 pavyzdys

Metilo N^2 -(*m*-toluensulfonil)- N^3 -[3-(3-amidinopirid-6-il)izoksazolin-5-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

A dalis: 3-Ciano-6-piridaldoksimas

5-Ciano-2-pikolinas (25 g, 0,21 mol) ir I_2 virinami su grįžtamu šaldytuvu DMSO (200 ml) 1 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridedama hidroksilamino hidrochlorido (16 g, 0,23 mol), K_2CO_3 (29 g, 0,21 mol) ir vandens (21 ml). Gautas mišinys šildomas 80 °C temperatūroje 2,5 val., atšaldomas, praskiedžiamas vandeniu (100 ml) ir acetonu ir koncentruojant adsorbuojamas ant silikagelio. Po chromatografavimo per silikagelį, eliuuojant nuo 0 % iki 50 % EtOAc heksane, gaunama 12,2 g gelsvai rudos kietos medžiagos; lyd. temp.: 204-207 °C (skyla); didelės skiriamosios gebos MS e/z , išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 148,0511; rasta: 148,0516.

B dalis: Metilo 3-(3-cianopirid-6-il)izoksazilin-5-ilacetatas

514 pavyzdžio A dalyje gautas oksimas paverčiamas į izoksazoliną pagal 516 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, susidarant geltonai kietai medžiagai (76 % išeiga); lyd. temp.: 97-98 °C; didelės skiriamosios gebos MS e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 246,0879; rasta: 246,0881. Analizė: išskaičiuota pagal C₁₂H₁₁N₃O₃: C 58,77, H 4,52, N 17,13; rasta: C 58,74, H 4,51, N 17,11.

C dalis: Metilo 3-(3-t-butiloksikarbonilamidinopirid-6-il)izoksazoli-5-ilacetatas

514 pavyzdžio B dalyje aprašytas nitrilas paverčiamas į amidiną pagal 516 pavyzdžio D ir E dalyse aprašytas metodikas (išskyrus tai, kad reikia 0,6 ekv. NaOMe) ir blokavus BOC standartiniu būdu ir išgryninus, gaunama geltona kietą medžiagą; lyd. temp.: 143 °C (skiriasi dujos); didelės skiriamosios gebos MS e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 363,1668; rasta: 363,1675. Analizė: išskaičiuota pagal C₁₇H₂₂N₄O₅: C 56,35, H 6,12, N 15,46; rasta: C 56,35, H 6,10, N 15,39.

D dalis: Ličio 3-(3-t-butiloksikarbonilamidinopirid-6-il)izoksazoli-5-ilacetatas

514 pavyzdžio C dalyje aprašytas esteris muilinamas ir liofilizuojamas pagal 516 pavyzdžio F dalyje aprašytą metodiką. Gaunama bespalvė amorfinė kietą medžiagą (kiekybinė išeiga); lyd. temp.: >230 °C; didelės skiriamosios gebos MS e/z, išskaičiuota pagal konjuguotą rūgštį (M+H)⁺: 349,1512; rasta: 349,1527.

E dalis: Metilo N²-(m-toluensulfonil)-N²-[3-(3-tret-butiloksikarbonilamidinopirid-6-il)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas

D dalyje aprašytas ličio karboksilatas kondensuojamas su metilo N²-(m-toluensulfonil)-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridu aukščiau aprašytomis sąlygomis, ir gaunama geltona putų pavidalo medžiaga. Didelės skiriamosios gebos MS e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 603,2237; rasta: 603,2223.

F dalis: Metilo N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(3-amidinopirid-6-il)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

E dalyje aprašytas blokuotas amidinas veikiamas 4M HCl dioksane ir gaunama geltona kieta medžiaga; lyd. temp.: 90 °C (skyja); didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 503,1713; rasta: 503,1718.

514A pavyzdys

N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(3-amidinopirid-6-il)izoksazolin-(R)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgšties trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Ličio N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(3-tret-butiloksikarbonilamidinopirid-6-il)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas

514 pavyzdžio A dalyje aprašytas metilo esteris (0,16 g, 0,27 mmol) muilinamas, maišant su 0,5 M LiOH (0,54 ml, 0,27 mmol) metanolyje (2 ml) kambario temperatūroje. Mišinys sukonzentruojamas vakuume ir gaunama 0,16 g (99 %) geltonai rudos kietos medžiagos; didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 589,2081; rasta: 589,2086.

B dalis: N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(3-amidinopirid-6-il)izoksazolin-(R)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgšties trifluoracto rūgšties druska

A dalyje aprašyta ličio druska veikiamą 4M HCl dioksane ir gaunama gelsvai rudų putų pavidalo medžiaga. Ši medžiaga gryninama preparatinės atvirkščiųjų fazių didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu per Vydac C18 2x25 cm kolonėlę, naudojant gradiento tirpiklių sistemą, pradedant nuo 0,05 % TFA vandenyje ir pereinant į 80:20 0,05 % TFA vandenyje: 0,05 % TFA acetonitrile per 50 min.; izoksazolino izomerams atskirti ši išgryninta medžiaga chromatografuojama superkritinės fluidinės chiralinės preparatinės didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu per Chiral OG 2x25 cm kolonėlę, eliuentu naudojant 0,1 % TFA, 25 % metanolio, 75 % anglies dioksido mišinį, esant 20 ml/min. srauto greičiui. Antrajame eliuavime (R,S) izomeras vėl leidžiamas į atvirkščiųjų fazių preparatinę didelio slėgio skysčių chromatografijos kolonėlę, kaip aprašyta aukščiau, ir

gaunamas norimas junginys, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. ^1H BMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,31 (dd, $J = 15,0, 7,0$ Hz, 1H, dalinai uždengtas), 2,37 (s, 3H), 2,48-2,59 (m, 1H, po DMSO signalu), 3,02-3,15 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 17,6, 10,6$ Hz, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H, po vandens signalu), 3,55 (dd, $J = 17,6, 10,6$ Hz, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,98-5,11 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,54-7,61 (m, 2H), 8,08-8,15 (m, 3H), 8,25 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,24 (pl.s, 2H), 9,53 (pl.s, 2H), 12,78 (lpl.s, 1H). MS (ESI) 489 (M+H, 65) 288 (100). 245 (27).

515 pavyzdys

Metilo N^2 -(n-butiloksikarbonil)- N^3 -[3-(2-amidinopirid-5-il)izoksazolin-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

Pagal metodiką, panašią į aprašytą 516 pavyzdyje, 514 pavyzdžio E dalyje aprašytas junginys kopuliuojamas su metilo N^2 -(n-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropionato hidrochloridu, naudojant aukščiau aprašytas sąlygas, po to atskeliama BOC grupė 4M HCl/dioksane, ir gaunama gelsvų miltelių pavidalo medžiaga; didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal (M+H) $^+$: 449,2149; rasta: 449,2154.

516 pavyzdys

Metilo N^2 -(m-toluensulfonil)- N^3 -[3-(2-amidinopirid-5-il)izoksazolin-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

A dalis: 2-Chlor-5-piridaldoksimas

2-Chlor-5-formilpiridinas (2,1 g, 15 mmol) kondensuojamas su hidroksilamino hidrochloridu įprastu būdu, ir gaunama 1,5 g oksimo, kuris yra geltona kristalinė medžiaga; lyd. temp.: 171-175 °C (skyla); didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal (M+H) $^+$: 157,0169; rasta: 157,0175.

B dalis: Metilo 3-(2-chlorpirid-5-il)izoksazolin-5-ilacetatas

Į A dalyje aprašyto oksimo (1,13 g, 7,2 mmol), metilvinilacetato (70 % grynumo, 3,0 g, 21 mmol), CH_2Cl_2 (40 ml) ir DMF (4 ml) mišinį, maišant kambario temperatūroje,

per 1,75 val. sulašinamas natrio hipochloritas (5 masės %, 20 ml). CH_2Cl_2 nugarinamas, mišinys praskiedžiamas EtOAc, ekstrahuojamas vandeniu (5x) ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas (MgSO_4), nufiltruojamas ir koncentruojamas. Po chromatografavimo per silikagelį, eliuuojant nuo 0 % iki 70 % EtOAc heksane, gaunama 1,4 g kietos medžiagos; lyd. temp.: 94-96 °C; didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 255,0536; rasta: 255,0531.

C dalis: Metilo 3-(2-cianopirid-5-il)izoksazolin-5-ilacetatas

B dalyje aprašytas chlorpiridinas (0,51 g, 2,0 mmol), cinko cianidas (0,23 g, 2,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,12 g, 0,10 mmol) ir DMF (2 ml) kaitinami 80 °C temperatūroje N_2 atmosferoje 3 dienas. Atšaldžius ir sukonzentravus, mišinys adsorbuojamas ant silikagelio, koncentruojant iš CHCl_3 . Po chromatografavimo per silikagelį, eliuuojant nuo 0 % iki 90 % EtOAc heksane, gaunama 0,28 g gelsvos kietos medžiagos; lyd. temp.: 115-116 °C; didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 246,0879; rasta: 246,0880; analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: C 58,77, H 4,52, N 17,13; rasta: C 58,68, H 4,48, N 16,90.

D dalis: Metilo 3-(2-amidinopirid-5-il)izoksazoli-5-ilacetato skruzdžių rūgšties druska

C dalyje aprašytas cianopiridinas (0,47 g, 1,9 mmol) ir natrio metoksidas (pagamintas *in situ* iš metal. Na, 4 mg, 0,2 mmol) maišomas sausame metanolyje kambario temperatūroje 16 val.; po to buvo atlikta reakcijos mišinio mėginio ^1H BMR analizė, kuri parodė pilną metilimidato susidarymą (pagal 9,25 (s, 1H) ir 3,92 (s, 3H) signalus). Į reakcijos mišinį pridedama amonio formiato (0,60 g, 9,5 mmol) ir maišoma dar 7 val. Mišinys adsorbuojamas ant silikagelio, koncentruojant vakuume. Po chromatografavimo per silikagelį, eliuuojant nuo 0 % iki 20 % MeOH chloroforme, ir sukonzentravus, gaunama 0,61 g amidino, kuris yra nelabai balta kieta medžiaga; lyd. temp.: 180-182 °C (skyla); didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 263,1144; rasta: 263,1148.

E dalis: Metilo 3-(2-t-butiloksikarbonilamidinopirid-5-il)izoksazoli-5-ilacetatas

D dalyje aprašytas amidinas blokuojamas BOC standartiniu būdu ir po chromatografinio gryninimo per silikagelį gaunama bespalvė putų pavidalo medžiaga (41 % išeiga); didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal $(M+H)^+$: 363,1668; rasta: 363,1682.

F dalis: Ličio 3-(2-t-butiloksikarbonilamidinopirid-5-il)izoksazolin-5-ilacetatas

E dalyje aprašytas metilo esteris (0,37 g, 1,0 mmol) muilinamas, maišant su 0,5 M LiOH MeOH kambario temperatūroje. MeOH nugarinamas vakuume, po to vandeninis mišinys užšaldomas ir liofilizuojamas. Gaunama gelsva kietą medžiaga (kiekybinė išeiga); didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal konjuguotą rūgštį $(M+H)^+$: 349,1512; rasta: 349,1531.

G dalis: Metilo N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(2-amidinopirid-5-il)izoksazolin-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

F dalyje aprašytas ličio karboksilatas kondensuojamas su metilo N²-(m-toluensulfonil)-2,3-diaminopropionato hidrochloridu, naudojant aukščiau aprašytas sąlygas, po to standartiniu būdu atskeliamas BOC 4M HCl/dioksane, ir gaunama geltona amorfinė kietą medžiaga; didelės skiriamosios gebos MS: e/z, išskaičiuota pagal $(M+H)^+$: 503,1713; rasta: 503,1707.

516A pavyzdys

N²-(m-toluensulfonil)-N³-[3-(2-amidinopirid-5-il)izoksazolin-(R,S)-5-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgšties trifluoracto rūgšties druska

516 pavyzdžio G dalyje aprašytas metilo esteris ištirpinamas 6M vandeninėje hidrochlorido rūgštyje (1 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 44 val. Geltonas tirpalas sukonzentruojamas ir chromatografuojamas preparatinės atvirkščiųjų fazių didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu kaip aprašyta 514A pavyzdžio B dalyje. Gaunama 25,0 mg (75 %) baltos kietos medžiagos; lyd. temp.: 158,5-161,5 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,31-2,44 (m, 1H), 2,37, 2,38 (singletai, 3H), 2,50-2,60

(m, 1H, po DMSO signalu), 3,00-3,10 (m, 0,5H), 3,12-3,36 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, 0,5H), 3,60 (ddd, $J = 17,2, 10,6, 5,9$ Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,95-5,11 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 8,10-8,22 (m, 2H), 8,28-8,40 (m, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,37 (pl.s, 2H), 9,60 (pl.s, 2H). MS (ESI) 489 (M+H, laisva bazė, 100), 214 (17).

528a pavyzdys

N^2 -o-bromfenilkarbonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis

Šis junginys buvo gautas kaip jo TFA druska iš lengvai gaunamo N^2 -amino-3-[(4-tret-butiloksikarbonilamidino)fenilizoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diamino-tret-butylpropionato, panaudojant įprastą acilinimo 2-brombenzoilchloridu metodiką. Atskėlus apsauginę tret-butilo grupę su TFA, gaunamas norimas produktas, kuris yra bespalviai kristalai. Lyd. temp.: 172-174 °C; ^1H BMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,81 (kv, 1H), 3,80 (d, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,53 (s, 9H) m.d.; ESI MS 516 (M+H, 100, laisva bazė); didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_5\text{O}_5$ 516.088255; rasta 516,086811 (laisva bazė).st.p.729.

536 pavyzdys

N^2 -(2,5-dimetil-4-chlorbenzensulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Pagaminta pagal 490a pavyzdį. MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 536 (M+H) $^+$, (100 %).

540 pavyzdys

N^2 -metilfenilkarbonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis

Gauti bespalviai kristalai; lyd. temp.: 166-168 °C; ^1H BMR (DMSO- d_6) δ : 9,38 (pl, 2H), 9,18 (pl, 2H), 8,42 (t, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 10,2$ Hz, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,30-3,73 (m, 3H), 2,58-2,65 (dd, 1H), 2,41-2,50 (dd, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; ESI MS 452 (M +H, 100, laisva bazė); didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5$ 452,193394; rasta 452,1922251 (laisva bazė).st.p.728.

540a pavyzdys

N^2 -metilfenilsulfonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis

Gauti bespalviai kristalai; lyd. temp.: 136-138 °C; ^1H BMR (DMSO- d_6) δ : 9,39 (pl, 2H), 9,27 (pl, 2H), 8,18 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (kv, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (pl, 1H), 3,81 (kv, 1H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,24 (dd, $J = 7,7$ ir 15,6 Hz) m.d.; ESI MS 488 (M +H, 100, laisva bazė); didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{SO}_6$ 488,160381; rasta 488,16292 (laisva bazė).

606 pavyzdys

Metilo N^2 -*p*-toluensulfonil- N^3 -[3-(4-guanidinoftenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

A dalis: Metilo di-Boc-guanidino- α -toluilo esteris buvo pagamintas pagal 602 pavyzdyje aprašytą metodiką. Atskėlus Boc-blokuojančias grupes, gaunamas 602 pavyzdžio junginys, kuris yra TFA druska. ^1H BMR (DMSO- d_6) δ : 8,30 (dd, 2H), 8,09 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,42 (dt, 1H), 3,38 (d, 3H), 3,05-3,33 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (m, 1H) m.d.; didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 517,186930; rasta 517,186911.st.p.710.

B dalis: Atlikus A dalyje gautos medžiagos muilinimą ličio hidroksidu (39 % išeiga) ir perkristalinus iš dichlormetano ir eterio, gaunama 605 pavyzdžio medžiaga. ^1H

BMR (CD_3OD) δ : 8,29 (pl.s, 2H), 8,05 (pl.s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, 4H), 5,02 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,40 (s, 3H); didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 503.171280; rasta 503,170531.st.p.760.

625 pavyzdys

N^2 -p-metilfenilsulfonil- N^3 -[3-(4-amidinofenilmetil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis TFA druska

A dalis: 1- β -nitroetan-4-benzonitrilas (Bourgignon J. ir kt., *Can. J. Chem.*, 1985, 63, 2354) (0,9 g, 5,17 mmol) redukuojamas pagal Nakamura ir kt. (*Chem. Lett.*, 1985, 523) metodiką ir gaunama 0,73 g (80 %) norimo produkto. ^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,73 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 4,75 (d, $J = 6,96$ Hz, 2H), 3,48 (d, $J = 6,96$ Hz, 2H) m.d.; MS ($\text{CH}_4\text{-CI}$) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 177 (100 %).

B dalis: 1- β -nitroetan-4-benzonitrilas (1,38 g, 7,8 mmol) kondensuojamas su tret-butylakrilatu (1,4 ml, 9,4 mmol) pagal Curran D.P. ir kt. (*J. Org. Chem.*, 1988, 53, 5369) metodiką, ir gaunamas negrynas esteris. Šį esterį yra sunku išgryninti, todėl jis yra hidrolizuojamas 30 ml 30 % TFA/ CH_2Cl_2 48 val. Negyna rūgštis išekstrahuojama vandeniniu NaHCO_3 . Vandeninis sluoksnis parūgštinamas, ekstrahuojamas CH_2Cl_2 , džiovinamas (MgSO_4) ir gaunama 1,48 g (80 %) oranžinės kietos medžiagos. ^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,97 (pl.s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 5,07 (dd, $J = 6,59, 10,98$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,20 (m, 2H) m.d.

C dalis: B dalyje aprašytas produktas (366 mg, 1,6 mmol) kopuliuojamas su metil-L- N^{α} -p-toluilsulfonil-2,3-diaminopropionatu pagal 43D pavyzdyje aprašytą metodiką. Po chromatografijos per silikagelį (2 % MeOH/ CH_2Cl_2) gaunama 388 mg (50 %) medžiagos; lyd. temp.: 141-144 °C; ^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,75-7,65 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,20 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,20-3,99 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,42 (s, 3H) m.d.; MS ($\text{NH}_3\text{-CI}$) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 485.2 (100 %); IR (KBr) 3276, 1738, 1666, 1538, 1338, 1162, 862, 822 cm^{-1} .

D dalis: C dalies produktas veikiamas aukščiau aprašytos Pinerio reakcijos sąlygomis. Po chromatografavimo per silikagelį (5-15 % MeOH/CH₂Cl₂) gaunama 313 mg (75 %) medžiagos; lyd. temp.: 133-137 °C; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,20 (pl. 2H), 8,26 (t, J = 5,86 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 4,87-4,34 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,34-3,31 (m, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 6,23, 17,21 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 502,2 (100 %).

E dalis: Į D dalyje aprašytą produktą (182 mg, 0,338 mmol) pridedama 1 ml MeOH, o po to ličio hidroksido (31 mg, 0,74 mmol). Mišinys maišomas 18 val., vakuume nugarinamas tirpiklis ir pridedama vandens. Pilamas HCl tol, kol darosi nuosėdos. Kieta medžiaga nufiltruojama ir maišoma 2 ml HCl 1 val. Vakuume nugarinus rūgštį, gaunama 72 mg produkto, kuriame yra 15 % metilo esterio. Išgryninus standartinės didelio slėgio chromatografijos metodu, gaunamas norimas produktas. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,35 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 2,19, 8,42 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 4,86-4,69 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,30-2,90 (m, 4H), 2,49 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) m/z (M + H)⁺ 488,3 (100 %).

666 pavyzdys

N²-(metil)-N²-m-toluilsulfonil-N³-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

A dalis: Metilo N³-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-N²-m-toluil-(S)-diaminopropionatas, gautas kaip pradinė medžiaga 300 pavyzdžiui, veikiamas selektyvaus Mitsunubo sulfonamido N-metilinimo sąlygomis (*Acta Chem. Scand.*, 1994, 48, 324-333), ir gaunamas metilo N²-(metil)-N²-m-toluil-N³-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-2,3-diaminopropionatas, kuris yra bespalviai kristalai. Lyd. temp.: 148-149 °C. ¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,77 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 6,07 (t, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 4,8, 10,6 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 7,4, 17,4 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 8, 17,1 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,56 (dd, J =

7,7, 15,1 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H) m.d.; IR (KBr) 3340,2224, 1726, 1644, 1610, 1596, 1534, 1440, 1414, 1402, 1366, 1336, 1284, 1258, 1212, 1144, 1012, 934, 918, 896, 844, 812, 784. 690 cm^{-1} . MS (ESI) (M + H, 48), 359 (63) 279 (53), 198 (100). Didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 499,165132; rasta 499.164946.st.nukr.267.

B dalis: A dalyje gautas pradinis cianodarinys veikiamas Pinerio amidino reakcijos sąlygomis kaip ir 275E pavyzdyje, ir gaunamas norimas junginys metilo esterio formoje sc758, kurio bendra išeiga yra 60 %. Muilinimas 6N HCl, o po to gryninimas didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu [tirpiklis A: CH_3CN : H_2O : TFA / 2 %: 98 %: 0,05 %, tirpiklis B: CH_3CN : H_2O : TFA/ 80 %: 20 %:0,05 %] duoda norimą amidino rūgštį (666 junginį) TFA druskos formoje. ^1H BMR (CDCl_3) δ : 9,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,20 (pl, 2H), 7,89 (pl, 4H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,50-3,66 (m, 3H), 3,20-3,40 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (m/s, 4H) m.d.; MS (ESI) 502 (M+H, 100); didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 502,176031; rasta 502,176612.

717 pavyzdys

N^2 -fenilmetilsulfonil- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Pagaminta pagal 490 a pavyzdį. MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 488 (M+H) $^+$, (100 %).

816 pavyzdys

N^2 -p-toluilsulfonil- N^3 -[5-(4-amidinofenil)izoksazolin-3-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Šis junginys pagamintas panašiu būdu, kaip ir 829 pavyzdyje. Metilo esterio muilinimas pagal standartines metodikas davė negryną 816 junginį, kuris buvo gryninamas didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu [gradiento srautas, tirpiklis A: CH_3CN (2

%) H₂O (98 %): TFA (0,05 %), tirpiklis B: CH₃CN (80 %): H₂O (20 %): TFA (0,05 %)]. ir gauti bespalviai 816 junginio, kuris yra TFA druskos formoje, kristalai. ¹H BMR (CDCl₃) δ: 9,30 (pl., 4H), 8,34 (t, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,60 (dt, 1H), 3,81 (kv, 1H), 3,43 (dt, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) 488 (M+H, 100); dideles skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal C₂₂H₂₆N₅O₆S 488,160381; rasta 488,158785.

952 pavyzdys

Metilo N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-N-izopropilamidofenil)izoksazolin-5R-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas

Metilo N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5R-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas (pagamintas pagal aukščiau duoto 473 pavyzdžio C dalį) (0,098 g, 0,0002 mol) maišomas su izopropilo alkoholiu (0,018 ml, 0,0002 mol) ir sieros rūgštimi (5 ml) 12 valandų. Reakcijos mišinys išpilamas ant ledo ir praskiedžiamas iki jo trijų tūrių vandeniu. Šis junginys nufiltruojamas, ir gaunama rusva kieta medžiaga. ¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,79-7,61 (m, 6H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,01-5,99 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 5,19-5,08 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,72-3,48 (m, 4H), 3,24-3,16 (dd, 1H, J = 7,3, 17,0), 2,41 (s, 3H), 1,29-1,27 (d, 6 H, J = 6,59 Hz). MS (ESI) išskaičiuota pagal C₂₆H₃₂N₄O₇S 545,3 rasta 545,2 (M+H)⁺.

954 pavyzdys

N²-3-(n-butylkarbamoil)-N³-[3-(4-amidofenil)izoksazolin-5R-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgštis

Pagal 1945 pavyzdyje aprašytą metodiką iš metilo N²-3-(n-butylkarbamoil)-N³-[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5R-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato (0,87 g, 0,002 mol) gauta N²-3-(n-butylkarbamoil)-N³-[3-(4-amidofenil)izoksazolin-5R-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgštis (66 % išeiga). ¹H BMR (CDCl₃) δ: 12,7 (pl.s, 1H), 8,12-8,09 ir

7,28-7,26 (2m, 1H), 8,05 ir 7,43 (2s, 1H), 7,94-7,92 (d, 2H, $J = 8,54$), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,70 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,51-6,49 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,72-2,38 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H), 0,87-0,85 (t, 3H, $J = 4,3$ Hz). MS (ESI) išskaičiuota pagal $C_{20}H_{26}N_4O_7$ 435,2 rasta 435,2 (M+H)⁻.

956 pavyzdys

N²-3-metilfenilsulfonil-N³-[3-(4-amidofenil)izoksazolin-5R-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgštis

A dalis: Metilo N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-amidofenil)-5S-ilacetil]-S-2,3-diaminopropionato hidrochloridas

Metilo N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-cianofenil)-5R-ilacetil]-S-2,3-diaminopropionatas (0,19 g, 0,00039 mol) ištirpinamas 10 ml konc. sieros rūgšties. Pamaišius 12 valandų, reakcijos mišinys išpilamas ant 10 g ledo ir pridedama 20 ml vandens. Balta kieta medžiaga nufiltruojama, vieną kartą perplaunama vandeniu ir džiovinama vakuume per naktį. Gaunamas metilo N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-amidofenil)-5S-ilacetil]-S-2,3-diaminopropionatas, kuris yra balti milteliai. IR (gryna medžiaga) cm⁻¹: 3404, 3340, 3274, 3202, 2930, 1710, 1652, 1612, 1526, 1320, 1286, 1238, 1174, 1100, 1086, 1070, 886, 850, 614, 574. MS (ESI) išskaičiuota pagal $C_{23}H_{26}N_4O_7S$ 503,2, rasta 503,3 (M+H)⁺.

B dalis: N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-amidofenil)-5S-ilacetil]-S-2,3-diaminopropano rūgštis

Metilo N²-m-toluensulfono-N³-[3-(4-amidofenil)-5S-ilacetil]-S-2,3-diaminopropionato hidrochloridas (0,146 g, 0,29 mmol) ištirpinamas MeOH (5 ml), pridedama LiOH (0,013 g, 0,32 mmol) vandenyje (5 ml), ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Gryninama didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu per Vyadek kolonėlę, naudojant gradientą iš 0,05 % TFA/vandenyje į 0,05 % TFA/acetonitrilę 45 minutes. Srauto greitis - 10 ml/min., detektoriaus bangos ilgis - 254 nm. Maksimumas eliuavosi per

25 min.; lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir vakuume išdžiovinama kieta medžiaga. MS (ESI) išskaičiuota pagal $C_{22}H_{24}N_4O_7S$ 489,2, rasta 489,2.

978 pavyzdys

Metilo N^2 -*m*-toluensulfono- N^3 -[3-(5-amidopirid-2-il)izoksazolin-5*S*-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Lyd. temp.: 192-195,5 °C (skyla). 1H BMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2,28 (dd, J = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,44-2,54 (m, 1H, po DMSO signalu), 3,04-3,15 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 17,6, 7,3 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H, po vandens signalu), 3,53 (dd, J = 17,6, 10,6 Hz, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 4,92-5,05 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,68 (pl.s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,23 (pl.s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 12,76 (pl.s, 1H). IR (KBr) 3388, 3314, 3274, 3186, 1712, 1662, 1584, 1546, 1418, 1344, 1160, 934, 794, 712, 688, 620, 576 cm^{-1} . MS (ESI) 490 ($M+H$, 100).

979 pavyzdys

N^2 -[(*p*-etil)fenilsulfonil]- N^3 -[3-(4-karboksamidofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas. se101

1H BMR (DMSO) δ : 8,12 (2H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,423 Hz), 7,74 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,423 Hz), 7,46 (1H, s), 7,40 (2H, m), 4,94 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,37 (3H, m), 2,70 (2H, m), 2,45 (3H, m), 1,22 (3H, m) m.d.; MS (ESI) m/z 503.3 ($M+H$) $^+$.

996 pavyzdys

N^2 -*o*-toluensulfonil- N^3 -[5-(4-amidinofenil)izoksazolin-3-(*R,S*)-ilformil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska. se730

Standartinės cikloprijungimo metodikos, naudojant etilchloroksimidoacetatą (Aldrich) ir 4-cianostireną, duoda norimą pirmtaką - etil-5-(4-cianofenil)izoksazolino karboksilatą. Atlikus muilinimą, o po to kopuliuojant su metilo N²-o-toluilsulfonil-(S)-2,3-diaminopropionatu pagal standartinės metodikas, gaunamas norimas ciano-pirmtakas. Amidinui gauti panaudojamos standartinės Pinerio reakcijos sąlygos, ir gaunamas norimas junginys, kuris, išgryninus didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu, yra bespalviai kristalai. Lyd. temp.: 84-86 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,45 (pl., 1H), 9,35 (pl., 1H), 8,40 (kv., 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,81 (t, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38-7,49 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,89 (kv., 1H), 3,23-3,71 (m, 3H), 2,98 (kv., 1H), 2,57 (s, 3H) m.d. MS (ESI): 474 (M+H, 100 laisva bazė); didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal C₂₁H₂₄N₅O₆S 474,144731, rasta 474,143847.

1540 pavyzdys

2-(n-Butiloksikarbonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propano rūgšties bistrifluoracto rūgšties druska

A dalis: 3-(4-Cianofenil)-8-benziloksikarbonil-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-enas

Ši medžiaga buvo pagaminta iš 4-cianobenzaldoksimo (7,0 g, 48 mmol) ir 1-benziloksikarbonil-4-metilenpiperidino (De Amici, M., Frolund, B., Hjeds, H. Krogsgaard-Larsen, P., *Eur. J. Med. Chem.* 1991, 26, 625), kaip aprašyta 4 pavyzdžio B dalyje. Negrynas aduktas buvo gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant gradientinę heksano/etilacetato tirpiklių sistemą, pradedant nuo heksano ir 5 % inkrementais didinant iki 65 % etilacetato heksane. Gaunama 14,4 g (86 %) gelsvos dervos pavidalo medžiagos. ¹H BMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H). IR (KBr) 2228, 1698 cm⁻¹. Didelės skiriamosios gebos MS (DEP, NH₃): išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 376,1661, rasta 376,1646.

B dalis: 3-(4-Amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno dihidrochloridas

A dalyje aprašyta tarpinė medžiaga (4,18 g, 11,1 mmol) veikiama standartinėse Pinerio sąlygose, ir gaunama negryna amidino-amino druska, kuri gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant gradientinę tirpiklių sistemą, pradedant nuo chloroformo ir einant iki 30 % metanolio tirpalo chloroforme. Gaunama 1,8 g (48 %) norimo junginio. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 9,56 (pl.s, 1,5H), 9,36 (pl.s, 1,5 H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,15-4,14 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,36 (s, 4H), 2,05-2,04 (m, 4H). Didelės skiriamosios gebos MS (DEP, NH_3): išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 259,1559, rasta 259,1562.

C dalis: Metilo 2-(R,S)-(benziloksikarbonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propionato dihidroiodidas

B dalyje gauta tarpinė medžiaga (1,67 g, 5,0 mmol) ištirpinama dimetilformamide (20 ml) ir pridedama natrio bikarbonato (1,27 g, 15,1 mmol). Tada pridedamas N-benziloksikarbonil-3-jod-L-alanino metilo esterio (Marki, W., Schwyzer, R., *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1471) (2,0 g, 5,5 mmol) tirpalas dimetilformamide (6 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 7 dienas. Tirpiklis nugarinamas, o liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant gradientinę tirpiklių sistemą, pradedant nuo chloroformo ir 5 % intervalais einant iki 20 % metanolio tirpalo chloroforme. Gaunama 1,78 g negrynos medžiagos. Atlikus chromatografiją antrą kartą taip kaip aprašyta aukščiau, gaunama 1,72 g (45 %) grynos medžiagos. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 9,16 (pl.s, 4H), 7,87 (s, 4H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 5H), 5,10-5,05 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,66-2,60 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 1,75 (m, 4H). IR (KBr) 3300-2950 (pl.), 1718, 1674 cm^{-1} . Didelės skiriamosios gebos MS (FAB, glicerolis): išskaičiuota pagal $(\text{M}+\text{H})^+$: 494,2403, rasta 494,2401.

D dalis: Metilo 2-(R,S)-amino-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propionato trihidrobromidas

C dalies tarpinė medžiaga (1,2 g, 1,6 mmol) ištirpinama 30 % vandenilio bromido tirpale acto rūgštyje (10 ml), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 17,5 val. Mišinys praskiedžiamas eteriu ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga plaunama eteriu ir

išdžiovinus gaunama 0,872 g (89 %) pilkos kietos medžiagos. ^1H BMR (DMSO- d_6 + TFA- d , 300 MHz) δ : 9,43 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 7,94-7,85 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,55-3,42 (m, 6H), 2,16 (pl.m, 4H). MS (ESI): 360 (M+H).

E dalis: Metilo 2-(n-butiloksikarbonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propionato hidrobromidas

I D dalyje aprašytos tarpinės medžiagos (0,200 g, 0,33 mmol) ir trietilamino (0,14 ml, 1,0 mmol) tirpalą dimetilformamide (2 ml) pridedama n-butilchlorformiato (45 μl , 0,35 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Tirpalas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant gradientinę tirpiklių sistemą, pradedant nuo chloroformo ir 5 % intervalais einant iki 20 % metanolio tirpalo chloroforme. Gaunama 0,249 g norimo junginio. MS (ESI) 460 (M+H).

F dalis: 2-(n-Butiloksikarbonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propano rūgšties bistrifluoracto rūgšties druska

E dalyje aprašyta tarpinė medžiaga (229 mg, 0,33 mmol) ištirpinama metanolyje (7 ml), vandenyje (7 ml) ir ličio hidroksido hidrate (33 mg, 0,79 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to pridedama dar ličio hidroksido hidrato (18 mg, 0,43 mmol). Mišinys pamaišomas dar 24 valandas, ir nugarinamas metanolis. Vandeninė liekana praskiedžiama trifluoracto rūgštimi (0,15 ml), ir mišinys gryninamas preparatines didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu, kaip aprašyta 514 A pavyzdžio B dalyje. Gaunama 31 mg (11 %) norimo junginio. ^1H BMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9,40 (pl.s, 2H), 9,12 (pl.s, 2H), 7,91-7,86 (m, 4H), 7,61 (pl., 1H), 6,56 (pl. 1H), 4,44 (pl., 1H), 4,00 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (m, 6H, po vandens signalu), 2,03 (pl. 4H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Didelės skiriamosios gebos MS (FAB, glicerolis): išskaičiuota pagal (M + H) $^+$: 446,2403; rasta: 446, 2394.

1541 pavyzdys

2-(R,S)-(3-metilfenilsulfonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propano rūgšties bistrifluoracto rūgšties druska

A dalis: Metilo 2-(R,S)-(m-toluensulfonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propionato hidrobrodidas

Į tarpinės medžiagos, gautos SP1 pavyzdžio D dalyje (0,200 g, 0,33 mmol), ir trietilamino (0,14 ml, 1,0 mmol) mišinį dimetilformamide (2 ml) pridedama m-toluensulfonilchlorido (63 mg, 0,33 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 19 val. Pridedama dar m-toluensulfonilchlorido (14 mg, 0,07 mmol), ir mišinys maišomas dar 24 val. Tirpalas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant gradientinę tirpiklių sistemą, pradedant nuo chloroformo ir einant iki 30 % metanolio tirpalo chloroforme. Gaunama 0,309 g gelsvai rudos kietos medžiagos. Didelės skiriamosios gebos MS (FAB, glicerolis): išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 514,2124, rasta: 514,2137.

B dalis: 2-(R,S)-(m-toluensulfonilamino)-3-[3-(4-amidinofenil)-1-okso-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il]propano rūgšties bistrifluoracto rūgšties druska

A dalies tarpinė medžiaga (0,277 g, 0,46 mmol) suspenduojama 6M hidrochlorido rūgštyje, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Mišinys sukonzentruojamas, ir liekana valoma preparatinės didelio slėgio chromatografijos metodu, kaip aprašyta 514A pavyzdžio B dalyje. Gaunama 16 mg norimo junginio. Didelės skiriamosios gebos MS (FAB, glicerolis): išskaičiuota pagal (M+H)⁺: 500,1968, rasta: 500,1956.

1552 pavyzdys

5-(R,S)-(2-piperidin-4-il)etil-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-dionas

Ši medžiaga buvo pagaminta, naudojant 189 pavyzdyje aprašytas metodikas, ir gautas norimas junginys; lyd. temp.: 133,4-135,1 °C; ¹H BMR (400 MHz, CD₃OD, 55 °C) δ: 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,38 (pl.d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (m, 1H, sutampa su DMSO-d₅),

2,45 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,98 (pentupletas, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,40 (m, 2H).

1585A pavyzdys

N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-piperidinilmetil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

^1H BMR (DMSO) δ : 8,5 (pl.d, 1H), 8,2 (pl.d, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,3 (m, 4H), 0,9 (t, 3H) m.d.; MS (ESI) 427,1 ($M+H$)⁺ laisva bazė.sc577.

1603 pavyzdys

Metilo N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska

^1H BMR (CDCl_3) δ : 6,29 (pl.d, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,5 (m, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,6 (m, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,35 (m, 5H), 0,94 (m, 3H) m.d.; MS (ESI) 455 ($M+H$)⁺ laisva bazė.xw923.

1609 pavyzdys

Metilo N^2 -*p*-toluensulfonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska sc569

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,7 (2H, d), 7,3 (2H, d), 7,18 (1H, m), 6,4 (1H, m), 4,92 (1H, m), 4,0 (2H, m), 3,7 (1H, m), 3,58 (3H, d), 3,35 (2H, m), 3,1 (1H, m), 2,9 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,4 (6H, m), 1,9 (2H, m), 1,6 (5H, m), 1,35 (2H, m) m.d.; MS (ESI) 509,3($M+H$)⁺ laisva bazė.

1619 pavyzdys

N²-(2-metilfenilsulfonil)-N³-[3-(4-piperidiniletį)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

¹H BMR (DMSO) δ: 8,5 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,05 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,05 Hz), 7,51 (1H, t, J = 6,958 ir 7,324 Hz), 7,37 (2H, m), 4,65 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,27 (3H, m), 3,07 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,4 (1H, m), 2,32 (3H, m), 2,08 (1H, m), 1,83 (2H, m), 1,45 (3H, m), 1,26 (2H, m) m.d.; MS (ESI) 481,4 (M+H)⁺ laisva bazė.se632.

1621 pavyzdys

N²-p-toluensulfonil-N³-[3-(4-piperidiniletį)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska.sc575

¹H BMR (DMSO) δ: 7,73 (2H, d), 7,35 (2H, d), 4,85 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,0 (4H, m), 2,6 (1H, m), 2,4 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,0 (2H, m), 1,7 (1H, d), 1,6 (3H, m), 1,4 (3H, m) m.d.; MS (ESI) 481 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.

1622 pavyzdys

N²-(2-bromfenilsulfonil)-N³-[3-(4-piperidiniletį)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

¹H BMR (DMSO) δ: 8,5 (1H, pl.d), 8,2 (1H, m), 8,1 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,8 (1H, m), 7,5 (2H, m), 4,7 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,2 (1H, m), 3,0 (1H, m), 2,8 (2H, m), 2,7 (1H, m), 2,4 (2H, m), 2,3 (2H, m), 2,2 (1H, m), 1,8 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,2 (2H, m) m.d.; MS (ESI) 545,2 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.se631.

1623 pavyzdys

N²-(3,5dimetilizoksazoisulfonil)-N³-[3-(4-piperidiniletį)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

^1H BMR (DMSO) δ : 8,5 (1H, d), 8,08 (1H, m), 4,65 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,25 (3H, m), 3,15 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,7 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,4 (1H, m), 2,3 (3H, m), 2,2 (3H, m), 1,8 (2H, pl.d), 1,45 (3H, m), 1,25 (2H, m) m.d.; MS (ESI) 486 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.se634.

1624 pavyzdys

N^2 -(3,4-dimetiltiazolilsulfonil)- N^3 -[3-(4-piperidiniletil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

^1H BMR (DMSO) δ : 8,6 (1H, d), 8,45 (1H, pl.d), 8,1 (1H, m), 4,65 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,5 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,9 (3H, m), 2,6 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,4 (5H, m), 1,8 (2H, pl.d), 1,5 (2H, m), 1,2 (2H, m) m.d.; MS (ESI) 502,4 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.sel04.

1625 pavyzdys

N^2 -n-butilsulfonil- N^3 -[3-(4-piperidiniletil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska.sc576

^1H BMR (DMSO) δ : 8,5 (1H, m), 8,2 (2H, m), 7,55 (1H, m), 4,7 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (3H, pl.d), 3,1 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,9 (4H, m), 2,4 (1H, d), 2,3 (3H, m), 1,8 (2H, pl.d), 1,7 (2H, m), 1,5 (6H, m), 0,9 (3H, t) m.d.; MS (ESI) 447,3 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.

1627 pavyzdys

N^2 -n-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

^1H BMR (DMSO) δ : 8,5 (1H, m), 8,2 (2H, pl.d), 7,3 (1H, m), 4,7 (1H, m), 4,04 (1H, m), 3,9 (2H, t), 3,5 (1H, m), 3,2 (3H, pl.d), 3,0 (1H, m), 2,8 (2H, m), 2,7 (1H, m),

2,4 (1H, d), 2,25 (3H, m), 1,8 (2H, d), 1,6 (6H, m), 1,4 (7H, m), 0,9 (3H, t) m.d.; MS (ESI) 441,3 (M+H, 100)⁺ laisva bazė.sc574.

1631 pavyzdys

N²-p-toluensulfonil-N³-[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska.sc572

¹H BMR (CD₃OD) δ: 7,7 (2H, m), 7,35 (2H, m), 4,85 (1H, m), 4,05 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,35 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,14 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,84 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,4 (3H, m), 2,35 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,62 (3H, m), 1,32 (4H, m) m.d.; MS (ESI) 495,3 (M+H)⁺ laisva bazė.

1656 pavyzdys

N²-m-toluensulfonil-N³-[3-(4-amidinopiperidinil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis se534

Lyd. temp.: 70-74 °C; ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 8,13 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,44-7,38 (5H, m), 4,74 (1H, m), 3,88-3,80 (5H, m), 3,40 (1H, m), 3,14-2,99 (4H, m), 2,74 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,17 (dd, J = 7,32, 14,28 Hz), 1,88 (2H, d, J = 13,18 Hz), 1,53 (2H, kv, J = 11,35 Hz). m.d.; didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota pagal (M+H)⁺ 495,202580, rasta (M+H)⁺ 495,200904.

1657 pavyzdys

N²-p-toluensulfonil-N³-[3-(4-amidinopiperidinil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis

A dalis: Izoksazolinacto rūgštis buvo pagaminta iš 1-t-butilkarbamato-4-piperidino karboksialdehido (Jacobs R. ir kt., EP 532177) anksčiau aprašytais būdais. ¹H BMR (CDCl₃) δ: 4,94 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 10,25, 17,20 Hz, 1H), 2,90-2,67 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,56-1,45 (s, 9H), 1,46 (s, 9H) m.d.; MS

(NH₃-Cl) m/z (M + NH₄)⁺ 330 (100 %); IR (KBr) 3100, 1734, 1690, 1648, 1430, 1276, 1168, 758 cm⁻¹.

B dalis: A dalyje aprašyta rūgštis (360 mg, 1,2 mmol) buvo kopuliuojama su metilo L-N²-p-toluilsulfonildiaminopropionatu, naudojant 43D pavyzdyje aprašytą metodiką. Negrynas produktas buvo chromatografuojamas per silikagelį (2 % MeOH/CH₂Cl₂) ir gaunama 270 mg (41 %) baltos putų pavidalo medžiagos. Lyd. temp.: 55-60 °C; ¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,72 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 6,45 (m, 1H), 5,73 (dd, J = 8,42, 16,11 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,55-1,46 (pl.m, 2H), 1,46 (s, 9H) m.d.; MS (NH₃-Cl) m/z (M+NH₄)⁺ 584 (100 %); IR (KBr) pl 3300, 1746, 1688, 1428, 1238, 1164 cm⁻¹.

C dalis: Į B dalyje aprašytą produktą (230 mg, 0,41 mmol) pridedama 10 ml 30 % TFA/CH₂Cl₂, ir mišinys maišomas 3 val. Tirpikliai nugarinami vakuume. Į liekaną įpilama 2 ml DMF, trietilamino (0,39 ml, 2,8 mmol) ir bis-tret-butiloksikarbonil-3,5-dimetilpirazol-1-karboksamidino (165 mg, 0,49 mmol) (Kim ir kt., *Tetrahedr. Lett.*, 1993, 34, 7677), ir mišinys maišomas 24 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp EtOAc ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas iš pradžių vandeniu, po to sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas (MgSO₄). Po chromatografavimo per silikagelį (2 % MeOH/CH₂Cl₂), gaunama 203 mg (71 %) baltos putų pavidalo medžiagos. Lyd. temp.: 69-75 °C. ¹H BMR (CDCl₃) δ: 10,18 (pl.m, 1H), 7,72 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,40 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,30 (pl., 1H), 4,05 (pl., 1H), 3,60-3,51 (s+m, 5H), 3,09 (m, 3H), 2,78 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,63 (pl.m, 2H), 1,49 (s, 18H) m.d.; MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 709,5 (100 %); IR (KBr) 3300-2800, 2210, 1742, 11660, 1600, 1546, 1446, 1332, 1162, 1092 cm⁻¹.

D dalis: Į C dalyje aprašytą produktą (160 mg, 0,23 mmol) įpilama 6 ml 1:1 MeOH/vandens ir įdedama ličio hidroksido (28 mg, 0,67 mmol). Mišinys pamaišomas 18 valandų, ir vakuume nugarinami tirpikliai. Liekana ištirpinama vandenyje, parūgštinama 1N HCl ir ekstrahuojama EtOAc. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunama 118 mg (76 %) rūgštis. Į šią rūgštį įpilama 10 ml 30 % TFA/CH₂Cl₂, ir mišinys maišomas 24 val. Nugarinami tirpikliai, ir TFA druska

gryninama didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu. Gaunama 20 mg produkto. Lyd. temp.: 134-140 °C; ^1H BMR (DMSO- d_6) δ : 7,9 (kv, 1H), 7,66 (d, $J = 8,06$ Hz, 2H), 7,46 (s, 3H), 7,36 (d, $J = 8,06$ Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 13,18$ Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,41-3,18 (m, 5H), 3,13-2,99 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,88 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,53 (m, 2H) m.d.; MS (SEI) m/z 495,2 (100 %), didelės skiriamosios gebos MS $(M+H)^+$ išskaičiuota 495,20256, rasta 495,202476.

1673 pavyzdys

N^2 -p-toluensulfonil- N^3 -[3-(4-amidinopiperidinilmetil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

^1H BMR (DMSO) δ : 8,1 (2H, d), 7,35 (2H, d), 4,7 (1H, m), 3,8 (3H, m), 3,4 (2H, m), 3,1 (1H, m), 3,0 (3H, m), 2,7 (1H, m), 2,4 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,2 (3H, m), 1,85 (1H, m), 1,7 (2H, m), 1,6 (1H, m), 1,2 (3H, m) m.d.; MS (ESI) 509,4 $(M+H, 100)^+$ laisva bazė.se103.

1704 pavyzdys

N^2 -n-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(guanidinopropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

A dalis: Šis junginys buvo pagamintas pagal [3+2] cikloprijungimo metodologiją, panaudotą 4 pavyzdyje, iš lengvai gaunamo Boc-aminopropilchloroksimo (gauto iš prekybinio (Aldich) aminopropanolio, panaudojant stadijų seką, (aldehidas gautas pagal Moffat ir kt., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 5, 1041-1051 aprašytu metodu) ir butilvinilo esterio. Atlikus muilinimą LiOH metanolio:vandens (9:1) mišinyje, gaunamas norimas acto rūgšties darinys, kurio išeiga yra 90 %. ^1H BMR (CDCl_3) δ : 4,90 (m, 1H), 4,70 (pl.s, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,34 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) 287 $(M+H, 100)$.sd266.

B dalis: Po to A dalyje gautas produktas kopuliuojamas su metilo N^2 -n-butiloksikarbonil-(*S*)-2,3-diaminopropionatu pagal 4 pavyzdyje panaudotą metodiką, ir

gaunamas metilo N^2 -n-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(Boc-aminopropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas, kurio išeiga yra 50 %. Apdorojus trifluoracto rūgštimi dichlormetane ir nugarinus tirpiklį, gaunamas tarpinis anilino darinys TFA druskos formoje. Tada panaudojus standartinę guanidinių gavimo metodiką, gaunamas di-Boc-guanidinopropil-analogas, kurio išeiga yra 90 %. Atskėlus Boc-blokuojančią grupę TFA, gaunamas 601 pavyzdyje aprašytas junginys TFA druskos formoje. Kitu būdu, atlikus metilo esterio muilinimą ir po to pašalinus Boc-blokuojančias grupes TFA, taip pat gaunamas norimas produktas TFA druskos formoje, esant bendrai 80 % išeigai. ^1H BMR (CD_3OD) δ : 4,93 (m, 1H), 4,29 (pl.m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,09 (dd, $J = 10,2$ ir $17,6$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 7,32$ ir $17,1$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 2,2$ ir $8,8$ Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 2,39 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,9 (t, 3H) m.d.; didelės skiriamosios gebos MS: išskaičiuota ESI masių spektrui 529 ($M+H$, 100) laisvai bazei.sc761.

1756 pavyzdys

N^2 -p-toluilsulfonil- N^3 -[3-(4-piperidinilmetilaminokarbonil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis se533

A dalis: Į tret-butylvinilacto rūgšties (11,2 g, 0,079 mol) ir etilchloroksimidoacetato (11,37 g, 0,079 mol, Aldrich) mišinį 2:1 TFA/vandens mišinyje 0°C temperatūroje pridedama natrio bikarbonato (19,9 g, 0,237 mol). Reakcijos mišinys maišomas 3 dienas kambario temperatūroje, atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami MgSO_4 . Negryna alyva chromatografuojama per silikagelį (7:1 heksanai/EtOAc), ir gaunama 7,46 g (39 %) produkto, kuris yra bespalvė alyva; ^1H BMR (CDCl_3) δ : 5,15 (m, 1H), 4,39 (kv, $J = 7,32$ Hz, 2H), 3,43 (dd, $J = 10,99$, $17,58$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 7,69$, $17,58$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 5,86$, $16,11$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 7,69$, $16,11$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H); MS ($\text{NH}_3\text{-CI}$) m/z ($M+H$) $^+$ 258 (12 %), $M+\text{NH}_4$) $^+$ 275 (100 %).

B dalis: 1A dalyje gautas etilo esteris (3 g, 0,012 mol) selektyviai hidrolizuojamas LiOH (0,64 g, 0,015 mol) 1,5:1 metanolio/vandens mišinyje 0°C temperatūroje 1,5 val.

Metanolis nugarinamas vakuume, o vandeninė liekana parūgštinama 10 % citrinos rūgštimi, ekstrahuojama EtOAc ir džiovinama MgSO_4 . Negryna kieta medžiaga perkristalinama iš CH_2Cl_2 /heksanų ir gaunama 2 g (75 %) baltų kristalų. Lyd. temp.: 83-86 °C; ^1H BMR (CDCl_3) δ : 5,23 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 10,98, 17,58$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 8,05, 17,95$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 5,85, 16,11$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 7,32, 16,11$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H) m.d.; MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ 247 (90 %).

C dalis: 4-Aminometilpiperidinas (3,8 g, 0,034 mol, Aldrich) selektyviai blokuojamas (68 % išeiga) karbobenzoksiimidazolu, panaudojant Sharma ir kt. (*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 357) metodiką. Į negryną 4-Cbz-aminometilpiperidiną (3 g, 0,012 mol) 30 ml dioksano 0 °C temperatūroje įpilama 13 ml 1N natrio hidroksido ir pridedama di-*t*-butildikarbonato (2,7 g, 0,013 mol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 val. Dioksanas nugarinamas vakuume, liekana suspenduojama EtOAc, ir tirpalas plaunamas iš eilės 10 % citrinos rūgštimi, sočiu NaHCO_3 , sočiu NaCl ir džiovinamas (MgSO_4). Perkristalinus iš CH_2Cl_2 /heksano, gaunama 1 g baltų kristalų (24 %); lyd. temp.: 91-96 °C; ^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,32 (s, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (pl., 2H), 3,0 (pl., 2H), 2,75 (pl., 2H), 1,65 (d, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (pl., 2H) m.d.; MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 349 (31 %), $\text{M}+\text{H}-56$ 293 (100 %); IR (KBr) 1698, 1530 cm^{-1} ; Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C 65,49, H 8,10, N 8,04; rasta: C 65,78, H 7,82, N 8,06.

D dalis: Į C dalyje aprašytą junginį (94 mg, 2,7 mmol) įpilama 50 ml EtOH, pridedama 100 mg 10 % Pd/C, ir mišinys hidrinamas, esant 40 psi (275,8 kPa) slėgiui, 18 val. Nufiltravus ir nugarinus tirpiklį, gaunama 569 mg (98 %) kietos medžiagos. Lyd. temp.: 84-88 °C; ^1H BMR (CDCl_3) δ : 4,70 (pl., 1H), 3,10 (d, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,95 (pl., 2H), 2,64 (t, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,20 (m, 2H) m.d.; MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 215 (100 %); IR (KBr): 2972-2800, 1694 cm^{-1} .

E dalis: Į B dalyje aprašytą rūgštį (360 mg, 1,6 mmol) 5 ml EtOAc pridedama trietilamino (0,67 ml, 4,80 mmol), o po to TBTU (560 mg, 1,73 mmol). Po 15 min., pridedama D dalyje aprašyto amino (370 mg, 1,7 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 24 val. Po to reakcijos mišinys plaunamas iš eilės 10 % citrinos rūgštimi, vandeniu, sočiu NaHCO_3 , sočiu NaCl ir džiovinamas (MgSO_4). Nugarinamas tirpiklis, liekana chromatografuojama per silikagelį (3:2 heksanai/EtOAc) ir gaunama 0,41 g (61 %) baltos

putų pavidalo medžiagos. ^1H BMR (CDCl_3) δ : 5,04 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 13,18$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 13,18$ Hz, 1H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 5H), 1,78 (t, $J = 10,0$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (m, 2H); MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 426,3 (29 %), $\text{M}+\text{H}-56$ 370,2 (43 %); IR (KBr): 2976, 2930, 1714, 1632, 1592, 1522, 1476, 1452, 1392, 1366, 1168 cm^{-1} .

F dalis: Į E dalyje aprašytą produktą (380 mg, 0,89 mmol) įpilama 10 ml 30 % TFA/ CH_2Cl_2 ir maišoma 4 val. Tirpikliai nugarinami, ir įpilama 10 ml dioksano. Mišinys atšaldomas iki 0 °C, įpilama 2 ml 1N NaOH, o po to pridedama di-*t*-butildikarbonato (0,22 g, 0,98 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 48 val. kambario temperatūroje. Mišinys sukonzentruojamas ir paskirstomas tarp EtOAc ir vandens. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas 10 % citrinos rūgštimi, ekstrahuojamas EtOAc ir džiovinamas (MgSO_4). Negyna liekana chromatografuojama per silikagelį (10 % MeOH/ CH_2Cl_2) ir gaunama 0,23 g (69 %) baltos putų pavidalo medžiagos. Lyd. temp.: 159-165 °C. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,95 (t, $J = 5,86$ Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 13,18$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 13,90$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,07 (t, $J = 12,82$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 3,66, 8,05$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 3,66, 7,70$ Hz, 1H), 2,82 (t, $J = 5,86$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 12,82$ Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (dd, $J = 7,69, 14,6$ Hz, 1H), 1,67-1,60 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,04 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H) m.d.; MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 387 (100 %); IR (KBr): 3352, 1692, 1630, 1588, 1518, 1448, 1210, 1176, 1140 cm^{-1} .

G dalis: F dalyje aprašytas produktas (217 mg, 0,59 mmol) kopuliuojamas su metilo L- N^2 -*p*-toluilsulfonildiaminopropionatu pagal 43D pavyzdyje aprašytą metodiką. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį (2 % MeOH/ CH_2Cl_2) ir gaunama 230 mg (63 %) putų pavidalo medžiagos. ^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,72 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,70 (pl., 2H), 4,50 (d, 1H), 3,99 (pl., 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 3H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,85 (pl., 4H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (m, 2H) m.d.; MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 624,5 (72 %), $\text{M}+\text{H}-56$ 568,3 (98 %).

H dalis: G dalyje aprašytas produktas (200 mg, 0,32 mmol) hidrolizuojamas ličio hidroksidu (20 mg, 0,48 mmol) 1:1 MeOH/vandenyje 48 val. Tirpikliai nugarinami vakuumu, liekana ištirpinama vandenyje, parūgštinama 10 % citrinos rūgštimi, ekstrahuojama EtOAc ir džiovinama (MgSO_4). Negryna rūgštis veikiama 15 ml 30 %

TFA/CH₂Cl₂ 24 val. Negryna TFA druska gryninama didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu ir gaunama 21 mg (11 %) putų pavidalo kietos medžiagos. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 8,15 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,37 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,83 (kv, J = 9 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,12-2,90 (m, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,50-2,20 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,35 (m, 2H) m.d.; didelės skiriamosios gebos MS: (M+H)⁺ išskaičiuota 510,202246, rasta 510,203464.

1769 pavyzdys

N²-p-toluensulfonil-N³-[3-(N-(4-piperidinilmetil)-N-(metil)aminokarbonil)izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgštis
TFA druska se536

A dalis: Į aukščiau aprašyto 4-tret-butiloksikarbonipiperidinilmetilamino (1,93 g, 0,009 mol) tirpalą 20 ml CH₂Cl₂ 0 °C temperatūroje pridedama piridino (1,1 ml, 0,014 mol), o po to lėtai pridedama trifluoracto rūgšties anhidrido (1,4 ml, 0,009 mol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val, po to praskiedžiamas CH₂Cl₂, plaunamas iš eilės 10 % citrinos rūgštimi, vandeniu, sočiu NaHCO₃, sočiu NaCl ir džiovinamas (MgSO₄). Perkristalinus iš CH₂Cl₂/heksanų, gaunama 2,4 g (86 %) ryškiai geltonos spalvos kietos medžiagos. Lyd. temp.: 123-125 °C; ¹H BMR (CDCl₃) δ: 4,74 (m, 1H), 4,56 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,0 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,75 (t, J = 13 Hz, 1H), 1,82 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (m, 2H) m.d.; MS (NH₃-Cl) m/z (M+NH₄)⁺ 328 (100 %), (M+NH₄-56)⁺ 272,1 (100 %); IR (KBr): 3354, 1686, 1526, 1200, 1140 cm⁻¹.

B dalis: Į A dalyje aprašyto produkto (400 mg, 1,29 mmol) tirpalą 2 ml DMF pridedama NaH (62 mg, 1,6 mmol). Po 1 val. pridedama metilo jodido (0,1 ml, 1,6 mmol), ir reakcijos mišinys patalpinamas į 60 °C temperatūros alyvos vonią 24 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir paskirstomas tarp EtOAc ir vandens. Organinis sluoksnius plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas (MgSO₄). Reakcija pilnai neįvyko, todėl ji dar kartą kartojama aukščiau minėtomis sąlygomis, ir apdorojus, gaunama 322 mg (77 %) geltonos alyvos. Negrynas trifluoracetatas ištirpinamas 20 ml 1:1 MeOH/vandens mišinio,

pridedama K_2CO_3 (150 mg, 1,1 mmol), ir mišinys maišomas 36 val. Tirpikliai nugarinami vakuume, o liekana paskirstoma tarp EtOAc ir vandens. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc, ir sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$), nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama 194 mg (89 %) alyvos. 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 3,15 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (pl.s, 1H), 2,61 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 0,87 (m, 1H) m.d.; MS (NH_3 -CI) m/z ($M+H$)⁺ 229 (100 %), ($M+NH_4$)⁺ 246 (15 %); IR (KBr): 2924, 1696, 1160 cm^{-1} .

C dalis: B dalyje aprašytas produktas (173 mg, 0,76 mmol) kopuliuojamas su rūgštimi (iš ankstesnio pavyzdžio B dalies) pagal 43D pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunama 177 mg (54 %) geltonos alyvos. 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 5,02 (m, 1H), 4,59-4,50 (pl.m, 2H), 3,48 (dd, $J = 10,62, 17,58$ Hz, 1H), 3,15-3,02 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,0-1,91 (pl.m, 1H), 1,73 (t, $J = 11,72$ Hz, 2H), 1,46 (s, 18H), 1,28 (m, 2H) m.d.; MS (NH_3 -CI) m/z ($M+H$)⁺ 440,2 (100 %), ($M+NH_4$)⁺ 457,3 (23 %), ($M+NH_4$ -56)⁺ 384,2 (73 %); IR (KBr): 2976, 2932, 1730, 1694, 1634, 1162 cm^{-1} .

D dalis: C dalyje aprašytas produktas (170 mg, 0,387 mmol) deblokuojamas ir selektyviai vėl blokuojamas, kaip ir 1F dalyje, ir gaunama geltona putų pavidalo medžiaga. 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 5,10 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,90 (pl.m, 1H), 1,75 (pl.m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (pl.m, 2H) m.d.; MS (NH_3 -CI) m/z ($M+NH_4$)⁺ 401 (100 %).

E dalis: D dalyje aprašytas produktas (148 mg, 0,386 mmol) kopuliuojamas su metilo L- N^2 -p-toluilsulfonildiaminopropionatu pagal 43D pavyzdyje aprašytą metodiką. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį (3 % MeOH/ CH_2Cl_2) ir gaunama 230 mg skaidraus stiklo pavidalo medžiagos, kurioje yra nedidelis kiekis priemaišų. 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 7,72 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,61 (pl.m, 1H), 4,45 (pl.m, 1H), 3,97 (pl.m, 1H), 3,63-3,54 (s+m, 5H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,15 (pl.m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,75-2,5 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,78 (pl.m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (m, 2H) m.d.; MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 638 (100 %).

F dalis: E dalyje aprašytas produktas (230 mg, 0,36 mmol) hidrolizuojamas, deblokuojamas, ir išgryninus didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu, gaunama 134 mg (58 %) baltų miltelių pavidalo medžiagos. Lyd. temp.: 69-72 °C. 1H BMR

(DMSO- d_6) δ : 8,35 (pl.m, 2H), 8,10 (pl.m, 2H), 7,65 (d, $J = 6,96$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,05$ Hz, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,0-3,5 (m, 6H), 3,35 (m, 1H), 3,14 (t, $J = 10,98$ Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,0 (pl.m, 1H), 1,80-1,74 (pl.m, 2H), 1,18 (m, 2H) m.d.; MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 524 (100 %); IR (KBr): 3300-2800 pl., 1736, 1632, 1202, 1162 cm^{-1} .

1774 pavyzdys

N^2 -p-toluilsulfonil- N^3 -[3-(4-piperidinilaminokarbonil)-izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas se535

A dalis: Rūgštis (iš anksčiau aprašytos B dalies, 225 mg, 0,98 mmol) kopuliuojama su 1-tret-butiloksikarbonil-4-aminopiperidinu (Obase, H. ir kt., *J. Het. Chem.*, 1983, 20, 565) kaip aprašyta 43D pavyzdyje. Gaunama balta putų pavidalo medžiaga, kurios išeiga yra 78 %. 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 6,50 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,43 (dd, $J = 10,62, 17,95$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 7,69, 18,3$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 12,45$ Hz, 2H), 2,76 (dd, $J = 6,22, 16,11$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 6,95, 16,11$ Hz, 1H), 1,94 (d, $J = 9,88$ Hz, 2H), 1,46 (s, 18H), 1,41 (m, 2H) m.d.; MS (NH_3 -CI) m/z ($M+H$)⁺ 412,2 (69 %), ($M+NH_4$)⁺ 429,3 (50 %), ($M+NH_4-56$)⁺ 373,2 (100 %); IR (KBr): 3424, 2866, 1728, 1692, 1536, 1426, 1368, 1238, 1162 cm^{-1} .

B dalis: A dalyje aprašytas produktas (300 mg, 0,73 mmol) buvo deblokuotas TFA ir selektyviai vėl blokuotas di-t-butildikarbonatu ir gauta 270 mg baltos putų pavidalo medžiagos. 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 6,64 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,47 (dd, $J = 10,99, 17,96$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 7,69, 17,95$ Hz, 1H), 2,89 (t+dd, 3H), 2,72 (dd, $J = 6,95, 16,11$ Hz, 1H), 1,94 (d, $J = 12,82$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,46 (pl.m, 2H) m.d.; MS (NH_3 -CI) m/z ($M+NH_4$)⁺ 373 (100 %).

C dalis: B dalyje aprašytas produktas (260 mg, 0,73 mmol) buvo kopuliuojamas su metilo L- N^2 -p-toluilsulfonildiaminopropionatu pagal 43D pavyzdyje aprašytą metodiką. Negryna putų pavidalo medžiaga buvo chromatografuojama per silikagelį (2 % MeOH/ CH_2Cl_2) ir gaunama 289 mg (65 %) baltos putų pavidalo medžiagos. 1H BMR

(CDCl₃) δ : 7,71 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 6,59 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 5,86 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 4H), 3,63-3,56 (s+m, 5H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85 (t, J = 12,45 Hz, 2H), 2,62 (m, 2,57 (dd, J = 6,95, 16,11 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 9,88 Hz, 2H), 1,46 (s, 18H), 1,41 (mH), 2,43 (s, 3H), 1,94 (d, J = 12,82 Hz, 2H), 1,45 (s+m, 9+2H) m.d.; MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 610,3 (100 %).

D dalis: C dalyje aprašytas produktas (289 mg, 0,47 mmol) buvo hidrolizuojamas ir deblokuojamas taip kaip aprašyta aukščiau, ir gauta 224 mg (78 %) baltų miltelių. Lyd. temp.: 88-91 °C. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ : 8,66-8,57 (d+m, J = 7,69 Hz, 2H), 8,30 (pl.m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 4,94 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,87 (kv, J = 6,95 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 4H), 3,07-2,89 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,73 (kv, J = 10,6 Hz, 2H) m.d.; MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 496,3 (100 %); IR (KBr): 3300-2800 pl., 1736, 1666, 1544, 1162 cm⁻¹.

1945 pavyzdys

N²-3-metilfenilsulfonil-N³-[3-(2-piperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)- 2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

A dalis: Metilo 3-(2-N-t-butiloksikarbonilpiperidin-4-il)etil]izoksazolin-5(*R,S*)-ilacetatas

I metilvinilacetato (352 g, 0,35 mol) tirpalą CH₂Cl₂ (175 ml) pridedama 5 % natrio hipochlorito tirpalo (210 ml, 0,15 mol). Mišinys intensyviai maišomas kambario temperatūroje, ir per 15 val. pridedamas (3N-t-butiloksikarbonilpiperidin-4-il)propanalio oksimo (189 pavyzdžio B dalis, 17,60 g, 68,6 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (50 ml). Mišinys praskiedžiamas vandeniu ir CH₂Cl₂, atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis plaunamas CH₂Cl₂. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), koncentruojami vakuumu, ir alyvos pavidalo liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (10-50 % EtOAc/heksanuose laipsniškas gradientas). Gaunama 10,35 g (42 %) norimo izoksazolino, kuris yra aukso spalvos alyva. Analizė: išskaičiuota pagal C₁₈H₃₀N₂O₅: C 61,00, H 8,53, N 7,90; rasta: C 61,07, H 8,50, N 7,80.

B dalis: 3-(2-N-t-butiloksikarbonilpiperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(R,S)-ilacto rūgštis

Į metilo 3-(2-N-t-butiloksikarbonilpiperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(R,S)-ilacetato (10,35 g, 29,20 mmol) tirpalą THF (100 ml) pridedama 0.5 M LiOH (80 ml, 40 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį (18 val.), po to vakuume sukonzentruojamas iki pusės jo tūrio. Tirpalas parūgštinamas iki pH 4, ir gautas šiek tiek drumstas tirpalas plaunamas CH₂Cl₂ (4 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO₄), koncentruojami vakuume, ir liekana laikoma vakuume tol, kol pasiekia pastovų svorį. Gaunama 9,74 g (98 %) norimos rūgšties. Analizė: išskaičiuota pagal C₁₇H₂₈N₂O₅: C 59,98, H 8,29, N 8,23; rasta: C 60,19, H 8,42, N 7,87.

C dalis: t-Butilo N²-3-metilfenilsulfonil-N³-[3-(N-t-butiloksikarbonil-2-piperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionatas

Į 3-(2-N-t-butiloksikarbonilpiperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(R,S)-ilacto rūgšties (165 mg, 0,485 mmol) ir t-butilo N²-3-metilfenilsulfonil-(S)-2,3-diaminopropionato hidroklorido (170 mg, 0,485 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama Et₃N (0,2 ml, 1,4 mmol), o po to TBTU (160 mg, 0,498 mmol). Gautas mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje, praskiedžiamas EtOAc (50 ml), plaunamas vandeniu (4 x 20 ml), sočiu NaHCO₃ (30 ml), sočiu NaCl ir džiovinamas (MgSO₄). Sukoncentravus vakuume ir palaikius vakuume iki pastovaus svorio, gaunama 271 mg (88 %) norimo amido; MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 637 (M+H)⁺, 20 %, 537 (M+H-C₄H₉CO₂)⁺, 51 %.

D dalis: N²-3-metilfenilsulfonil-N³-[3-(2-piperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

Į t-butilo N²-3-metilfenilsulfonil-N³-[3-(N-t-butiloksikarbonil-2-piperidin-4-il)etil]izoksazolin-5-(R,S)-ilacetil]-(S)-2,3-diaminopropionato (261 mg, 0,410 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (2 ml) pridedama TFA (2 ml, 26 mmol). Palaikius 2 val. kambario temperatūroje, tirpalas koncentruojamas vakuume, ir liekana trinama su eteriu (3 x 5 ml). Gauti balti milteliai gryninami atvirkščiųjų fazių didelio slėgio chromatografijos metodu, ir gaunama 202 mg (83 %) norimo piperidino; MS (ESI, e/z, santykinis intensyvumas): 481 (M+H)⁺, 100 %.

2103 pavyzdys

N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska

A dalis: Metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-N-t-butiloksikarbonil-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionatas (1,40 mmol) maišomas su 4M HCl/dioksane (10 ml, 40 mmol) 25 °C temperatūroje. Po 2,5 val. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o likęs HCl/dioksanas pašalinamas vis pridedant tolueno ir nugarinat. Į liekaną pridedama 3-(4-N-t-butoksikarbonilamidinofenil)izoksazoli-5(*R,S*)-ilacto rūgšties (510 mg, 1,47 mmol), TBTU (480 mg, 1,50 mmol) ir DMF (15 ml). Pridedama trietilamino (0,830 ml, 603 mg, 5,97 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje per naktį. Šis mišinys praskiedžiamas vandeniu (70 ml) ir ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu (2 x), 5 % kalio hidroftalato buferiu (pH 4) (25 ml), 5 % vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu. Išdžiovinus $MgSO_4$ nugarinus lakias medžiagas ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (etilacetatas), gaunama 0,598 g norimo produkto, kurio grynumas yra 96 % (pagal analitinės didelio slėgio skysčių chromatografijos duomenis (4,6 mm x 25 cm, C18 atvirkščioji fazė, 1 ml/min, 0,05 % TFA/10-90 % AcCN/vanduo gradientas per 20 min., produkto pikas yra ties 12,9 min.)). 1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 6.52 (pl.m, 1H), 6.07 (pl.d, 1H), 5.11 (pl.m, 1H), 4.02 (pl.m, 1H), 3.66/6.67 (2s, diastereomerai, metilo esteris), 3.67-3.45 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.60/2.61 (2s, 3H, diastereomerai, izoksazolo metilas), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.38/2.41 (2s, 3H, diastereomerai, izoksazolo metilas), 1.56 (s, 9H, t-Bu); MS (ESI): m/e 607,2 ($M+H$)⁺.

B dalis: N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-N-t-butiloksikarbonil-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Į 200 mg (0,329 mmol) metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-N-t-butiloksikarbonilamidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diamino-propionato tirpalą 15 ml THF/MeOH/vandens 1:1:1 pridedama 138 mg (3,29 mmol) LiOH. Po 2 val. analitinė didelio slėgio skysčių chromatografija (jos sąlygos duotos A dalyje, produkto išėjimo laikas - 11,7 min.) parodė, kad reakcija įvyko 97 %. Nugarinus lakias medžiagas ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gauta 0,164 g 91 % grynumo (chromatografijos sąlygos nurodytos A dalyje) norimo produkto, kuris yra laisvos rūgšties ir jos ličio druskos mišinys (rasta 0,55 % Li pagal elementinės analizės duomenis). ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,5, 8,4$ Hz, 2H), 5,02 (m, 1H), 3,58-3,08 (m, 5H), 2,55 (s, 3H, izoksazolo metilas), 2,60-2,37 (m, 2H), 2,34 (s, 3H, izoksazolo metilas), 1,45 (s, 9H, t-Bu); MS (ESI): m/e 593,3 ($M+H$) $^+$, m/e 493,2 ($M\text{-Boc}$) $^-$.

C dalis: N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato trifluoracto rūgšties druska

N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-N-t-butiloksikarbonilamidinofenil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato (137 mg, 0,231 mmol) tirpalas 4 ml CH_2Cl_2 ir 2 ml TFA maišomas 4 val., po to praskiedžiamas 60 ml eterio. Išdžiovinus nuosėdas, gaunama 0,103 g norimo produkto, kuris yra balta kieta medžiaga. Jos grynumas, nustatytas iš analitinės didelio slėgio skysčių chromatografijos duomenų (chromatografijos sąlygos nurodytos A dalyje) yra 96 %. ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,79 (pl.s, 1H), 9,72 (pl.s, 1H), 9,29 (pl.s, 2H), 8,25 (pl.s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,87 (s, 4H), 5,02 (pl.m, 1H), 3,78 (pl.s, 1H), 3,60-3,08 (m, 4H), 2,54 (s, 3H, izoksazolo metilas), 2,34 (s, 3H, izoksazolo metilas), 2,62-2,34 (m, 2H); MS (ESI): m/e 493,3 ($M+H$) $^-$; didelės skiriamosios gebos MS (FAB): m/e išskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ ($M+H$) $^-$ 493,150544, rasta 493,148681.

2103a pavyzdys

N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska (kita hidrolizės metodika)

Metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochloridas (B dalyje amonio acetatas pakeičiamas amonio chloridu, 1,3 g, 2,6 mmol) maišomas 6N HCl (150 ml) kambario temperatūroje 20 valandų. Nugarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gaunamas negrynas hidrochloridas, kuris yra balta kieta medžiaga (1,1 g, 87 %). Išgryninus 0,17 g negryno produkto preparatinės didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu (Vydac C18 atvirkščiųjų fazių kolonėlė; 2 x 25 cm; 10 ml/min srauto greitis; 254 nm; gradientas: nuo 100 % H_2O su 0,05 % TFA iki 20 % H_2O ir 80 % CH_3CN su 0,05 % TFA per 50 min.), gaunama 0,12 g (70,6 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. Chiralinė didelio slėgio skysčių chromatografinė analizė (SFC, Chiralcel OD; 0,46 x 25 cm; 30 °C; 2,0 ml/min. srauto greitis; 0,1 % TFA/22 % MeOH/78 % CO_2 ; 280 nm; 150 atm) parodė, kad medžiagoje yra >99 % d.e., lyginant su (*S,S*)-diastereomeru, o cheminis grynumas yra >98 %. MS (ESI): m/e 493 ($M+H$)⁺; didelės skiriamosios gebos MS (FAB): m/e išskaičiuota pagal $C_{20}H_{24}N_6O_7S$ ($M+H$)⁺ 493,150649, rasta 493,150544.

2103b pavyzdys

N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties metansulfonatas

A dalis: Metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Į 3-(4-cianofenil)izoksazoli-5(*R*)-ilacto rūgšties (252 mg, 0,725 mmol) ir metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)-(*S*)-2,3-diaminopropionato hidrochlorido (28,24 g, 70 % grynumo, 63,0 mmol) suspensiją DMF (200 ml) pridedama TBTU (28,90 g 90 mmol). Mišinys atšaldomas iki 0 °C, ir sulašinamas Et_3N (31,4 ml, 225 mmol). Gautas mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros per naktį (18 val), po to praskiedžiamas EtOAc (500 ml), plaunamas vandeniu (4 x 200 ml), sočiu $NaHCO_3$ (100 ml), sočiu NaCl (100 ml) ir džiovinamas ($MgSO_4$). Sukoncentravus vakuume ir išlaikius vakuume tol, kol pasiekiamas pastovus svoris, gaunama 25,06 g (81 %) norimo amido; 1H BMR (300 MHz,

CDCl_3) δ : 8,77 (pl.s, 1H), 8,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 17,2, 10,6$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,54 (s, 3H, sutampa su m, 1H, $\text{DMSO}-d_5$), 2,37 (dd, $J = 14,6, 7,0$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

B dalis: Metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)-izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato acetatas

I metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-cianofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato (25,06 g, 51,17 mmol) tirpalą bevandeniam MeOH (750 ml) 0 °C temperatūroje burbuliuokais leidžiamos HCl dujos 3 valandas. Tada gautas tirpalas paliekamas sušilti iki kambario temperatūros per naktį (18 val), po to nugarinamas tirpiklis, ir gaunama alyva. Ši alyva trinama su eteriu (3 x 100 ml), ir gauta kieta medžiaga laikoma vakuume tol, kol pasiekia pastovų svorį. Tada negrynas imidatas ištirpinamas MeOH (1 l) ir pridedama amonio acetato (20,0 g, 259 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to koncentruojamas vakuume. Perkristalinus liekaną iš EtOH, gaunama 21,75 g negryno amidino. Dalis šios medžiagos (8,5 g) gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (20 % MeOH-EtOAc) ir gaunama 3,77 g (33 %) 97,6 % grynumo amidino (analitinė didelio slėgio skysčių chromatografija: 4,6 mm x 25 cm, C18 atvirkščioji fazė, 1 ml/min, 0,05 % TFA/10-90 % AcCN/vandens gradientas per 20 min). ^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,26 (pl.t, 1H), 7,86 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 17,2, 10,6$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H, sutampa su m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,53 (s, 3H, sutampa su m, 1H, $\text{DMSO}-d_5$), 2,54 (s, 3H), 2,36 (dd, $J = 14,6, 7,0$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); MS (ESI): m/e 507,3 ($M+H$) $^+$.

C dalis: N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgštis (fermentinė hidrolizė)

I metilo N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)-izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato HOAc druskos (1,866 g, 3,29 mmol) tirpalą 0,4 N Hepes buferyje (pH 7,1, 220 ml, 15 mmol) pridedama triušio kepenų esterazės (3,6 M kristalinė suspensija amonio sulfato, 2000 vienetų, Sigma). Gautas tirpalas inkubuojamas 37 °C temperatūroje 60 valandų. Ultrafiltracijos (Amicon YM-10 membrana) būdu iš

reakcijos mišinio pašalinamas baltymas, o filtratas koncentruojamas vakuume ir liofilizuojamas. Gryninama naudojant atvirkščiųjų fazių silikagelio kolonėlę (5 x 9,5 cm vandenyje; negryna medžiaga įkraunama į kolonėlę ištirpinta vandenyje, po to eliuuojama vandeniu (1200 ml) ir 5, 10, 20 ir 30 % $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ tirpalų porcijomis po 500 ml.). Frakcijos, kuriose yra norimas produktas, supilamos kartu, pašalinamas acetonitrilas, o vandeninis tirpalas liofilizuojamas. Gaunama 1,5 g (93 %) gryno cviterjono. ^1H BMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,93 (t, 1H), 7,76 (s, 4H), 4,98 (m, 1H), 3,17-3,50 (m, 5H, sutampa su vandens signalu), 2,66 (dd, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,36 (dd, 1H); MS (ESI): m/e 493,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

D dalis: N^2 -(3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonil)- N^3 -[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-(*R*)-ilacetil]-(*S*)-2,3-diaminopropano rūgšties metansulfonrūgšties druska

Į cviterjono (2,75 g, 5,43 mmol) tirpalą 50 % $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (135 ml) pridedama metansulfonrūgšties (0,57 g, 5,97 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. ir gaunamas skaidrus tirpalas. Tirpikliai nugarinami vakuume, o liekana palaikoma vakuume keletą valandų. Negrynas mezilatas tirpinamas karštame acetone ir vandenyje tol, kol tirpalas pasidaro skaidrus (bendras tūris - 120 ml). Nufiltravus karštą tirpalą, tirpalas lėtai atšaldomas ir padedamas į šaldytuvą 24 val. Susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinus vakuume, gaunama 1,72 g (52 %) norimo junginio. ^1H BMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,37 (pl.s, 2H), 9,03 (pl.s, 2H), 8,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,88 (s, 4H), 5,03 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,57 (dd, $J = 17,2, 10,6$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 17,6, 7,7$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 17,6, 7,7$ Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 14,6, 6,6$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (dd, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H, MsOH); MS (ESI): m/e 493,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$: C 42,85, H 4,79, N 14,05, S 10,89; rasta: C 42,45, H 4,74, N 14,05, S 11,19.

2420 pavyzdys

Metilo N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilformil]-(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska. sc568

^1H BMR (CDCl_3 δ : 7,38 (1H, pl), 6,95 (1H, pl.) 5,65 (1H, m), 4,98 (1H, m), 4,42 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,25 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,4 (2H, m), 1,95 (2H, pl.), 1,6 (5H, m), 1,48 (2H, m), 1,35 (4H, m), 0,94 (3H, m) m.d.; MS (ESI): 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ laisva bazė.

2421 pavyzdys

Metilo N^2 -*p*-toluensulfonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilformil]-
(*S*)-2,3-diaminopropionato TFA druska. sc570

^1H BMR (CDCl_3 δ : 7,8 (1H, m), 7,68 (2H, m), 7,3 (3H, m), 5,7 (1H, m), 4,92 (1H, m), 4,1 (1H, m), 4,0 (1H, m), 3,7 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,45 (3H, m), 2,9 (2H, pl.), 2,4 (3H, s), 2,38 (2H, m), 1,9 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,35 (2H, m) m.d.; MS (ESI): 495,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ laisva bazė.

2422 pavyzdys

N^2 -*p*-toluensulfonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilformil]-(*S*)-2,3-
diaminopropano rūgšties TFA druska. sc571

^1H BMR (CD_3OD) δ : 7,7 (2H, m), 7,32 (2H, m), 6,95 (1H, pl.) 4,85 (1H, m), 4,1 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,32 (3H, m), 3,2 (2H, m), 2,9 (2H, m), 2,4 (5H, m), 1,95 (2H, m), 1,62 (3H, m), 1,48 (2H, m), 1,35 (4H, m) m.d.; MS (ESI): 481,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ laisva bazė.

2423 pavyzdys

N^2 -*n*-butiloksikarbonil- N^3 -[3-(4-piperidinilpropil)izoksazolin-5-(*R,S*)-ilformil]-(*S*)-
2,3-diaminopropano rūgšties TFA druska

^1H BMR (CD_3OD) δ : 4,92 (1H, m), 4,3 (1H, m), 4,05 (2H, m), 3,6 (2H, m), 3,38 (3H, m), 3,15 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,35 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,6 (5H, m), 1,35 (6H, m), 0,95 (3H, m) m.d.; MS (ESI): 427,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ laisva bazė.sc573.

2500 pavyzdys

Metilo N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

A dalis: Metilo N^2 -Cbz-L-2,3-diaminopropionato HCl druska

Į N^2 -Cbz-L-2,3-diaminopropano rūgšties (Bachem, 220 g, 0,923 mol) tirpalą MeOH (2 l) 0 °C temperatūroje per 20 min. pridedama tionilo chlorido (76 ml, 1,04 mol). Tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros per naktį (18 val.) ir sukonzentravus, gaunama kieta medžiaga. Perkristalinus šią kietą medžiagą iš CHCl_3 -MeOH, gaunama 172 g (64 %) norimo esterio: ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,38 (pl., 3H), 7,96 (d, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,14 (m, 2H).

B dalis: Metilo N^2 -Cbz- N^3 -Boc- L-2,3-diaminopropionatas

Į metilo N^2 -Cbz-(*S*)-2,3-diaminopropionato HCl druskos (172 g, 0,596 mol) ir di-tret-butildikarbonato (129,05 g, 0,591 mol) tirpalą CH_2Cl_2 (2 l), atšaldytą ledo vonioje, pridedama sotaus NaHCO_3 tirpalo (1200 ml, 0,96 mol), ir tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros per naktį (18 val.). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis plaunamas CH_2Cl_2 (2 x 500 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami. Gauta balta kieta medžiaga trinama su heksanais (3 x 500 ml) ir išdžiovinus vakuume, gaunama 195,99 g (93 %) norimos medžiagos; ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,60 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,88 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

C dalis: Metilo N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionatas

Į metilo N^2 -Cbz- N^3 -Boc-(*S*)-2,3-diaminopropionato (54,7 g, 0,155 mol) tirpalą EtOH (300 ml) pridedama 10 % Pd/C (4,0 g). Mišinys supilamas į Paro aparatą ir hidrinamas, esant 50 psi (344,7 kPa) slėgiui, per naktį (18 val.). Katalizatorius

nufiltruojamas, perplaunamas EtOH (3 x 50 ml) ir filtratą sukonzentravus vakuume ir liekaną palaikius vakuume, gaunama 32,63 g (96 %) laisvos aminobazės, kuri yra aukso spalvos klampus skystis; ^1H BMR (DMSO- d_6) δ : 8,20 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,36 (pl., 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (t, 1H), 3,18 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

2502 pavyzdys

3-(4-Cianofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacto rūgšties izomerų atskyrimas kristalinimo būdu

3-(4-Cianofenil)izoksazolin-5(*R,S*)-ilacto rūgštis (127 g, 0,55 ml) ir (+)-cinchonidinas (180,37 g, 0,55 mol) sudedami į acetoną (2,0 l), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje mažiausiai 1,5 val. Gautos nuosėdos (169,21 g) nufiltruojamos. Šios nuosėdos, maišant, ištirpinamos karštame acetone (4,0 l). Kai jos pilnai ištirpsta, tirpalas paliekamas stovėti per naktį. Susidarę kristalai nufiltruojami, ir vėl perkristalinus iš acetono, gaunama 3-(4-cianofenil)izoksazolin-5(*S*)-ilacto rūgšties / (+)-cinchonidino druska, kurios bendra išeiga yra 33 %, ir joje yra >99 % vieno diastereohero. 3-(4-Cianofenil)izoksazolin-5(*S*)-ilacto rūgštis išskiriama iš jos cinchonidino druskos komplekso, suspendavus druską eteriniame HCl (1N), nufiltravus kietą medžiagą, kai susidaro pusiausvyra, ir nugarinus eterinį tirpalą, gaunama kietą 3-(4-cianofenil)izoksazolin-5(*S*)-ilacto rūgštį. R izomeras gali būti gautas iš pokristalizacinio tirpalo. Kitos naudotinos chiralinės bazės yra: efedrinas, 2-fenilglicinolis, 2-amino-3-metoksi-1-propanolis, chinidinas ir pseudoefedrinas.

2503 pavyzdys

Bendroji (Ie) ir (If) formulių junginių gavimo metodika

A dalis. Z-2,3-diaminopropano rūgštis (2,5 g, Fluka) sumaišoma su Fmoc-N-hidroksisukcinimidu (1,1 ekv., 3,89 g) ir NaHCO_3 (3 ekv., 2,65 g) dioksane (24 ml) ir H_2O (21 ml). Pamašius kambario temperatūroje per naktį, su Na_2CO_3 nustatomas tirpalo pH lygus 9. Tirpalas ekstrahuojamas tris kartus etilo eteriu, po to maišant vandeninis

sluoksnius parūgštinaamas konc. HCl. Esant pH 4-5, iškrenta kieta medžiaga. Ši medžiaga nufiltruojama, perplaunama 1N HCl ir išdžiovinama (93 % išeiga).

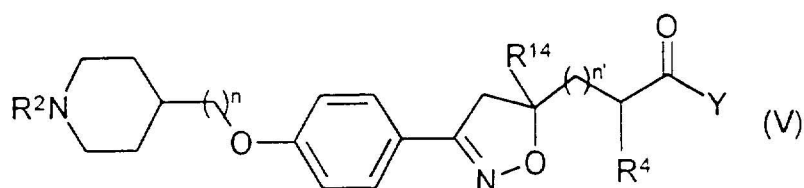
B dalis. Į trifenilfosfino (5 ekv., 3,0 g) tirpalą 20 ml DMF pridedama Wango dervos (2,0 g, 1,16 mmol/g, Advanced Chem. Tech.). Po to pridedama CBr₄ (5 ekv., 3,85 g), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 val. Derva nufiltruojama ir perplaunama DMF. Fmoc-Z-2,3-diaminopropano rūgštis (1,60 g, 1,5 ekv.) ištirpinama 20 ml DMF ir pridedama aukščiau aprašyta derva su 1,5 ekv. DIEA (0,60 ml) ir 1,0 ekv. CsI (0,60 g), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Derva nufiltruojama ir perplaunama DMF ir MeOH. Dervos pakeitimo laipsniui nustatyti matuojamas masės padidėjimas, IR, elementinė analizė ir atliekamas pikrino rūgšties testas, kurie duoda apytikriai 0,8 mmol/g.

C dalis. Aukščiau aprašytas dervos darinys (150 mg) deblokuojamas, maišant 10 min. su 20 % piperidinu/DMF. Fmoc-izoksazolino darinys (1,5 ekv., 0,18 mmol) ištirpinamas 1,5 ml DMF ir pridedamas į dervą su HBTU (1,5 ekv., 68 mg) ir DIEA (1,5 ekv., 32 µl). Vamzdeliai maišomi per naktį, po to džiovinami, perplaunami DMF ir MeOH, ir derva padalinama į dvi dalis. Viena dalis deblokuojama 20 % piperidinu/DMF ir skaldoma, norint gauti pirminio amino analogus. Antroji dalis deblokuojama 20 % piperidinu/DMF ir po to kopuliuojama per naktį su bis-Boc-S-etilizotiokarbamidu (2 ekv., 37 mg) ir DEA (2 ekv., 21 µl) DMF.

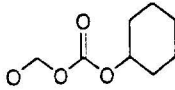
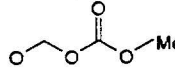
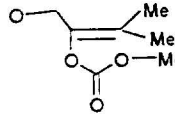
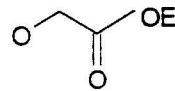
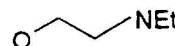
D dalis. Perplovus, junginiai atskeliami nuo dervos, maišant su 1:1 TFA:CH₂Cl₂ dvi valandas. Filtratas nugarinamas vakuume su rotoriniu garintuvu, susidarant alyvai, kuri ištirpinama 1:1 acetonitrilo/vandens mišinyje ir liofilizuojama. Negryna medžiaga analizuojama masių spektroskopijos ir didelio slėgio skysčių chromatografijos metodais. Po to, medžiagos gryninamos atvirkščiųjų fazių didelio slėgio skysčių chromatografijos metodu (ACN:H₂O:0,1 % TFA, C18 kolonėlė).

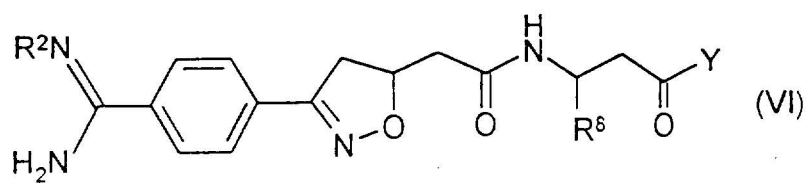
Naudojant aukščiau aprašytus metodus ir organinės sintezės specialistams žinomas jų variacijas, gali būti pagaminami kiti junginiai, duoti 1-2, 2A-2D. 3-14 lentelėse.

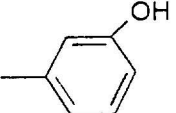
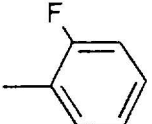
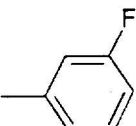
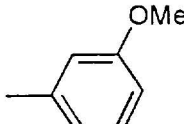
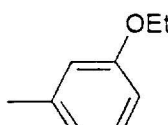
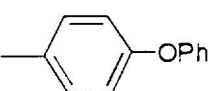
1 lentelė

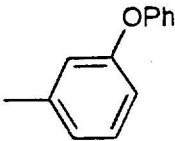
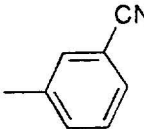
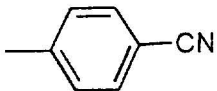
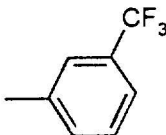
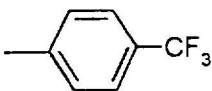
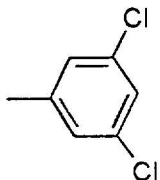
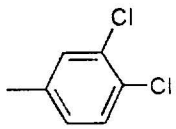
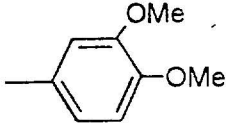
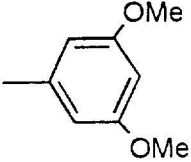


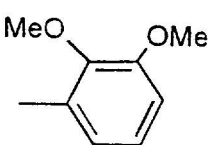
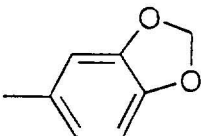
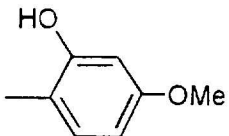
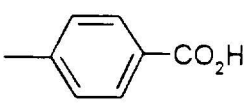
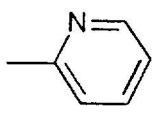
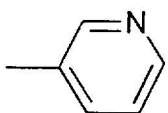
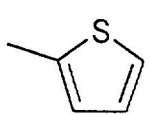
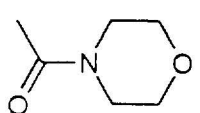
Pav. Nr.	R ²	R ⁴	Y	n	R ¹⁴	n'
1	H	H	OH	2	H	0
2	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OH	2	H	0
3	H	NHSO ₂ CH ₂ Ph	OH	2	H	0
4	H	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	2	H	0
5	H	NHCONC ₄ H ₉	OH	2	H	0
6	H	H	OH	1	H	1
7	H	H	OH	1	H	0
8	H	H	OH	2	H	1
9	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OH	1	H	1
10	H	NHSO ₂ CH ₂ Ph	OH	1	H	1
11	H	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	1	H	1
12	H	NHCONC ₄ H ₉	OH	1	H	1
13	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OMe	2	H	0
14	H	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OMe	2	H	0
15	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OMe	1	H	1
16	H	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OMe	1	H	1
17	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OEt	2	H	0
18	H	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OEt	2	H	0
19	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OEt	1	H	1
20	H	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OEt	1	H	1
21	Boc	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OH	2	H	0
22	Boc	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	2	H	0
23	Boc	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OH	1	H	1
24	Boc	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	1	H	1

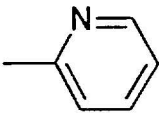
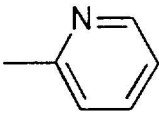
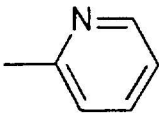
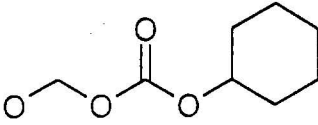
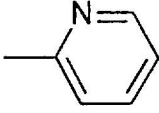
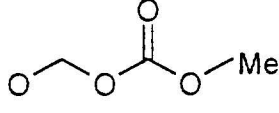
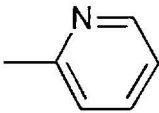
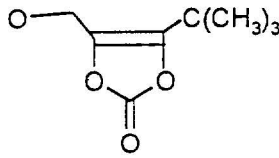
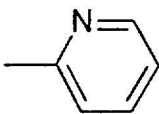
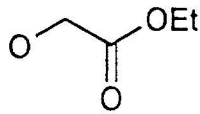
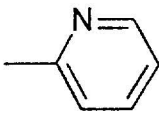
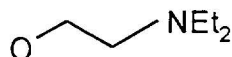
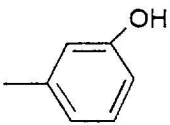
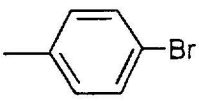
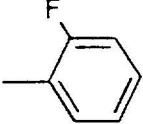
25	Cbz	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OH	2	H	0
26	Cbz	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	2	H	0
27	Cbz	NHSO ₂ nC ₄ H ₉	OH	1	H	1
28	Cbz	NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	1	H	1
29	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉		2	H	0
30	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉		2	H	0
31	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉		2	H	0
32	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉		2	H	0
31	H	NHSO ₂ nC ₄ H ₉		2	H	0
33	H	H	OH	2	CO ₂ Me	0
34	H	H	OMe	2	H	0
35	H	NHSO ₂ CH ₂ Ph	OMe	2	H	0
36	H	NHCO ₂ nC ₄ H ₉	OMe	2	H	0
37	H	H	OMe	1	H	1
38	H	H	OMe	1	H	0
39	H	H	OMe	2	H	1
40	H	NHSO ₂ CH ₂ Ph	OMe	1	H	1
41	H	NHCO ₂ nC ₄ H ₉	OMe	1	H	1
42	H	H	OMe	2	CO ₂ Me	0

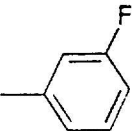
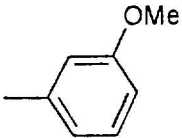
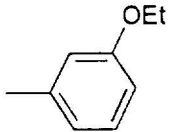
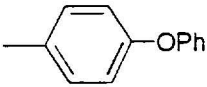
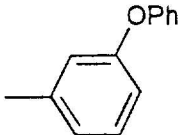
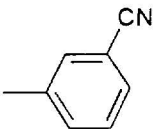
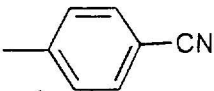
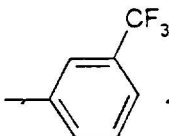
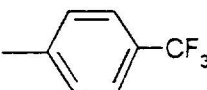


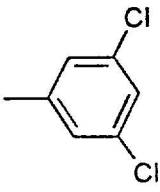
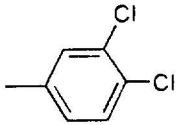
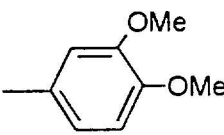
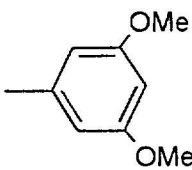
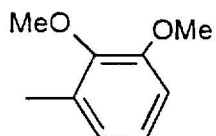
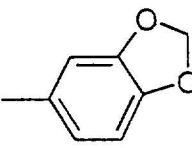
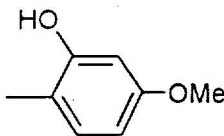
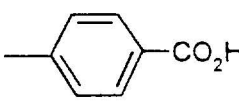
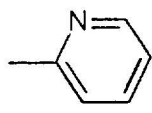
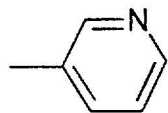
Pav. Nr.	R ²	R ⁸	Y	MS(M+H) ⁺
43	H	Ph	OH	421
43A	H	Ph	OH	H ¹ -BMR
44	H		OH	
45	H		OH	
45	H		OH	
47	H		OH	
48	H		OH	
49	H		OH	
50	H		OH	
51	H		OH	

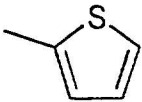
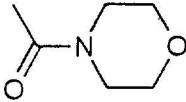
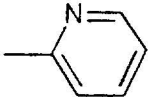
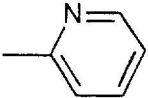
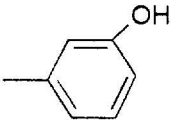
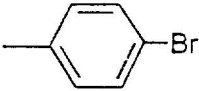
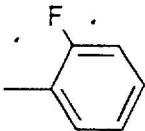
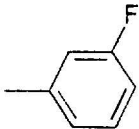
52	H		OH
53	H		OH
54	H		OH
55	H		OH
56	H		OH
57	H		OH
58	H		OH
59	H		OH
60	H		OH
61	H		OH

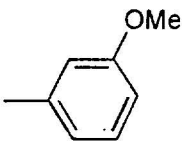
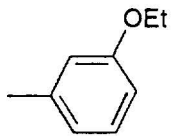
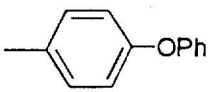
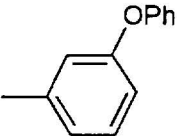
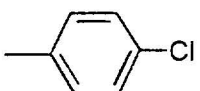
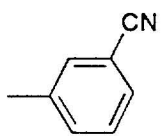
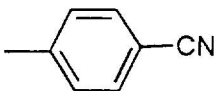
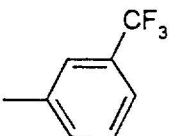
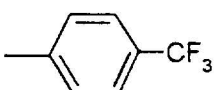
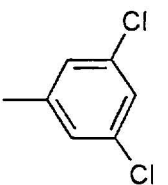
62	H		OH
63	H		OH
64	H		OH
65	H		OH
66	H		OH
67	H		OH
68	H		OH
69	H	Et	OH
70	H	<i>n</i> -Pr	OH
71	H	-C≡CH	OH
72	H	CO ₂ H	OH
73	H	CH ₂ Ph	OH
74	H	CH ₂ CH ₂ Ph	OH
75	H	-C=CH ₂	OH
76	H		OH
80	Cbz	Ph	OH

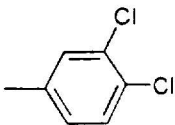
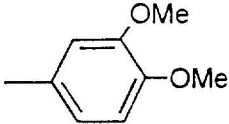
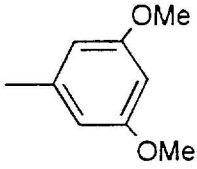
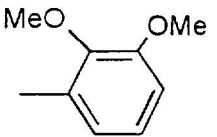
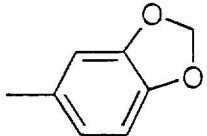
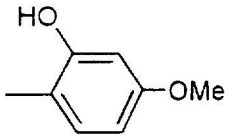
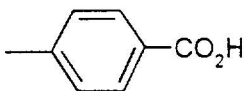
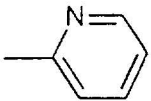
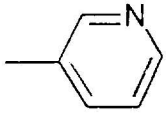
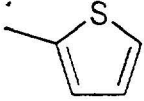
81	Cbz		OH
82	Boc	Ph	OH
83	Boc		OH
84	H		
85	H		
86	H		
87	H		
88	H		
89	H	Ph	OMe
90	H		OMe
91	H		OMe
92	H		OMe

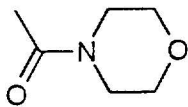
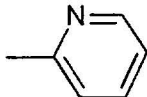
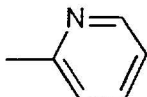
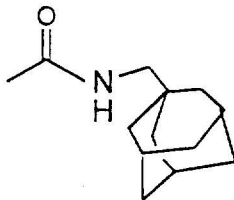
93	H		OMe
94	H		OMe
95	H		OMe
96	H		OMe
97	H		OMe
98	H		OMe
99	H		OMe
100	H		OMe
101	H		OMe
102	H		OMe
103	H		OMe

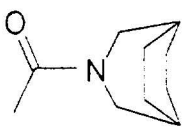
104	H		OMe
105	H		OMe
106	H		OMe
107	H		OMe
108	H		OMe
109	H		OMe
110	H		OMe
111	H		OMe
112	H		OMe
113	H		OMe

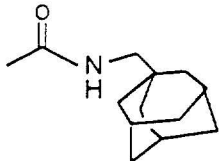
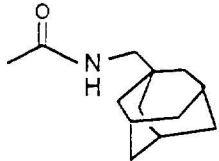
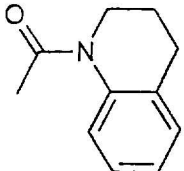
114	H		OMe	
115	H	Et	OMe	361
116	H	n-Pr	OMe	
117	H	-C≡CH	OMe	
118	H	CO ₂ H	OMe	
119	H	CH ₂ Ph	OMe	423
120	H	CH ₂ CH ₂ Ph	OMe	437
121	H	-C=CH ₂	OMe	
122	H		OMe	
126	Cbz	Ph	OMe	
127	Cbz		OMe	
128	Boc	Ph	OMe	
129	Boc		OMe	
130	H	Ph	OMe	
131	H		OEt	
132	H		OEt	
133	H		OEt	
134	H		OEt	

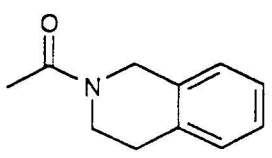
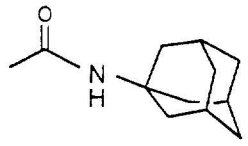
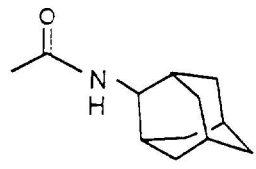
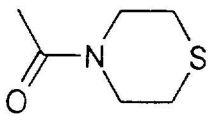
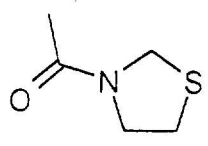
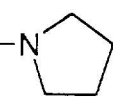
135	H		OEt
136	H		OEt
137	H		OEt
138	H		OEt
139	H		OEt
140	H		OEt
141	H		OEt
142	H		OEt
143	H		OEt
144	H		OEt
145	H		OEt

146	H		OEt
147	H		OEt
148	H		OEt
149	H		OEt
150	H		OEt
151	H		OEt
152	H		OEt
153	H		OEt
154	H		OEt
155	H		OEt
156	H	Et	OEt
157	H	n-Pr	OEt
158	H	-C≡CH	OEt

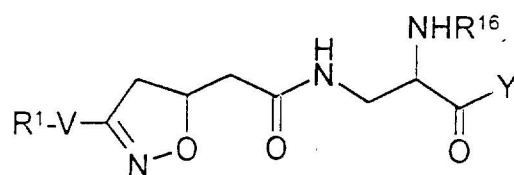
159	H	CO ₂ H	OEt	
160	H	CH ₂ Ph	OEt	
161	H	CH ₂ CH ₂ Ph	OEt	
162	H	-C=CH ₂	OEt	
163	H		OEt	
164	H	CH ₂ N(Me)Ph	OEt	
165	H	CH ₂ NEt ₂	OEt	
166	H	CH ₂ NMe ₂	OEt	
167	Cbz	Ph	OEt	
168	Cbz		OEt	
169	Boc	Ph	OEt	
170	Boc		OEt	
338	H	CO ₂ Me	OMe	lyd. temp. 160°
339	H	CO ₂ Me	H	363
340	H	CONMe ₂	OMe	404
341	H		OMe	524
343	H	n-butylas	OH	
344	H	n-butylas	OMe	389
345	H	n-butylas	OEt	
346	H	izobutylas	OH	
347	H	izobutylas	OMe	389
348	H	izobutylas	OEt	403
349	H	CH ₂ SPh	OH	

350	H	CH ₂ SPh	OMe	455
351	H	CH ₂ SPh	OEt	
352	H	CH ₂ OPh	OH	
353	H	CH ₂ OPh	OMe	
354	H	CH ₂ OPh	OEt	
355	H	CH ₂ SO ₂ Ph	OH	
356	H	CH ₂ SO ₂ Ph	OMe	
357	H	CH ₂ SO ₂ Ph	OEt	
358	H	CH ₂ NHSO ₂ Ph	OH	
359	H	CH ₂ NHSO ₂ Ph	OMe	502
360	H	CH ₂ NHSO ₂ Ph	OEt	
361	H	CH ₂ NHSO ₂ n-Bu	OH	
362	H	CH ₂ NHSO ₂ n-Bu	OMe	482
363	H	CH ₂ NHSO ₂ n-Bu	OEt	
364	H	CH ₂ COOH	OH	377
365	H	CH ₂ COOMe	OMe	405
366	H	CH ₂ COOEt	OEt	
367	H	CH ₂ CH ₂ COOH	OH	
368	H	CH ₂ CH ₂ COOMe	OMe	419
369	H	CH ₂ CH ₂ COOEt	OEt	
370	H	CH ₂ NMe ₂	OH	
371	H	CH ₂ NMe ₂	OMe	390
372	H	CH ₂ NMe ₂	OEt	
434	BOC	-C(=O)NH-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	OtBu	622
435	H	-C(=O)NH-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	OH	466
439	H	-C(=O)OC ₂ H ₅	OEt	419
441	H		OH	484
446	H	(CH ₂) ₃ Ph	OMe	

447	H	$\text{CH}_2\text{-(2-pyr)}$	OMe	
448	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-(2-pyr)}$	OMe	
449	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-(3-pyr)}$	OMe	438
450	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-(4-pyr)}$	OMe	438
452	H	$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	OMe	480
453	BOC	$\text{C}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$	OMe	635
454	H	$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	OMe	
455	H	$\text{C}(\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$	OMe	
456	H	i-heksilas	OEt	431
457	H	$-\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$	OMe	429
458	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{-(3-pyr)}$	OH	424
459	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{-(2-pyr)}$	OH	424
460	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{-C}_6\text{H}_5$	OH	437
461	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{-C}_6\text{H}_5$	OMe	451
462	H		OEt	538
463	H		OH	510
464	H		OMe	492

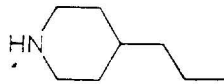
465	H		OMe	492
466	H		OMe	510
467	H		OMe	510
468	H		OMe	462
469	H		OMe	448
587	H	$-(\text{CH}_2)_3-(4\text{-pyr})$	OH	424
611	H	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$	OMe	469
612	H	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	OMe	416

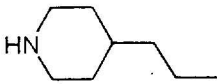
2A lentelė



Pav.Nr.	R ^{1-V}	R ¹⁶	Y	MS (M+H) ⁺
275	4-amidinofenilas	H	OH	334
276	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OH	468

277	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OH	
278	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	434
278a	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	448
278b	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	434
279	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OH	
280	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OH	
290	4-amidinofenilas	feniletikarbonilas	OH	510
291	4-amidinofenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OH	
292	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OH	
293	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OH	
294	4-amidinofenilas	propionilas	OH	
295	4-amidinofenilas	acetilas	OH	
296	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OH	
297	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OH	
298	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	OH	
299	4-amidinofenilas	fenilsulfonilas	OH	474
300	4-amidinofenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	488
301	4-amidinofenilas	benzilsulfonilas	OH	
302	4-amidinofenilas	2-piridilkarbonilas	OH	
303	4-amidinofenilas	3-piridilkarbonilas	OH	
304	4-amidinofenilas	4-piridilkarbonilas	OH	
305	4-amidinofenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OH	
306	4-amidinofenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OH	
307	4-amidinofenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OH	
308	4-amidinofenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OH	
309	4-amidinofenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OH	
310	4-amidinofenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OH	
311	4-amidinofenilas	H	OMe	
312	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OMe	482
313	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OMe	

314	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	448
315	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OMe	
316	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OMe	
317	4-amidinofenilas	feniletilsulfonilas	OH	502
318	4-amidinofenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OMe	
319	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OMe	
320	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OMe	
321	4-amidinofenilas	propionilas	OMe	
322	4-amidinofenilas	acetilas	OMe	
323	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OMe	426
324	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OMe	440
325	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	OMe	
326	4-amidinofenilas	fenilsulfonilas	OMe	488
327	4-amidinofenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	502
328	4-amidinofenilas	benzilsulfonilas	OMe	502
329	4-amidinofenilas	2-piridilkarbonilas	OMe	
330	4-amidinofenilas	3-piridilkarbonilas	OMe	
331	4-amidinofenilas	4-piridilkarbonilas	OMe	
332	4-amidinofenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OMe	
333	4-amidinofenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OMe	
334	4-amidinofenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OMe	
335	4-amidinofenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OMe	
336	4-amidinofenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OMe	
337	4-amidinofenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OMe	
374		benziloksikarbonilas	OMe	475
440	4-(BOC-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OMe	582
442	4-(BOC-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	594
443	4-amidinofenilas	1-naftilsulfonilas	OMe	538

444	4-amidinofenilas	2-naftilsulfonilas	OMe	538
445	4-amidinofenilas	stirilsulfonilas	OMe	514
445a	4-amidinofenilas	stirilsulfonilas	OH	500
451		n-butiloksikarbonilas	OMe	441
471	4-amidinofenilas	4-butiloksifenilsulfonilas	OMe	560
472	4-amidinofenilas	2-tienilsulfonilas	OMe	494
473	4-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	502
474	4-amidinofenilas	4-jodfenilas	OMe	614
475	4-amidinofenilas	3-trifluormetilfenilsulfonilas	OMe	556
476	4-amidinofenilas	3-chlorfenilsulfonilas	OMe	522
477	4-amidinofenilas	2-metoksikarbonil-fenilsulfonilas	OMe	546
478	4-amidinofenilas	2,4,6-trimetilfenilsulfonilas	OMe	530
478a	4-amidinofenilas	2,4,6-trimetilfenilsulfonilas	OH	516
479	4-amidinofenilas	2-chlorfenilsulfonilas	OMe	522
479a	4-amidinofenilas	2-chlorfenilsulfonilas	OH	508
480	4-amidinofenilas	2-trifluormetilfenilsulfonilas	OMe	556
481	4-amidinofenilas	2-trifluormetilfenilsulfonilas	OMe	556
482	4-amidinofenilas	2-fluorfenilsulfonilas	OMe	506
483	4-amidinofenilas	4-fluorfenilsulfonilas	OMe	506
484	4-amidinofenilas	4-metoksifenilsulfonilas	OMe	518
485	4-amidinofenilas	2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonilas	OMe	544
485a	4-amidinofenilas	2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonilas	OH	530
486	4-amidinofenilas	4-cianofenilsulfonilas	OMe	513
487	4-amidinofenilas	4-chlorfenilsulfonilas	OMe	522
488	4-amidinofenilas	4-etilfenilsulfonilas	OMe	516
489	4-amidinofenilas	4-propilfenilsulfonilas	OMe	530
490	4-amidinofenilas	n-propilsulfonilas	OMe	454
490a	4-amidinofenilas	n-propilsulfonilas	OH	440
491	4-amidinofenilas	2-feniletilsulfonilas	OMe	516

492	4-amidinoftenilas	4-izopropilfenilsulfonilas	OMe	530
492a	4-amidinoftenilas	4-izopropilfenilsulfonilas	OH	516
493	4-amidinoftenilas	3-fenilpropilsulfonilas	OMe	530
494	4-amidinoftenilas	3-piridilsulfonilas	OMe	489
495	4-amidinoftenilas	2-piridilsulfonilas	OMe	489
496	4-amidinoftenilas	2,2-difenil-1-etenilsulfonilas	OMe	590
497	4-amidinoftenilas	2-pirimidinilsulfonilas	OMe	
498	4-amidinoftenilas	4-metil-2-pirimidinilsulfonilas	OMe	
499	4-amidinoftenilas	4,6-dimetil-2-pirimidinilsulfonilas	OMe	
500	4-amidinoftenilas	1,2,4-triazol-3-ilsulfonilas	OMe	
501	4-amidinoftenilas	1-metil-1,3,4-triazol-5-ilsulfonilas	OMe	
502	4-amidinoftenilas	3,5-dimetil-4-pirazolilsulfonilas	OMe	
503	4-amidinoftenilas	1-fenil-4-pirazolilsulfonilas	OMe	
504	4-amidinoftenilas	n-butilaminosulfonilas	OMe	483
505	4-amidinoftenilas	i-butilaminosulfonilas	OMe	483
506	4-amidinoftenilas	t-butilaminosulfonilas	OMe	483
507	4-amidinoftenilas	i-propilaminosulfonilas	OMe	469
508	4-amidinoftenilas	cikloheksilaminosulfonilas	OMe	509
509	4-amidinoftenilas	fenilaminosulfonilas	OMe	503
510	4-amidinoftenilas	benzilaminosulfonilas	OMe	517
511	4-amidinoftenilas	dimetilaminosulfonilas	OMe	455
512	4-amidino-2-fluorofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	520
512a	4-amidino-2-fluorofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	506
514	2-amidino-5-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	503
514a	2-amidino-5-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	489
516	3-amidino-6-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	503
516a	3-amidino-6-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	489
518	4-amidinoftenilas	4-fluorofenilaminokarbonilas	OMe	485

519	4-amidinofenilas	1-naftilaminokarbonilas	OMe	517
520	4-amidinofenilas	benzilaminokarbonilas	OMe	
521	4-amidinofenilas	n-butilaminokarbonilas	OMe	435
522	4-amidinofenilas	4-etilfenilkarbonilas	OMe	480
523	4-amidinofenilas	bifenilkarbonilas	OMe	528
524	4-amidinofenilas	2-naftilkarbonilas	OMe	502
525	4-amidinofenilas	(2-chlorfenil)-metoksikarbonilas	OMe	516
526	4-amidinofenilas	(2-chlorfenil)-metoksikarbonilas	OH	502
527	4-amidinofenilas	(2-bromfenil)-metoksikarbonilas	OMe	562
528	4-amidinofenilas	(2-bromfenil)-metoksikarbonilas	OH	548
528a	4-amidinofenilas	(2-bromfenil)karbonilas	OH	516
529	4-amidinofenilas	n-heksiloksikarbonilas	OMe	476
530	4-amidinofenilas	n-heksiloksikarbonilas	OH	460
531	4-amidinofenilas	izobutiloksikarbonilas	OMe	448
532	4-amidinofenilas	izobutiloksikarbonilas	OH	434
533	4-amidinofenilas	2-ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	460
534	4-amidinofenilas	2-ciklopropiletoksikarbonilas	OH	446
535	4-amidinofenilas	2-ciklopentiletoksikarbonilas	OMe	488
536	4-amidinofenilas	2-ciklopentiletoksikarbonilas	OH	474
537	4-amidinofenilas	4,4,4-trifluorbutil-oksikarbonilas	OMe	502
538	4-amidinofenilas	4,4,4-trifluorbutil-oksikarbonilas	OH	488
539	4-amidinofenilas	n-propilsulfonilas	OMe	
540	4-amidinofenilas	2-metilfenilkarbonilas	OH	452
540a	4-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	488
541	4-amidinofenilas	4-chlor-2,5-dimetilfenilsulfonilas	OMe	550
541a	4-amidinofenilas	4-chlor-2,5-dimetilfenilsulfonilas	OMe	536
542	4-amidinofenilas	2,3-dichlorfenilsulfonilas	OMe	556
543	4-amidinofenilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe	568
544	4-amidinofenilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe	568
545	4-amidinofenilas	4-bromfenilsulfonilas	OMe	568

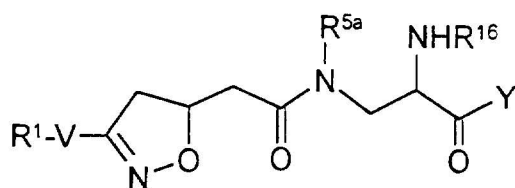
546	4-amidinoftenilas	bifenilsulfonilas	OMe	564
547	4-amidinoftenilas	5-chlor-1,3-dimetil-4-pirazolilas	OMe	540
548	4-amidinoftenilas	3-brom-2-tienilsulfonilas	OMe	574
549	4-amidinoftenilas	5-brom-2-tienilsulfonilas	OMe	574
550	4-amidinoftenilas	5-[1-metil-5-trifluormetil-3-pirazolil]-2-tienilsulfonilas	OMe	642
551	4-amidinoftenilas	5-(3-izoksazolil)-2-tienilsulfonilas	OMe	561
552	4-amidinoftenilas	5-(2-piridinil)-2-tienilsulfonilas	OMe	571
553	4-amidinoftenilas	4-metil-2-metilkarbonilamino-5-tiazolilsulfonilas	OMe	566
554	4-amidinoftenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe	628
555	4-amidinoftenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe	544
556	4-amidinoftenilas	3-metil-2-benzotienilsulfonilas	OMe	558
557	4-amidinoftenilas	8-chinolinilsulfonilas	OMe	539
558	4-amidinoftenilas	8-chinolinilsulfonilas	OH	525
559	4-amidinoftenilas	2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonilas	OMe	546
560	4-amidinoftenilas	2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonilas	OH	532
561	4-amidinoftenilas	4-N,N-dimetilamino-1-naftilsulfonilas	OMe	
562	4-amidinoftenilas	4-N,N-dimetilamino-1-naftilsulfonilas	OH	
563	4-amidinoftenilas	2,1,3-benzoksadiazol-4-il-sulfonilas	OMe	
564	4-amidinoftenilas	2,1,3-benzoksadiazol-4-il-sulfonilas	OH	
565	4-amidinoftenilas	2,2,5,7,8-pentametil 3,4-dihidro-2H-benzopiran-6-ilsulfonilas	OMe	
566	4-amidinoftenilas	2,2,5,7,8-pentametil 3,4-dihidro-2H-benzopiran-6-ilsulfonilas	OH	
567	4-N-metil-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
568	4-N-etil-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	530
569	4-N-n-propil-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
570	4-N-benzil-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	

571	4-N-n-butil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	558
572	4-N-metil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
573	4-N-etil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	516
574	4-N-n-propil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
575	4-N-benzil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
576	4-N-n-butil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	544
577	4-N-metil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
578	4-N-etil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
579	4-N-n-propil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
580	4-N-n-butil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	504
581	4-N-benzil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
582	4-N-metil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
583	4-N-etil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
584	4-N-n-propil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
585	4-N-n-butil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
586	4-N-benzil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
589	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
590	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
591	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	izobutiloksikarbonilas	OMe	
592	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	izobutiloksikarbonilas	OH	
593	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
594	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH	

595	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	benziloksikarbonilas	OMe	
596	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	benziloksikarbonilas	OH	
597	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
598	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
599	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
600	4-(acetoksi- amidino)-fenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
601	4-guanidino- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
602	4-guanidino- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	463
603	4-guanidino- fenilas	benziloksikarbonilas	OH	
604	4-guanidino- fenilas	benziloksikarbonilas	OMe	
605	4-guanidino- fenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	503
606	4-guanidino- fenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	517
607	4-guanidino- fenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
608	4-guanidino- fenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
609	4-guanidino- fenilas	n-butilsulfonilas	OH	
610	4-guanidino- fenilas	n-butilsulfonilas	OMe	
613	4-amidino-2- fluorfenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	466
614	4-piperidinilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	412
615	4-piperidinil- metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	426
616	4-piperidinil- propilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	454
617	4-guanidino- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	449
618	4-amidinofenil- metilas	benziloksikarbonilas	OMe	
619	4-amidinofenil- metilas	benziloksikarbonilas	OH	

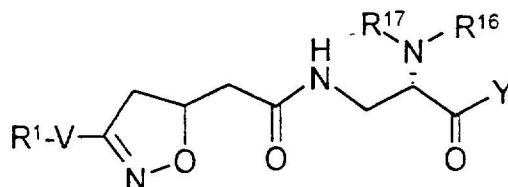
620	4-amidinofenil- metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
621	4-amidinofenil- metilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
622	4-amidinofenil- metilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
623	4-amidinofenil- metilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH	
624	4-amidinofenil- metilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
625	4-amidinofenil- metilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	488
626	4-amidinofenil- metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
627	4-amidinofenil- metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
628	4-amidinofenil- metilas	n-butilsulfonilas	OMe	
629	4-amidinofenil- metilas	n-butilsulfonilas	OH	
630	4-amidinofenil- metoksilas	benziloksikarbonilas	OMe	
631	4-amidinofenil- metoksilas	benziloksikarbonilas	OH	
632	4-amidinofenil- metoksilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
633	4-amidinofenil- metoksilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
634	4-amidinofenil- metoksilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
635	4-amidinofenil- metoksilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH	
636	4-amidinofenil- metoksilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
637	4-amidinofenil- metoksilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
638	4-amidinofenil- metoksilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
639	4-amidinofenil- metoksilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
640	4-amidinofenil- metoksilas	n-butilsulfonilas	OMe	
641	4-amidinofenil- metoksilas	n-butilsulfonilas	OH	
642	4-amidinofenilas	5-chlor-1,3-dimetil-4-pirazolilas	OMe	526

643	4-amidinofenilas	1-metilimidazol-4-ilsulfonilas	OH	478
644	4-amidinofenilas	3,5-dimetil-1,3-tioimidazol-2-ilsulfonilas	OH	509
645	N-t-butiloksi-karbonil-4-amidinofenilas	5-(2-piridinil)-2-tienil-sulfonilas	OMe	671
646	N-t-butiloksi-karbonil-4-amidinofenilas	3,5-dimetil-1,3-tio-imidazol-2-ilsulfonilas	OMe	623
647	N-t-butiloksi-karbonil-4-amidinofenilas, TFA druska, 5(R),N ² (S)izomeras	3,5-dimetilizoksazol-4-il-sulfonilas	OMe	607

2B lentelė

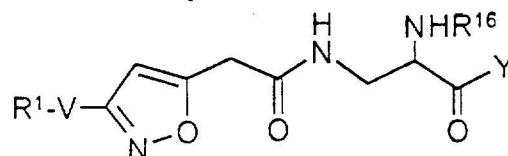
Pav. Nr.	R ¹ -V	R ^{5a}	R ¹⁶	Y	M (M+H) ⁺
651	4-amidinofenilas	metilas	benziloksikarbonilas	OMe	496
652	4-amidinofenilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
653	4-amidinofenilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
654	4-amidinofenilas	metilas	benziloksikarbonilas	OH	
655	4-amidinofenilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
656	4-amidinofenilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
657	4-amidinofenilas	metilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
658	4-amidinofenilas	metilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
659	4-amidinofenilas	metilas	n-butilsulfonilas	OH	
660	4-amidinofenilas	metilas	n-butilsulfonilas	OMe	

2C lentelė



Pav.N r.	R ¹ -V	R ¹⁶	R ¹⁷	Y	MS (M+H) ⁺
661	4-amidinofenilas	benziloksikarbo- nilas	metilas	OMe	
662	4-amidinofenilas	benziloksikarbo- nilas	metilas	OH	
663	4-amidinofenilas	n-butiloksi- karbonilas	metilas	OMe	
664	4-amidinofenilas	n-butiloksi- karbonilas	metilas	OH	
665	4-amidinofenilas	3-metilfenil- sulfonilas	metilas	OMe	
666	4-amidinofenilas	3-metilfenil- sulfonilas	metilas	OH	502
667	4-amidinofenilas	4-metilfenil- sulfonilas	metilas	OMe	
668	4-amidinofenilas	4-metilfenil- sulfonilas	metilas	OH	
669	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	metilas	OMe	
670	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	metilas	OH	

2D lentelė



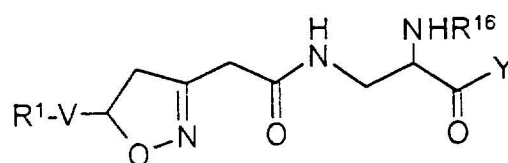
Pav.N	R ¹ -V	R ¹⁶	Y	MS
-------	-------------------	-----------------	---	----

r.				(M+H) ⁺
701	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OH	496
702	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OH	
703	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
704	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OH	
705	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OH	
706	4-amidinofenilas	feniletilkarbonilas	OH	
707	4-amidinofenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OH	
708	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OH	
709	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OH	
710	4-amidinofenilas	propionilas	OH	
711	4-amidinofenilas	acetilas	OH	
712	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OH	
713	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OH	
714	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	OH	
715	4-amidinofenilas	fenilsulfonilas	OH	
716	4-amidinofenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
717	4-amidinofenilas	benzilsulfonilas	OH	488
718	4-amidinofenilas	2-piridilkarbonilas	OH	
719	4-amidinofenilas	3-piridilkarbonilas	OH	
720	4-amidinofenilas	4-piridilkarbonilas	OH	
721	4-amidinofenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OH	
722	4-amidinofenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OH	
723	4-amidinofenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OH	
724	4-amidinofenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OH	
725	4-amidinofenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OH	
726	4-amidinofenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OH	
727	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OMe	480
728	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OMe	
729	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	446

730	4-amidinoftenilas	etiloksikarbonilas	OMe
731	4-amidinoftenilas	metiloksikarbonilas	OMe
732	4-amidinoftenilas	feniletilkarbonilas	OMe
733	4-amidinoftenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OMe
734	4-amidinoftenilas	n-pentilkarbonilas	OMe
735	4-amidinoftenilas	n-butilkarbonilas	OMe
736	4-amidinoftenilas	propionilas	OMe
737	4-amidinoftenilas	acetilas	OMe
738	4-amidinoftenilas	metilsulfonilas	OMe
739	4-amidinoftenilas	etilsulfonilas	OMe
740	4-amidinoftenilas	n-butilsulfonilas	OMe
741	4-amidinoftenilas	fenilsulfonilas	OMe
742	4-amidinoftenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
743	4-amidinoftenilas	benzilsulfonilas	OMe
744	4-amidinoftenilas	2-piridilkarbonilas	OMe
745	4-amidinoftenilas	3-piridilkarbonilas	OMe
746	4-amidinoftenilas	4-piridilkarbonilas	OMe
747	4-amidinoftenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OMe
748	4-amidinoftenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OMe
749	4-amidinoftenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OMe
750	4-amidinoftenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OMe
751	4-amidinoftenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OMe
752	4-amidinoftenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OMe
753	4-piperidinil-etilas	benzilkarbonilas	OMe
754	4-(BOCamidino)- fenilas	benziloksikarbonilas	OMe
755	4-(BOCamidino)- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
756	4-amidinoftenilas	1-naftilsulfonilas	OMe
757	4-amidinoftenilas	2-naftilsulfonilas	OMe
758	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe

759	4-amidinoftenilas	2-tienilsulfonilas	OMe
760	4-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
761	4-amidinoftenilas	4-fluorfenilsulfonilas	OMe
762	4-amidinoftenilas	4-metoksifenilsulfonilas	OMe
763	4-amidinoftenilas	n-propilsulfonilas	OMe
764	4-amidinoftenilas	2-feniletilsulfonilas	OMe
765	4-amidinoftenilas	4-izopropilfenilsulfonilas	OMe
766	4-amidinoftenilas	3-fenilpropilsulfonilas	OMe
767	4-amidinoftenilas	3-piridilsulfonilas	OMe
768	4-amidinoftenilas	2-piridilsulfonilas	OMe
769	4-amidinoftenilas	n-butilaminosulfonilas	OMe
770	4-amidinoftenilas	i-butilaminosulfonilas	OMe
771	4-amidinoftenilas	t-butilaminosulfonilas	OMe
772	4-amidinoftenilas	i-propilaminosulfonilas	OMe
773	4-amidinoftenilas	cikloheksilaminosulfonilas	OMe
774	4-amidinoftenilas	fenilaminosulfonilas	OMe
775	4-amidinoftenilas	benzilaminosulfonilas	OMe
776	4-amidinoftenilas	dimetilaminosulfonilas	OMe
777	2-fluor-4-ami- dinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
778	5-amidino-2- piridilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
779	5-amidino-2- piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
780	6-amidino-3- piridilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
781	6-amidino-3- piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
782	4-amidinoftenilas	fenilaminokarbonilas	OMe
783	4-amidinoftenilas	benzilaminokarbonilas	OMe
784	4-amidinoftenilas	n-butilaminokarbonilas	OMe
785	4-amidinoftenilas	n-heksiloksikarbonilas	OMe
786	4-amidinoftenilas	n-heksiloksikarbonilas	OH

787	4-amidinofenilas	izobutiloksikarbonilas	OMe	
788	4-amidinofenilas	izobutiloksikarbonilas	OH	
789	4-amidinofenilas	2-ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
790	4-amidinofenilas	2-ciklopropiletoksikarbonilas	OH	
791	4-amidinofenilas	2-ciklopentiletoksikarbonilas	OMe	
792	4-amidinofenilas	2-ciklopentiletoksikarbonilas	OH	
793	4-amidinofenilas	n-propilsulfonilas	OMe	
794	4-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
795	4-amidinofenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe	
796	4-amidinofenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe	
797	4-amidinofenilas	2,2,5,7,8-pentametil 3,4-dihidro-2Hbenzopiran-6-il-sulfonilas	OH	
798	4-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	486

2E lentelė

Pav.Nr.	R ¹ -V	R ¹⁶	Y	MS (M+H) ⁺
801	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OH	
802	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OH	
803	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
804	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OH	
805	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OH	
806	4-amidinofenilas	feniletikarbonilas	OH	
807	4-amidinofenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OH	
808	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OH	
809	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OH	

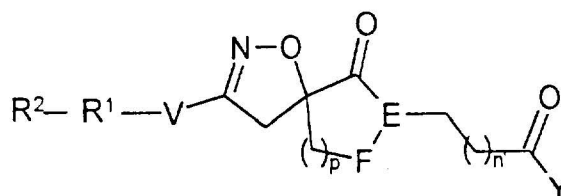
810	4-amidinofenilas	propionilas	OH	
811	4-amidinofenilas	acetilas	OH	
812	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OH	
813	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OH	
814	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	OH	
815	4-amidinofenilas	fenilsulfonilas	OH	
816	4-amidinofenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	488
817	4-amidinofenilas	benzilsulfonilas	OH	
818	4-amidinofenilas	2-piridilkarbonilas	OH	
819	4-amidinofenilas	3-piridilkarbonilas	OH	
820	4-amidinofenilas	4-piridilkarbonilas	OH	
821	4-amidinofenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OH	
822	4-amidinofenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OH	
823	4-amidinofenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OH	
824	4-amidinofenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OH	
825	4-amidinofenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OH	
826	4-amidinofenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OH	
827	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OMe	
828	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OMe	
829	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	448
830	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OMe	
831	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OMe	
832	4-amidinofenilas	feniletilkarbonilas	OMe	
833	4-amidinofenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OMe	
834	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OMe	
835	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OMe	
836	4-amidinofenilas	propionilas	OMe	
837	4-amidinofenilas	acetilas	OMe	
838	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OMe	
839	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OMe	

840	4-amidinoftenilas	n-butilsulfonilas	OMe
841	4-amidinoftenilas	fenilsulfonilas	OMe
842	4-amidinoftenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
843	4-amidinoftenilas	benzilsulfonilas	OMe
844	4-amidinoftenilas	2-piridilkarbonilas	OMe
845	4-amidinoftenilas	3-piridilkarbonilas	OMe
846	4-amidinoftenilas	4-piridilkarbonilas	OMe
847	4-amidinoftenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OMe
848	4-amidinoftenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OMe
849	4-amidinoftenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OMe
850	4-amidinoftenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OMe
851	4-amidinoftenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OMe
852	4-amidinoftenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OMe
853	4-piperidiniletilas	benzilkarbonilas	OMe
854	4-(BOCamidino)- fenilas	benziloksikarbonilas	OMe
855	4-(BOCamidino)- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
856	4-amidinoftenilas	1-naftilsulfonilas	OMe
857	4-amidinoftenilas	2-naftilsulfonilas	OMe
858	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
859	4-amidinoftenilas	2-tienilsulfonilas	OMe
860	4-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
861	4-amidinoftenilas	4-fluorofenilsulfonilas	OMe
862	4-amidinoftenilas	4-metoksifenilsulfonilas	OMe
863	4-amidinoftenilas	n-propilsulfonilas	OMe
864	4-amidinoftenilas	2-feniletilsulfonilas	OMe
865	4-amidinoftenilas	4-izopropilfenilsulfonilas	OMe
866	4-amidinoftenilas	3-fenilpropilsulfonilas	OMe
867	4-amidinoftenilas	3-piridilsulfonilas	OMe
868	4-amidinoftenilas	2-piridilsulfonilas	OMe

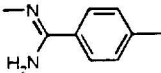
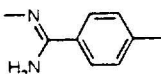
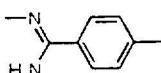
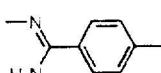
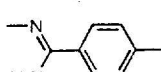
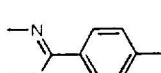
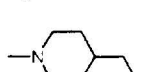
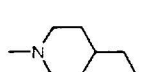
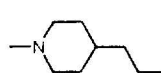
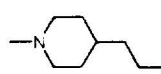
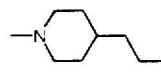
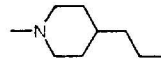
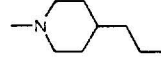
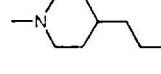
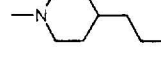
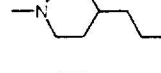
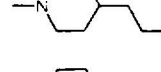
869	4-amidinoftenilas	n-butilaminosulfonilas	OMe
870	4-amidinoftenilas	i-butilaminosulfonilas	OMe
871	4-amidinoftenilas	t-butilaminosulfonilas	OMe
872	4-amidinoftenilas	i-propilaminosulfonilas	OMe
873	4-amidinoftenilas	cikloheksilaminosulfonilas	OMe
874	4-amidinoftenilas	fenilaminosulfonilas	OMe
875	4-amidinoftenilas	benzilaminosulfonilas	OMe
876	4-amidinoftenilas	dimetilaminosulfonilas	OMe
877	2-fluor-4-amidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
878	5-amidino-2-piridilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
879	5-amidino-2-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
880	6-amidino-3-piridilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
881	6-amidino-3-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
882	4-amidinoftenilas	fenilaminokarbonilas	OMe
883	4-amidinoftenilas	benzilaminokarbonilas	OMe
884	4-amidinoftenilas	n-butilaminokarbonilas	OMe
885	4-amidinoftenilas	n-heksiloksikarbonilas	OMe
886	4-amidinoftenilas	n-heksiloksikarbonilas	OH
887	4-amidinoftenilas	izobutiloksikarbonilas	OMe
888	4-amidinoftenilas	izobutiloksikarbonilas	OH
889	4-amidinoftenilas	2-ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
890	4-amidinoftenilas	2-ciklopropiletoksikarbonilas	OH
891	4-amidinoftenilas	2-ciklopentiletoksikarbonilas	OMe
892	4-amidinoftenilas	2-ciklopentiletoksikarbonilas	OH
893	4-amidinoftenilas	n-propilsulfonilas	OMe
894	4-amidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
895	4-amidinoftenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe
896	4-amidinoftenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe

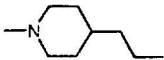
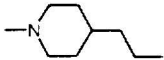
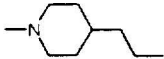
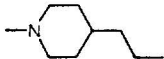
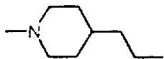
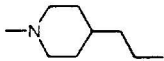
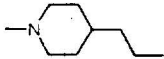
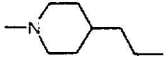
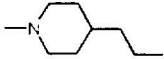
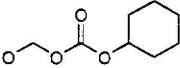
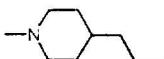
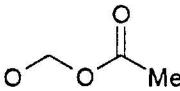
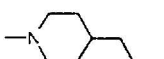
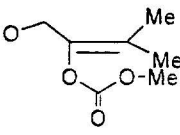
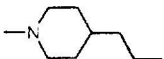
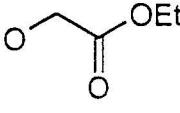
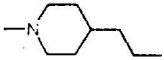
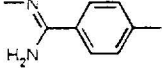
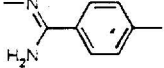
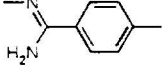
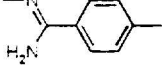
897 4-amidinofenilas 2,2,5,7,8-pentametil 3,4-dihidro-2Hbenzopiran-6-ilsulfonilas OH

3 lentelė

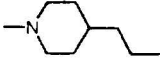
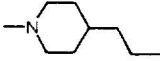
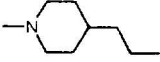
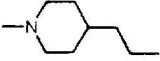
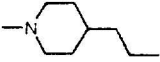
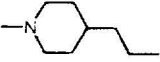
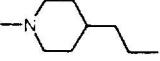
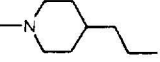
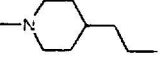
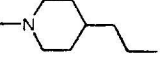
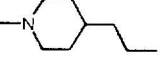
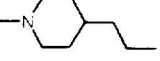
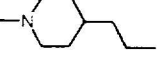
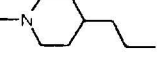
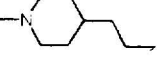
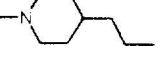
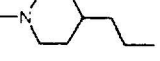
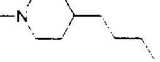


Pav. Nr.	R ²	R ¹ -V	-F-E<	p	n'	Y	MS (M+H) ⁻
171	H		-C(=O)-N<	1	1	OH	
172	H		-C(=O)-N<	1	2	OH	
173	H		-C(=H2)-N<	1	1	OH	
174	H		-C(=H2)-N<	1	2	OH	
175	H		-C(H)=C<	1	1	OH	
176	H		-C(H)=C<	1	2	OH	
177	H		-C(=O)N<	2	1	OH	
178	H		-C(O)=N<	2	2	OH	
179	H		-C(H2)-N<	2	1	OH	
180	H		-C(H2)-N<	2	2	OH	
181	H		-C(H)=C<	2	1	OH	
182	H		-C(H)=C<	2	2	OH	

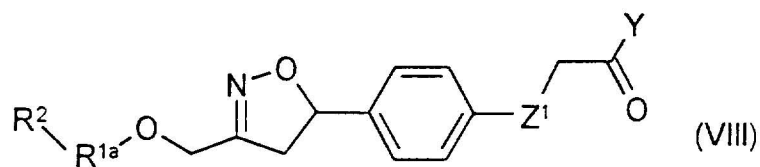
183	H		-C(=O)-N<	3	1	OH	
184	H		-C(=O)-N<	3	2	OH	
185	H		-C(H2)-N<	3	1	OH	
186	H		-C(H2)-N<	3	2	OH	
187	H		-C(H)=C<	3	1	OH	
188	H		-C(H)=C<	3	2	OH	
189	H		-C(=O)-N<	1	1	OH	338
190	H		-C(=O)-N<	1	2	OH	352
191	H		-C(H2)-N<	1	1	OH	
192	H		-C(H2)-N<	1	2	OH	
193	H		-C(H)=C<	1	1	OH	
194	H		-C(H)=C<	1	2	OH	
195	H		-C(=O)-N<	2	1	OH	
196	H		-C(=O)-N<	2	2	OH	
197	H		-C(H2)-N<	2	1	OH	
198	H		-C(H2)-N<	2	2	OH	
199	H		-C(H)=C<	2	1	OH	
200	H		-C(H)=C<	2	2	OH	

201	H		-C(=O)-N<	3	1	OH
202	H		-C(=O)-N<	3	2	OH
203	H		-C(H ₂)-N<	3	1	OH
204	H		-C(H ₂)-N<	3	2	OH
205	H		-C(H)=C<	3	1	OH
206	H		-C(H)=C<	3	2	OH
207	Boc		-C(=O)-N<	1	1	OH
208	Cbz		-C(=O)-N<	1	1	OH
209	H		-C(=O)-N<	1	1	
210	H		-C(=O)-N<	1	1	
211	H		-C(=O)-N<	1	1	
212	H		-C(=O)-N<	1	1	
213	H		-C(=O)-N<	1	1	
214	H		-C(=O)-N<	1	1	OEt
215	H		-C(=O)-N<	1	2	OEt
216	H		-C(H ₂)-N<	1	1	OEt
217	H		-C(H ₂)-N<	1	2	OEt

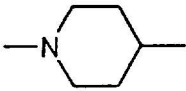
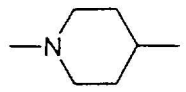
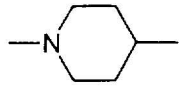
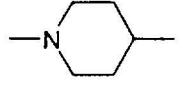
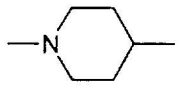
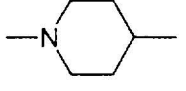
218	H		-C(H)=C<	1	1	OEt
219	H		-C(H)=C<	1	2	OEt
220	H		-C(=O)-N<	2	1	OEt
221	H		-C(=O)-N<	2	2	OEt
222	H		-C(H2)-N<	2	1	OEt
223	H		-C(H2)-N<	2	2	OEt
224	H		-C(H)=C<	2	1	OEt
225	H		-C(H)=C<	2	2	OEt
226	H		-C(=O)-N<	3	1	OEt
227	H		-C(=O)-N<	3	2	OEt
228	H		-C(H2)-N<	3	1	OEt
229	H		-C(H2)-N<	3	2	OEt
230	H		-C(H)=C<	3	1	OEt
231	H		-C(H)=C<	3	2	OEt
232	H		-C(=O)-N<	1	1	OEt
233	H		-C(=O)-N<	1	2	OEt
234	H		-C(H2)-N<	1	1	OEt

235	H		-C(H ₂)-N<	1	2	OEt
236	H		-C(H)=C<	1	1	OEt
237	H		-C(H)=C<	1	2	OEt
238	H		-C(=O)-N<	2	1	OEt
239	H		-C(=O)-N<	2	2	OEt
240	H		-C(H ₂)-N<	2	1	OEt
241	H		-C(H ₂)-N<	2	2	OEt
242	H		-C(H)=C<	2	1	OEt
243	H		-C(H)=C<	2	2	OEt
244	H		-C(=O)-N<	3	1	OEt
245	H		-C(=O)-N<	3	2	OEt
246	H		-C(H ₂)-N<	3	1	OEt
247	H		-C(H ₂)-N<	3	2	OEt
248	H		-C(H)=C<	3	1	OEt
249	H		-C(H)=C<	3	2	OEt
250	Boc		-C(=O)-N<	1	1	OEt
251	Cbz		-C(=O)-N<	1	1	OEt
373	H		-C(=O)-N<	1	2	OH

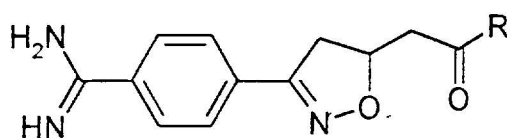
4 lentelė

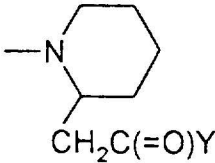


Pav. Nr.	R ²	R ^{1a}	Z ¹	Y
252	H		CH ₂	OH
253	H	-NH(CH ₂) ₂ -	CH ₂	OH
254	H	-NH(CH ₂) ₃ -	CH ₂	OH
255	H		O	OH
256	H	-NH(CH ₂) ₂ -	O	OH
257	H	-NH(CH ₂) ₃ -	O	OH
258	Boc		CH ₂	OH
259	Cbz		CH ₂	OH
260	H		CH ₂	
261	H		CH ₂	
262	H		CH ₂	
263	H		CH ₂	

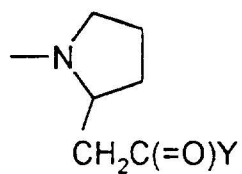
264	H		CH ₂	
265	H		CH ₂	OEt
266	H		CH ₂	OEt
267	H		CH ₂	OEt
268	H	-NH(CH ₂) ₂ -	CH ₂	OEt
269	H	-NH(CH ₂) ₃ -	CH ₂	OEt
270	H		O	OEt
271	H	-NH(CH ₂) ₂ -	O	OEt
272	H	-NH(CH ₂) ₃ -	O	OEt
273	Boc		CH ₂	OEt
274	Cbz		CH ₂	OEt

5 lentele



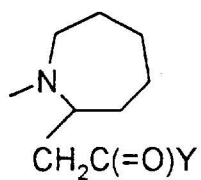
Pav. Nr.	R	Y	MS(ESI) (M+H) ⁺
375		OH	373

376



OH

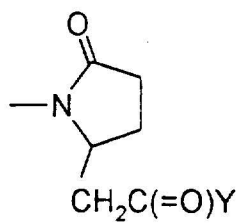
377



OH

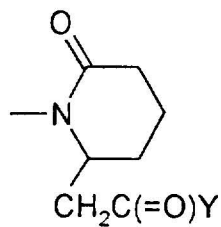
387

378



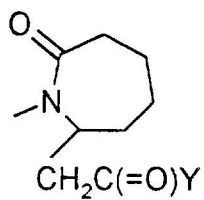
OH

379



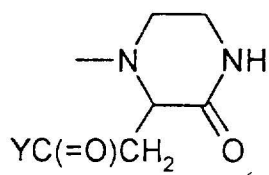
OH

380



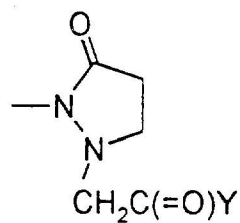
OH

381



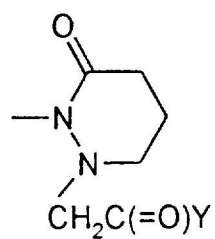
OH

382



OH

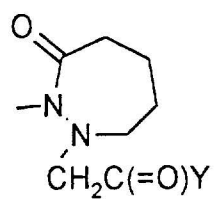
383



OH

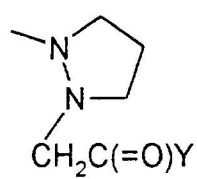
415

384



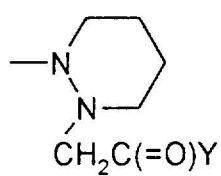
OH

385



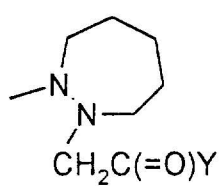
OH

386



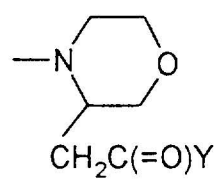
OH

387



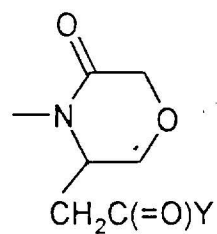
OH

388



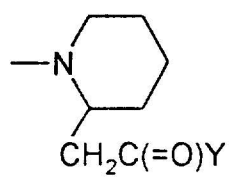
OH

389



OH

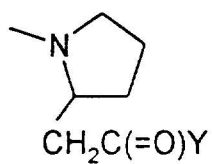
394



OMe

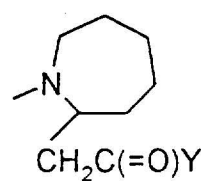
387

395



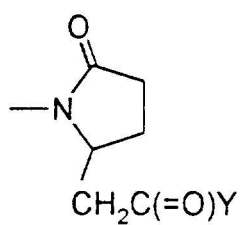
OMe

396



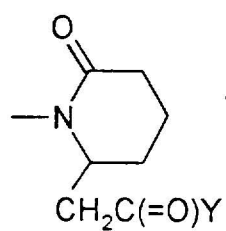
OMe

397



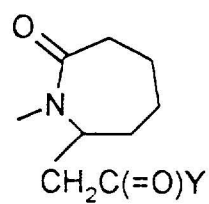
OMe

398



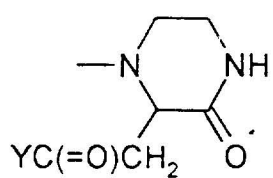
OMe

399



OMe

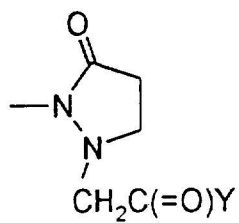
400



OMe

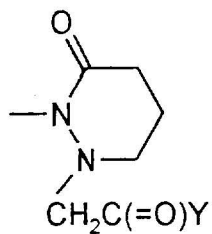
402

401



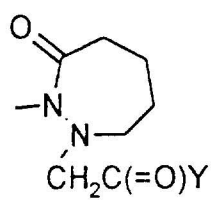
OMe

402



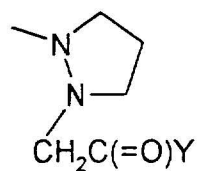
OMe

403



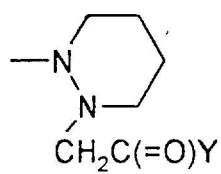
OMe

404



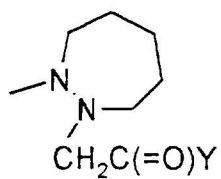
OMe

405



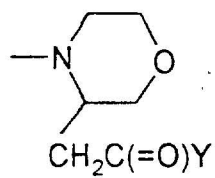
OMe

406



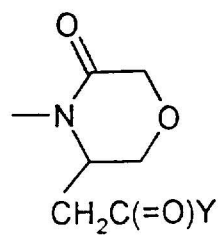
OMe

407



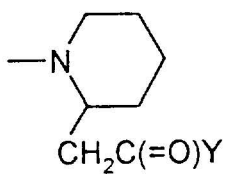
OMe

408



OMe

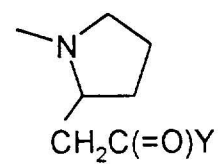
413



OEt

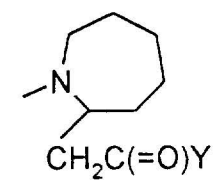
401

414



OEt

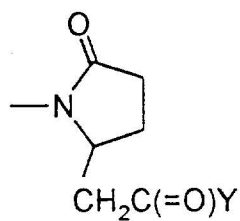
415



OEt

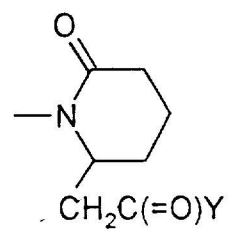
415

416



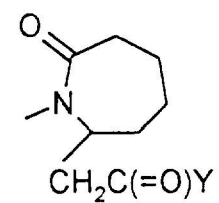
OEt

417



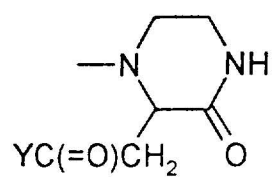
OEt

418



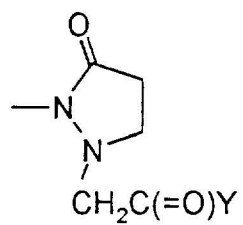
OEt

419



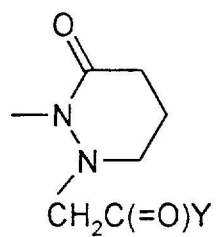
OEt

420



OEt

421



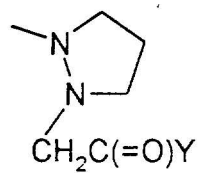
OEt

422



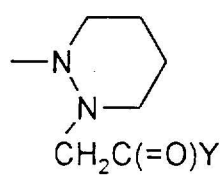
OEt

423



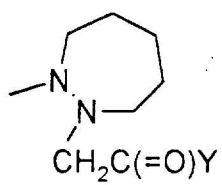
OEt

424

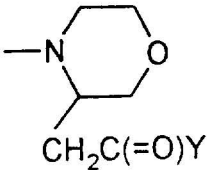
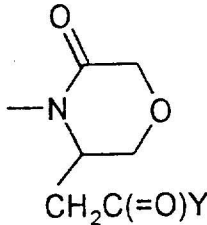
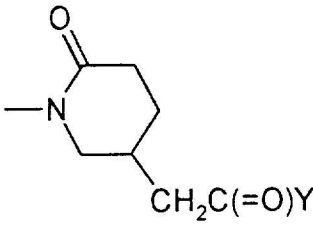
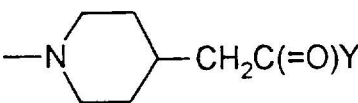
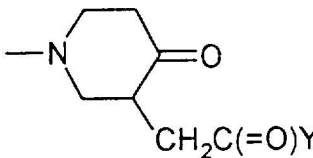
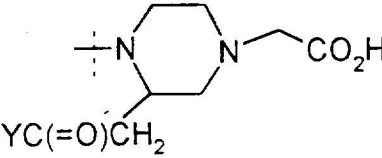
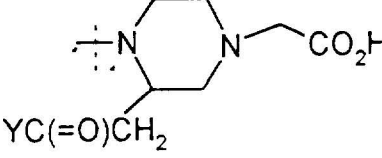


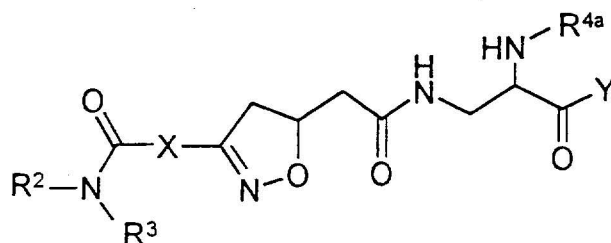
OEt

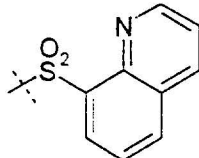
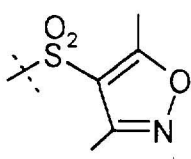
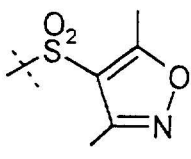
425

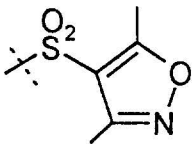
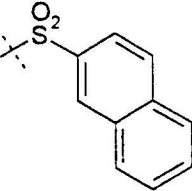
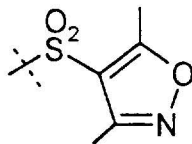
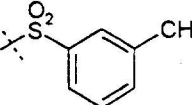
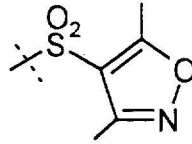
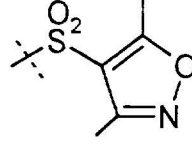
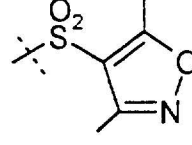


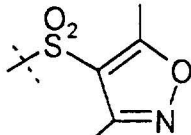
OEt

426		OEt	
427		OEt	
432	-NHC(CH ₃) ₂ -CH ₂ C(=O)Y	OEt	
433	-N(CH ₂ C ₆ H ₅)-(CH ₂) ₂ C(=O)Y	OEt	
436		OEt	387
437		OEt	387
438		OMe	387
899		OMe	
900		OH	

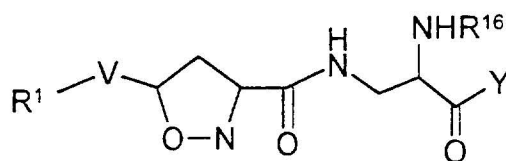


Pav. Nr.	R ²	R ³	R ^{4a}	X	Y	(M+H) ⁺ ESI
950	H	H	3-metilfenilsul- fonilas	2-fluorfen-1,4- diilas	OCH ₃	521
951	H	H	3-metilfenilsul- fonilas	2-fluorfen-1,4- diilas	OH	507
952		H	3-metilfenilsul- fonilas	-fen-1,4-diilas	OCH ₃	545
953		H	3-metilfenilsul- fonilas	-fen-1,4-diilas	OH	532
954	H	H	n-butoksikarbo- nilas	-fen-1,4-diilas	OH	435
955	H	H	3-metilfenilsul- fonilas	-fen-1,4-diilas	OCH ₃	503
956	H	H	3-metilfenilsul- fonilas	-fen-1,4-diilas	OH	489
957	H	H		-fen-1,4-diilas	OH	527
958	H	H	4-CF ₃ -fenilsul- fonilas	-fen-1,4-diilas	OH	543
959	H	H		-fen-1,4-diilas	OH	
960	o-CH ₃ O- benzilas	H	3-metilfenil- sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	
961	o-CH ₃ O- benzilas	H		-fen-1,4-diilas	OH	

962	o-CH ₃ O-benzilas	CH ₃		-fen-1,4-diilas	OH	
963	o-CH ₃ O-benzilas	CH ₃	3-metilfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	
964	H	H	2-fluorfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	493
965	H	H	4-CF ₃ -fenilsulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	543
966	H	H	4-Cl-fenilsulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	509
967	H	H		-fen-1,4-diilas	OH	525
968	3-(CF ₃)-benzilas	H		-fen-1,4-diilas	OH	
969	3-(CF ₃)-benzilas	H		-fen-1,4-diilas	OH	
970	3-(CF ₃)-benzilas	CH ₃	3-metilfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	
971	3-(CF ₃)-benzilas	CH ₃		-fen-1,4-diilas	OH	
972	n-Bu-	H	3-metilfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	
973	n-Bu-	H		-fen-1,4-diilas	OH	
974	n-Bu-	CH ₃	3-metilfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	
975	n-Bu-	CH ₃		-fen-1,4-diilas	OH	

976	CH ₃	CH ₃		-fen-1,4-diilas	OH	
977	CH ₃	CH ₃	3-metilfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	
978	H	H	3-metilfenil-sulfonilas	5-karboksami-dopirid-2-ilas	OMe	490
979	H	H	4-etilfenil-sulfonilas	-fen-1,4-diilas	OH	503

7 lentelė



Pav.Nr.	R ¹ -V	R ¹⁶	Y	MS (M+H) ⁺
980	4-amidinofenilas	H	OH	
981	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OH	
982	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OH	
983	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
984	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OH	
985	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OH	
986	4-amidinofenilas	feniletikarbonilas	OH	
987	4-amidinofenilas	2,2-dimetilpropilkarbonilas	OH	
988	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OH	
989	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OH	
990	4-amidinofenilas	propionilas	OH	
991	4-amidinofenilas	acetilas	OH	
992	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OH	
993	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OH	
994	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	OH	
995	4-amidinofenilas	fenilsulfonilas	OH	
996	4-amidinofenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	474
997	4-amidinofenilas	benzilsulfonilas	OH	
998	4-amidinofenilas	2-piridilkarbonilas	OH	
999	4-amidinofenilas	3-piridilkarbonilas	OH	
1000	4-amidinofenilas	4-piridilkarbonilas	OH	
1001	4-amidinofenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OH	
1002	4-amidinofenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OH	
1003	4-amidinofenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OH	
1004	4-amidinofenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OH	

1005	4-amidinofenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OH
1006	4-amidinofenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OH
1007	4-amidinofenilas	H	OMe
1008	4-amidinofenilas	benziloksikarbonilas	OMe
1009	4-amidinofenilas	t-butiloksikarbonilas	OMe
1010	4-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1011	4-amidinofenilas	etiloksikarbonilas	OMe
1012	4-amidinofenilas	metiloksikarbonilas	OMe
1013	4-amidinofenilas	feniletilkarbonilas	OMe
1014	4-amidinofenilas	2.2-dimetilpropilkarbonilas	OMe
1015	4-amidinofenilas	n-pentilkarbonilas	OMe
1016	4-amidinofenilas	n-butilkarbonilas	OMe
1017	4-amidinofenilas	propionilas	OMe
1018	4-amidinofenilas	acetilas	OMe
1019	4-amidinofenilas	metilsulfonilas	OMe
1020	4-amidinofenilas	etilsulfonilas	OMe
1021	4-amidinofenilas	n-butilsulfonilas	OMe
1022	4-amidinofenilas	fenilsulfonilas	OMe
1023	4-amidinofenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1024	4-amidinofenilas	benzilsulfonilas	OMe
1025	4-amidinofenilas	2-piridilkarbonilas	OMe
1026	4-amidinofenilas	3-piridilkarbonilas	OMe
1027	4-amidinofenilas	4-piridilkarbonilas	OMe
1029	4-amidinofenilas	2-piridilmetilkarbonilas	OMe
1030	4-amidinofenilas	3-piridilmetilkarbonilas	OMe
1031	4-amidinofenilas	4-piridilmetilkarbonilas	OMe
1032	4-amidinofenilas	2-piridilmetoksikarbonilas	OMe
1033	4-amidinofenilas	3-piridilmetoksikarbonilas	OMe
1034	4-amidinofenilas	4-piridilmetoksikarbonilas	OMe
1035	4-piperidiniletilas	benzilkarbonilas	OMe
1036	4-(BOCamidino)-fenilas	benziloksikarbonilas	OMe
1037	4-(BOCamidino)-fenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1038	4-amidinofenilas	1-naftilsulfonilas	OMe
1039	4-amidinofenilas	2-naftilsulfonilas	OMe
1040	4-amidinofenilas	stirilsulfonilas	OMe
1041	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1042	4-amidinofenilas	4-butiloksifenilsulfonilas	OMe
1043	4-amidinofenilas	2-tienilsulfonilas	OMe
1044	4-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1045	4-amidinofenilas	4-jodfenilas	OMe
1046	4-amidinofenilas	3-trifluormetilfenil-sulfonilas	OMe
1047	4-amidinofenilas	3-chlorfenilsulfonilas	OMe
1048	4-amidinofenilas	2-metoksikarbonilfenil-sulfonilas	OMe
1050	4-amidinofenilas	2.4.6-trimetilfenilsulfonilas	OMe

1051	4-amidinoftenilas	2-chlorfenilsulfonilas	OMe
1052	4-amidinoftenilas	2-trifluormetilfenil-sulfonilas	OMe
1053	4-amidinoftenilas	4-trifluormetilfenil-sulfonilas	
1054	4-amidinoftenilas	2-fluorfenilsulfonilas	OMe
1055	4-amidinoftenilas	4-fluorfenilsulfonilas	OMe
1056	4-amidinoftenilas	4-metoksifenilsulfonilas	OMe
1057	4-amidinoftenilas	2,3,5,6-tetrametilfenil-sulfonilas	OMe
1058	4-amidinoftenilas	4-cianofenilsulfonilas	OMe
1059	4-amidinoftenilas	4-chlorfenilsulfonilas	OMe
1060	4-amidinoftenilas	4-etilfenilsulfonilas	OMe
1061	4-amidinoftenilas	4-propilfenilsulfonilas	OMe
1062	4-amidinoftenilas	n-propilsulfonilas	OMe
1063	4-amidinoftenilas	2-feniletilsulfonilas	OMe
1064	4-amidinoftenilas	4-izopropilfenilsulfonilas	OMe
1065	4-amidinoftenilas	3-fenilpropilsulfonilas	OMe
1066	4-amidinoftenilas	3-piridilsulfonilas	OMe
1068	4-amidinoftenilas	2-piridilsulfonilas	OMe
1069	4-amidinoftenilas	2,2-difenil-1-etenil-sulfonilas	OMe
1070	4-amidinoftenilas	2-pirimidinilsulfonilas	OMe
1071	4-amidinoftenilas	4-metil-2-pirimidinil-sulfonilas	OMe
1072	4-amidinoftenilas	4,6-dimetil-2-pirimidinil-sulfonilas	OMe
1073	4-amidinoftenilas	1,2,4-triazol-3-ilsulfonilas	OMe
1074	4-amidinoftenilas	1-metil-1,3,4-triazol-5-ilsulfonilas	OMe
1075	4-amidinoftenilas	3,5-dimetil-4-pirazolil-sulfonilas	OMe
1076	4-amidinoftenilas	1-fenil-4-pirazolilsulfonilas	OMe
1077	4-amidinoftenilas	n-butilaminosulfonilas	OMe
1078	4-amidinoftenilas	i-butilaminosulfonilas	OMe
1079	4-amidinoftenilas	t-butilaminosulfonilas	OMe
1080	4-amidinoftenilas	i-propilaminosulfonilas	OMe
1081	4-amidinoftenilas	cikloheksilaminosulfonilas	OMe
1082	4-amidinoftenilas	fenilaminosulfonilas	OMe
1083	4-amidinoftenilas	benzilaminosulfonilas	OMe
1084	4-amidinoftenilas	dimetilaminosulfonilas	OMe
1085	4-amidino-2-fluorfenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1086	2-amidino-5-piridilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1088	2-amidino-5-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1089	3-amidino-6-piridilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1090	3-amidino-6-piridilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1091	4-amidinoftenilas	fenilaminokarbonilas	OMe

1092	4-amidinofenilas	4-fluorfenilamino-karbonilas	OMe
1093	4-amidinofenilas	1-naftilaminokarbonilas	OMe
1094	4-amidinofenilas	benzilaminokarbonilas	OMe
1095	4-amidinofenilas	n-butilaminokarbonilas	OMe
1096	4-amidinofenilas	4-etilfenilkarbonilas	OMe
1097	4-amidinofenilas	bifenilkarbonilas	OMe
1098	4-amidinofenilas	2-naftilkarbonilas	OMe
1099	4-amidinofenilas	(2-chlorfenil)metoksi-karbonilas	OMe
1100	4-amidinofenilas	(2-chlorfenil)metoksi-karbonilas	OH
1101	4-amidinofenilas	(2-bromfenil)metoksi-karbonilas	OMe
1102	4-amidinofenilas	(2-bromfenil)metoksi-karbonilas	OH
1103	4-amidinofenilas	n-heksiloksikarbonilas	OMe
1104	4-amidinofenilas	n-heksiloksikarbonilas	OH
1105	4-amidinofenilas	izobutiloksikarbonilas	OMe
1106	4-amidinofenilas	izobutiloksikarbonilas	OH
1107	4-amidinofenilas	2-ciklopropiletoksi-karbonilas	OMe
1108	4-amidinofenilas	2-ciklopropiletoksi-karbonilas	OH
1110	4-amidinofenilas	2-ciklopentiletoksi-karbonilas	OMe
1111	4-amidinofenilas	2-ciklopentiletoksi-karbonilas	OH
1112	4-amidinofenilas	4,4,4-trifluorobutiloksi-karbonilas	OMe
1113	4-amidinofenilas	4,4,4-trifluorobutiloksi-karbonilas	OH
1114	4-amidinofenilas	n-propilsulfonilas	OH
1115	4-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1116	4-amidinofenilas	4-chlor-2,5-dimetilfenil-sulfonilas	OH
1117	4-amidinofenilas	2,3-dichlorfenilsulfonilas	OMe
1118	4-amidinofenilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1119	4-amidinofenilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe
1120	4-amidinofenilas	4-bromfenilsulfonilas	OMe
1121	4-amidinofenilas	bifenilsulfonilas	OMe
1122	4-amidinofenilas	5-chlor-1,3-dimetil-4-pirazolilas	OMe
1123	4-amidinofenilas	3-brom-2-tienilsulfonilas	OMe
1124	4-amidinofenilas	5-brom-2-tienilsulfonilas	OMe
1125	4-amidinofenilas	5-[1-metil-5-trifluormetil-3-	OMe

		pirazolil]-2-tienil-sulfonilas	
1127	4-amidinofenilas	5-(3-izoksil)-2-tienil-sulfonilas	OMe
1128	4-amidinofenilas	5-(2-piridinil)-2-tienil-sulfonilas	OMe
1129	4-amidinofenilas	4-metil-2-metilkarbonil-amino-5-tiazolil-sulfonilas	OMe
1130	4-amidinofenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe
1131	4-amidinofenilas	2-benzotienilsulfonilas	OMe
1132	4-amidinofenilas	3-metil-2-benzotienil-sulfonilas	OMe
1133	4-amidinofenilas	8-chinolinilsulfonilas	OMe
1134	4-amidinofenilas	8-chinolinilsulfonilas	OH
1135	4-amidinofenilas	2.1.3-benzotiadiazol-4-il-sulfonilas	OMe
1136	4-amidinofenilas	2.1.3-benzotiadiazol-4-il-sulfonilas	OH
1137	4-amidinofenilas	4-N,N-dimetilamino-1-naftilsulfonilas	OMe
1138	4-amidinofenilas	4-N,N-dimetilamino-1-naftilsulfonilas	OH
1139	4-amidinofenilas	2.1.3-benzoksadiazol-4-il-sulfonilas	OMe
1140	4-amidinofenilas	2.1.3-benzoksadiazol-4-il-sulfonilas	OH
1141	4-amidinofenilas	2.2.5.7.8-pentametil 3.4-dihidro-2H-benzopiran-6-ilsulfonilas	OMe
1143	4-amidinofenilas	2.2.5.7.8-pentametil 3.4-dihidro-2H-benzopiran-6-ilsulfonilas	OH
1144	4-N-metil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1145	4-N-etil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1146	4-N-n-propil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1147	4-N-benzil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1148	4-N-n-butil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1149	4-N-metil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1150	4-N-etil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1151	4-N-n-propil-amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH

1152	4-N-benzil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1153	4-N-n-butil- amidinofenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1154	4-N-metil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1155	4-N-etil-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1156	4-N-n-propil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1157	4-N-n-butil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1158	4-N-benzil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1160	4-N-metil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1161	4-N-etil-amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1162	4-N-n-propil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1163	4-N-n-butil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1164	4-N-benzil- amidinofenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1165	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1166	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1167	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	izobutiloksikarbonilas	OMe
1168	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	izobutiloksikarbonilas	OH
1169	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
1170	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
1171	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	benziloksikarbonilas	OMe
1172	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	benziloksikarbonilas	OH
1173	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1174	4-(acetoksi-amidino)- fenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1175	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1176	4-piperidiniletilas	benziloksikarbonilas	OMe
1177	4-piperidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OMe

1178	4-piperidiniletilas	izobutiloksikarbonilas	OMe
1179	4-piperidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1180	4-piperidiniletilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1181	4-piperidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1182	4-piperidiniletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1183	4-piperidiniletilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe
1184	4-piperidiniletilas	2-metoksifenilsulfonilas	OMe
1185	4-piperidiniletilas	3-metoksifenilsulfonilas	OMe
1186	4-piperidiniletilas	3-trifluormetilfenil-sulfonilas	OMe
1187	4-piperidiniletilas	n-propilsulfonilas	OMe
1188	4-piperidiniletilas	n-butilsulfonilas	OMe
1189	4-piperidiniletilas	izopropilsulfonilas	OMe
1190	4-piperidiniletilas	izobutilsulfonilas	OMe
1191	4-piperidiniletilas	3,5-dimetilizoksalil-sulfonilas	OMe
1192	4-piperidiniletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1193	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1194	4-piperidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OMe
1195	4-piperidiniletilas	benziloksikarbonilas	OMe
1196	4-piperidiniletilas	izobutiloksikarbonilas	OMe
1197	4-piperidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1198	4-piperidiniletilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1199	4-piperidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1200	4-piperidiniletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1201	4-piperidiniletilas	n-butilsulfonilas	OMe
1202	4-piperidiniletilas	izobutilsulfonilas	OMe
1203	4-piperidiniletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1204	4-piperidiniletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1205	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1206	4-piperidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1207	4-piperidiniletilas	benziloksikarbonilas	OH
1208	4-piperidiniletilas	izobutiloksikarbonilas	OH
1209	4-piperidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1210	4-piperidiniletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1211	4-piperidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1212	4-piperidiniletilas	2-bromofenilsulfonilas	OH
1213	4-piperidiniletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1214	4-piperidiniletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1215	4-piperidiniletilas	n-butilsulfonilas	OH
1216	4-piperidiniletilas	izobutilsulfonilas	OH
1217	4-piperidinilpropilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1218	4-piperidinilpropilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1219	4-piperidinilpropilas	izobutiloksikarbonilas	OH

1220	4-piperidinilpropilas	2-metilfenilkarbonilas	OH
1221	4-piperidinilpropilas	4-metilfenilkarbonilas	OH
1222	4-piperidinilpropilas	2-bromfenilkarbonilas	OH
1223	4-piperidinilpropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1224	4-piperidinilpropilas	n-butilsulfonilas	OH
1225	4-piperidinilpropilas	izobutilsulfonilas	OH
1226	4-amidinopiperi-dinilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1227	4-amidinopiperi-dinilas	izobutiloksikarbonilas	OMe
1228	4-amidinopiperi-dinilas	n-propiloksikarbonilas	OMe
1229	4-amidinopiperi-dinilas	benziloksikarbonilas	OMe
1230	4-amidinopiperi-dinilas	n-butilsulfonilas	OMe
1231	4-amidinopiperi-dinilas	izobutilsulfonilas	OMe
1232	4-amidinopiperi-dinilas	n-propilsulfonilas	OMe
1233	4-amidinopiperi-dinilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1234	4-amidinopiperi-dinilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1235	4-amidinopiperi-dinilas	benzilsulfonilas	OMe
1236	4-amidinopiperi-dinilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1237	4-amidinopiperi-dinilas	2,4-dimetilitiazolil-sulfonilas	OMe
1238	4-amidinopiperi-dinilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1239	4-amidinopiperi-dinilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1240	4-amidinopiperi-dinilas	izobutiloksikarbonilas	OH
1241	4-amidinopiperi-dinilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1242	4-amidinopiperi-dinilas	benziloksikarbonilas	OH
1243	4-amidinopiperi-dinilas	n-butilsulfonilas	OH
1244	4-amidinopiperi-dinilas	izobutilsulfonilas	OH
1245	4-amidinopiperi-dinilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1246	4-amidinopiperi-dinilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1247	4-amidinopiperi-dinilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1248	4-amidinopiperi-dinilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1249	4-amidinopiperi-dinilas	3-bromfenilsulfonilas	OH
1250	4-amidinopiperi-dinilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1251	4-amidinopiperi-dinilas	2,4-dimetilitiazolil-sulfonilas	OH
1252	4-amidinopiperi-dinilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1253	4-amidinopiperi-dinilmetilas	n-propiloksikarbonilas	OMe
1254	4-amidinopiperi-dinilmetilas	benziloksikarbonilas	OMe
1255	4-amidinopiperi-dinilmetilas	n-butilsulfonilas	OMe
1256	4-amidinopiperi-dinilmetilas	n-propilsulfonilas	OMe

1257	4-amidinopiperidinilmetilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1258	4-amidinopiperidinilmetilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1259	4-amidinopiperidinilmetilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1260	4-amidinopiperidinilmetilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1261	4-amidinopiperidinilmetilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe
1262	4-amidinopiperidinilmetilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1263	4-amidinopiperidinilmetilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1264	4-amidinopiperidinilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1265	4-amidinopiperidinilmetilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1266	4-amidinopiperidinilmetilas	benziloksikarbonilas	OH
1267	4-amidinopiperidinilmetilas	n-butilsulfonilas	OH
1268	4-amidinopiperidinilmetilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1269	4-amidinopiperidinilmetilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1270	4-amidinopiperidinilmetilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1271	4-amidinopiperidinilmetilas	3-bromfenilsulfonilas	OH
1272	4-amidinopiperidinilmetilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1273	4-chinuklidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1274	4-chinuklidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1275	4-chinuklidiniletilas	benziloksikarbonilas	OH
1276	4-chinuklidiniletilas	n-butilsulfonilas	OH
1277	4-chinuklidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1278	4-chinuklidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1279	4-chinuklidiniletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1280	4-chinuklidiniletilas	3-bromfenilsulfonilas	OH
1281	4-chinuklidiniletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1282	guanidinopropilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1283	guanidinopropilas	n-propiloksikarbonilas	OMe
1284	guanidinopropilas	benziloksikarbonilas	OH

1285	guanidinopropilas	n-butilsulfonilas	OMe
1286	guanidinopropilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1287	guanidinopropilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1288	guanidinopropilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1289	guanidinopropilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe
1290	guanidinopropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1291	guanidinopropilas	benzilsulfonilas	OMe
1292	guanidinopropilas	stirilsulfonilas	OMe
1293	guanidinopropilas	2-benzotiofenesulfonilas	OMe
1294	guanidinopropilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1295	guanidinopropilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1296	guanidinopropilas	benziloksikarbonilas	OH
1297	guanidinopropilas	n-butilsulfonilas	OH
1298	guanidinopropilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1299	guanidinopropilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1300	guanidinopropilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1301	guanidinopropilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1302	guanidinopropilas	3-bromfenilsulfonilas	OH
1303	guanidinopropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1304	guanidinopropilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1305	guanidinopropilas	benzilsulfonilas	OH
1306	guanidinopropilas	stirilsulfonilas	OH
1307	guanidinopropilas	2-benzotiofenesulfonilas	OH
1308	guanidinobutilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1309	guanidinobutilas	n-butilsulfonilas	OH
1310	guanidinobutilas	fenilsulfonilas	OH
1311	guanidinobutilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1312	guanidinobutilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1313	guanidinobutilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1314	guanidinobutilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1315	guanidinobutilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1316	guanidinobutilas	benzilsulfonilas	OH
1317	guanidinobutilas	stirilsulfonilas	OH
1318	guanidinobutilas	3-fluorfenilsulfonilas	OH
1319	guanidinobutilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1320	guanidinobutilas	n-butilsulfonilas	OMe
1321	guanidinobutilas	benziloksikarbonilas	OH
1322	guanidinobutilas	fenilsulfonilas	OMe
1323	guanidinobutilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1324	guanidinobutilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1325	guanidinobutilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe
1326	guanidinobutilas	3,5-dimetilizoksazolil-	OMe

		sulfonilas	
1327	guanidinobutilas	benzilsulfonilas	OMe
1328	guanidinobutilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1329	guanidinobutilas	izobutiloksikarbonilas	OH
1330	guanidinobutilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1331	guanidinobutilas	fenilsulfonilas	OH
1332	guanidinobutilas	n-butilsulfonilas	OH
1333	guanidinobutilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1334	guanidinobutilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1335	guanidinobutilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1336	guanidinobutilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1337	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1338	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1339	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	benziloksikarbonilas	OH
1340	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	benziloksikarbonilas	OMe
1341	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butilsulfonilas	OH
1342	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butilsulfonilas	OMe
1343	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1344	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1345	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1346	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1347	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1348	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1349	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1350	N-(4-piperidinilmetil)-N-metil-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1351	N-(4-piperidinilmetil)-N-metil-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1352	N-(4-piperidinilmetil)-N-metil-	benziloksikarbonilas	OH

1353	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	benziloksikarbonilas	OMe
1354	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	n-butilsulfonilas	OH
1355	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	n-butilsulfonilas	OMe
1356	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	2-metilfenilsulfonilas	OH
1357	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1358	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	3-metilfenilsulfonilas	OH
1359	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	4-metilfenilsulfonilas	OH
1360	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1361	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	3,5-dimetilizoksazolil- sulfonilas	OH
1362	aminokarbonilas N-(4-piperidinil- metil)-N-metil-	3,5-dimetilizoksazolil- sulfonilas	OMe
1363	4-piperidinil- aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1364	4-piperidinil- aminokarbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1365	4-guanidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1366	4-guanidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1367	4-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1368	4-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1369	4-guanidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1370	4-guanidinoftenilas	3,5-dimetilizoksazolil- sulfonilas	OH
1371	4-guanidinoftenilas	3,5-dimetilizoksazolil- sulfonilas	OMe
1372	4-guanidinoftenilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH

1373	4-guanidinoftenilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1374	4-guanidinoftenilas	benzilsulfonilas	OH
1375	4-guanidinoftenilas	benzilsulfonilas	OMe
1376	4-guanidinoftenilas	stirilsulfonilas	OH
1377	4-guanidinoftenilas	stirilsulfonilas	OMe
1378	4-guanidinoftenilas	2-benzotiofenensulfonilas	OH
1379	3-guanidinoftenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1380	3-guanidinoftenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1381	3-guanidinoftenilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1382	3-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1383	3-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1384	3-guanidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1385	3-guanidinoftenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1386	3-guanidinoftenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1387	3-guanidinoftenilas	n-butilsulfonilas	OH
1388	3-guanidinoftenilas	n-butilsulfonilas	OMe
1389	3-guanidinoftenilas	stirilsulfonilas	OH
1390	3-guanidinoftenilas	benziloksikarbonilas	OH
1391	3-guanidinoftenilas	benziloksikarbonilas	OMe
1392	4-amidinoftenil-metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1393	4-amidinoftenil-metilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1394	4-amidinoftenil-metilas	fenilsulfonilas	OH
1395	4-amidinoftenil-metilas	fenilsulfonilas	OMe
1396	4-amidinoftenil-metilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1397	4-amidinoftenil-metilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1398	4-amidinoftenil-metilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1399	4-amidinoftenil-metilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1400	4-amidinoftenil-metilas	p-toluilsulfonilas	OH
1401	3-amidinoftenil-metilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1402	3-amidinoftenil-metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1403	3-amidinoftenil-metilas	fenilsulfonilas	OH
1404	3-amidinoftenil-metilas	fenilsulfonilas	OMe
1405	3-amidinoftenil-metilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1406	3-amidinoftenil-metilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1407	3-amidinoftenil-metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1408	3-amidinoftenil-metilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1409	3-amidinoftenil-metilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1410	3-amidinoftenil-metilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1411	3-amidinoftenil-metilas	stirilsulfonilas	OH
1412	3-amidinoftenil-metilas	stirilsulfonilas	OMe
1413	3-amidinoftenil-metilas	benziloksikarbonilas	OH
1414	3-amidinoftenil-metilas	benziloksikarbonilas	OMe
1415	3-amidinoftenil-metilas	3,5-dimetilizoksazolil-	OH

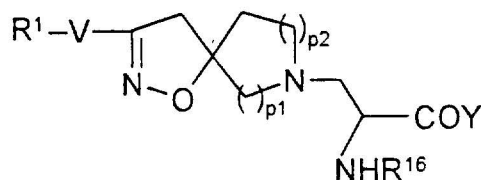
		sulfonilas	
1416	3-amidinofenil-metilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1417	3-amidinofenil-metilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1418	3-amidinofenil-metilas	benzilsulfonilas	OH
1419	4-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1420	4-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1421	4-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OMe
1422	4-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1423	4-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1424	4-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1425	4-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1426	4-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1427	4-piridiletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1428	4-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1429	4-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1430	4-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1431	4-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1432	4-piridiletilas	benzilsulfonilas	OH
1433	4-piridiletilas	stirilsulfonilas	OH
1434	4-piridiletilas	stirilsulfonilas	OMe
1435	4-piridiletilas	2-benzotiofenesulfonilas	OH
1436	3-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1437	3-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1438	3-piridiletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1439	3-piridiletilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1440	3-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1441	3-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1442	3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1443	3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1444	3-piridiletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1445	3-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1446	3-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1447	3-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1448	3-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1449	3-piridiletilas	benzilsulfonilas	OH
1450	3-piridiletilas	stirilsulfonilas	OH
1451	3-piridiletilas	stirilsulfonilas	OMe
1452	3-piridiletilas	2-benzotiofenesulfonilas	OH
1453	2-amino-4-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1454	2-amino-4-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OH

1455	2-amino-4-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1456	2-amino-4-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1457	2-amino-4-piri-diletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1458	2-amino-4-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1459	2-amino-4-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1460	2-amino-4-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1461	2-amino-4-piridil-etilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1462	2-amino-4-piridil-etilas	3.5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1463	2-amino-4-piridil-etilas	3.5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1464	2-amino-4-piridil-etilas	2.4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1465	2-amino-4-piridil-etilas	2.4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1466	2-amino-4-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OH
1467	2-amino-4-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OMe
1468	2-amino-4-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OH
1469	2-amino-4-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OMe
1470	2-amino-4-piridil-etilas	2-benzotiofenensulfonilas	OH
1471	6-amino-3-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1472	6-amino-3-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1473	6-amino-3-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1474	6-amino-3-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1475	6-amino-3-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1476	6-amino-3-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1477	6-amino-3-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1478	6-amino-3-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1479	6-amino-3-piridil-etilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1480	6-amino-3-piridil-etilas	3.5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1481	6-amino-3-piridil-etilas	3.5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1482	6-amino-3-piridil-etilas	2.4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1483	6-amino-3-piridil-etilas	2.4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1484	6-amino-3-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OH
1485	6-amino-3-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OMe
1486	6-amino-3-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OH
1487	6-amino-3-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OMe
1488	6-amino-4-piridil-etilas	2-benzotiofenensulfonilas	OH
1489	2-amidino-4-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1490	2-amidino-4-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1491	2-amidino-4-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1492	2-amidino-4-piridil-	n-butiloksikarbonilas	OH

	etilas		
1493	2-amidino-4-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1494	2-amidino-4-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1495	2-amidino-4-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1496	2-amidino-4-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1497	2-amidino-4-piridil-etilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1498	2-amidino-4-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1499	2-amidino-4-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1500	2-amidino-4-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1501	2-amidino-4-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1502	2-amidino-4-piridietilas	benzilsulfonilas	OH
1503	2-amidino-4-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OMe
1504	2-amidino-4-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OH
1505	2-amidino-4-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OMe
1506	2-amidino-4-piridil-etilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1507	6-amidino-3-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1508	6-amidino-3-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1509	6-amidino-3-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1510	6-amidino-3-piridil-etilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1511	6-amidino-3-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1512	6-amidino-3-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1513	6-amidino-3-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1514	6-amidino-3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe

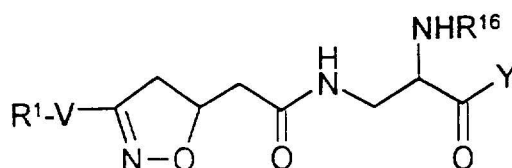
1515	6-amidino-3-piridil-etilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1516	6-amidino-3-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1517	6-amidino-3-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1518	6-amidino-3-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OH
1519	6-amidino-3-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolilsulfonilas	OMe
1520	6-amidino-3-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OH
1521	6-amidino-3-piridil-etilas	benzilsulfonilas	Me
1522	6-amidino-3-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OH
1523	6-amidino-3-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OMe
1524	6-amidino-3-piridil-etilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1525	guanidinoetilas	benziloksikarbonilas	OH

8 lentele



Pav.N r.	R¹-V	p¹	p²	R¹⁶	Y	MS M+H
1540	4-amidinofenilas	2	1	n-butiloksikarbonilas	OH	446
1541	4-amidinofenilas	2	1	3-metilfenilsulfonilas	OH	448
1542	4-amidinofenilas	1	1	benziloksikarbonilas	OMe	
1543	4-amidinofenilas	1	1	(2-metilfenil)metoksi-karbonilas	OH	
1544	4-amidinofenilas	1	1	(3-metilfenil)metoksi-karbonilas	OH	
1545	4-amidinofenilas	1	2	i-butiloksikarbonilas	OMe	
1546	4-amidinofenilas	1	2	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1547	4-amidinofenilas	1	2	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1548	4-amidinofenilas	2	1	3,5-dimetilpirazolil-sulfonilas	OH	
1549	4-amidinofenilas	2	1	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	

1550	4-amidinofenilas	2	1	i-butilaminosulfonilas	OH
1551	4-amidinofenilas	2	1	2-bromfenilsulfonilas	OH
1552	4-piperidiniletilas	1	1	n-propiloksikarbonilas	OMe
1553	4-piperidiniletilas	1	2	n-butilsulfonilas	OH
1554	4-piperidiniletilas	1	2	(3-bromfenil)metil-sulfonilas	OH
1555	4-piperidiniletilas	2	1	(3-metilfenil)metoksi-karbonilas	OMe
1556	4-piperidiniletilas	2	1	2-feniletoksikarbonilas	OH
1557	4-(N-benzilamidi-no)fenilas	1	1	n-butiloksikarbonilas	OH
1558	4-[N-(2-metilfenil)-metilamidino]-fenilas	1	1	3-metilfenilsulfonilas	OH
1559	4-[N-(2-bromfenil)-metilamidino]-fenilas	1	2	2-bromfenilsulfonilas	OH
1560	4-(N-butilamidino)-fenilas	2	1	3,5-dimetilpirazolil-sulfonilas	OH
1561	4-[N-(2-metoksifenil)metilamidino]-fenilas	2	1	3-metilfenilsulfonilas	OH
1562	4-[N-(3-[trifluor-metil]fenil)metil-amidino]fenilas	2	1	2,5-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1563	4-amidino-2-fluor-fenilas	1	1	3-metilfenilsulfonilas	OH
1564	4-amidino-2-fluor-fenilas	1	2	i-butilaminosulfonilas	OH
1565	4-amidino-2-fluor-fenilas	2	1	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1566	5-amidino-2-piridilas	1	1	n-butiloksikarbonilas	OMe
1567	5-amidino-2-piridilas	1	2	2-metilfenilsulfonilas	OH
1568	5-amidino-2-piridilas	1	2	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1569	5-amidino-2-piridilas	2	1	n-butilsulfonilas	OH
1570	5-amidino-2-piridilas	2	1	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1571	2-amidino-5-piridilas	1	1	2-bromfenilsulfonilas	OH
1572	2-amidino-5-piridilas	1	1	2-(trifluormetil)fenil-sulfonilas	OMe
1573	2-amidino-5-piridilas	1	2	n-propilamino-karbonilas	OMe
1574	2-amidino-5-piridilas	1	2	4-metilfenilsulfonilas	OH
1575	2-amidino-5-piridilas	2	1	2-fluorfenilsulfonilas	OH



Pav. Nr.	R ¹ -V	R ¹⁶	Y	MS (M+H) ⁺
1585	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	441
1585A	4-piperidinilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OH	427
1586	4-piperidiniletilas	benziloksikarbonilas	OMe	
1587	4-piperidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OMe	
1588	4-piperidiniletilas	izobutiloksikarbonilas	OMe	
1589	4-piperidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1590	4-piperidiniletilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
1591	4-piperidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
1592	4-piperidiniletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe	
1593	4-piperidiniletilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe	
1594	4-piperidiniletilas	2-metoksifenilsulfonilas	OMe	
1595	4-piperidiniletilas	3-metoksifenilsulfonilas	OMe	
1596	4-piperidiniletilas	3-trifluormetilfenil-sulfonilas	OMe	
1597	4-piperidiniletilas	n-propilsulfonilas	OMe	
1598	4-piperidiniletilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1599	4-piperidiniletilas	izopropilsulfonilas	OMe	
1600	4-piperidiniletilas	izobutilsulfonilas	OMe	
1601	4-piperidiniletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe	
1602	4-piperidiniletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe	
1603	4-piperidinilpropilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	455
1604	4-piperidinilpropilas	n-propiloksikarbonilas	OMe	
1605	4-piperidinilpropilas	benziloksikarbonilas	OMe	
1606	4-piperidinilpropilas	izobutiloksikarbonilas	OMe	
1607	4-piperidinilpropilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1608	4-piperidinilpropilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
1609	4-piperidinilpropilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	509
1610	4-piperidinilpropilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe	
1611	4-piperidinilpropilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1612	4-piperidinilpropilas	izobutilsulfonilas	OMe	
1613	4-piperidinilpropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe	
1614	4-piperidinilpropilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe	
1615	4-piperidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1616	4-piperidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OH	
1617	4-piperidiniletilas	benziloksikarbonilas	OH	
1618	4-piperidiniletilas	izobutiloksikarbonilas	OH	
1619	4-piperidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	481

1620	4-piperidiniletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	481
1621	4-piperidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	481
1622	4-piperidiniletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	545
1623	4-piperidiniletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	486
1624	4-piperidiniletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH	502
1625	4-piperidiniletilas	n-butilsulfonilas	OH	447
1626	4-piperidiniletilas	izobutilsulfonilas	OH	
1627	4-piperidinilpropilas	n-butiloksikarbonilas	OH	441
1628	4-piperidinilpropilas	n-propiloksikarbonilas	OH	
1629	4-piperidinilpropilas	izobutiloksikarbonilas	OH	
1630	4-piperidinilpropilas	2-metilfenilkarbonilas	OH	
1631	4-piperidinilpropilas	4-metilfenilkarbonilas	OH	495
1632	4-piperidinilpropilas	2-bromfenilkarbonilas	OH	
1633	4-piperidinilpropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	
1634	4-piperidinilpropilas	n-butilsulfonilas	OH	
1635	4-piperidinilpropilas	izobutilsulfonilas	OH	
1636	4-amidinopiperidinilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
1637	4-amidinopiperidinilas	izobutiloksikarbonilas	OMe	
1638	4-amidinopiperidinilas	n-propiloksikarbonilas	OMe	
1639	4-amidinopiperidinilas	benziloksikarbonilas	OMe	
1640	4-amidinopiperidinilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1641	4-amidinopiperidinilas	izobutilsulfonilas	OMe	
1642	4-amidinopiperidinilas	n-propilsulfonilas	OMe	
1643	4-amidinopiperidinilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1644	4-amidinopiperidinilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
1645	4-amidinopiperidinilas	benzilsulfonilas	OMe	
1646	4-amidinopiperidinilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe	
1647	4-amidinopiperidinilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe	
1648	4-amidinopiperidinilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1649	4-amidinopiperidinilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1650	4-amidinopiperidinilas	izobutiloksikarbonilas	OH	
1651	4-amidinopiperidinilas	n-propiloksikarbonilas	OH	
1652	4-amidinopiperidinilas	benziloksikarbonilas	OH	
1653	4-amidinopiperidinilas	n-butilsulfonilas	OH	
1654	4-amidinopiperidinilas	izobutilsulfonilas	OH	
1655	4-amidinopiperidinilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1656	4-amidinopiperidinilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	495
1657	4-amidinopiperidinilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	495
1658	4-amidinopiperidinilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	
1659	4-amidinopiperidinilas	3-bromfenilsulfonilas	OH	
1660	4-amidinopiperidinilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	

1661	4-amidinopiperidinilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH	
1662	4-amidinopiperidinil- metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	427
1663	4-amidinopiperidinil- metilas	n-propiloksikarbonilas	OMe	
1664	4-amidinopiperidinil- metilas	benziloksikarbonilas	OMe	
1665	4-amidinopiperidinil- metilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1666	4-amidinopiperidinil- metilas	n-propilsulfonilas	OMe	
1667	4-amidinopiperidinil- metilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1668	4-amidinopiperidinil- metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
1669	4-amidinopiperidinil- metilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
1670	4-amidinopiperidinil- metilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe	
1671	4-amidinopiperidinil- metilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe	
1672	4-amidinopiperidinil- metilas	3,5-dimetilizoksazolil- sulfonilas	OMe	
1673	4-amidinopiperidinil- metilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	509
1674	4-amidinopiperidinil- metilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1675	4-amidinopiperidinil- metilas	n-propiloksikarbonilas	OH	
1676	4-amidinopiperidinil- metilas	benziloksikarbonilas	OH	
1677	4-amidinopiperidinil- metilas	n-butilsulfonilas	OH	
1678	4-amidinopiperidinil- metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1679	4-amidinopiperidinil- metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
1680	4-amidinopiperidinil- metilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	
1681	4-amidinopiperidinil- metilas	3-bromfenilsulfonilas	OH	
1682	4-amidinopiperidinil- metilas	3,5-dimetilizoksazolil- sulfonilas	OH	
1683	4-chinuklidiniletilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1684	4-chinuklidiniletilas	n-propiloksikarbonilas	OH	

1685	4-chinuklidiniletilas	benziloksikarbonilas	OH	
1686	4-chinuklidiniletilas	n-butilsulfonilas	OH	
1687	4-chinuklidiniletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1688	4-chinuklidiniletilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1689	4-chinuklidiniletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	
1690	4-chinuklidiniletilas	3-bromfenilsulfonilas	OH	
1691	4-chinuklidiniletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	
1692	guanidinopropilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
1693	guanidinopropilas	n-propiloksikarbonilas	OMe	
1694	guanidinopropilas	benziloksikarbonilas	OH	449
1695	guanidinopropilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1696	guanidinopropilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1697	guanidinopropilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
1698	guanidinopropilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe	
1699	guanidinopropilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe	
1700	guanidinopropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe	
1701	guanidinopropilas	benzilsulfonilas	OMe	
1702	guanidinopropilas	stirilsulfonilas	OMe	
1703	guanidinopropilas	2-benzotiofensulfonilas	OMe	
1704	guanidinopropilas	n-butiloksikarbonilas	OH	529
1705	guanidinopropilas	n-propiloksikarbonilas	OH	
1706	guanidinopropilas	benziloksikarbonilas	OH	
1707	guanidinopropilas	n-butilsulfonilas	OH	
1708	guanidinopropilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1709	guanidinopropilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
1710	guanidinopropilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1711	guanidinopropilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	
1712	guanidinopropilas	3-bromfenilsulfonilas	OH	
1713	guanidinopropilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	
1714	guanidinopropilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH	
1715	guanidinopropilas	benzilsulfonilas	OH	
1716	guanidinopropilas	stirilsulfonilas	OH	
1717	guanidinopropilas	2-benzotiofensulfonilas	OH	
1718	guanidinobutilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1719	guanidinobutilas	n-butilsulfonilas	OH	
1720	guanidinobutilas	fenilsulfonilas	OH	
1721	guanidinobutilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1722	guanidinobutilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1723	guanidinobutilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	
1724	guanidinobutilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH	
1725	guanidinobutilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH	

1726	guanidinobutilas	benzilsulfonilas	OH	
1727	guanidinobutilas	stirilsulfonilas	OH	
1728	guanidinobutilas	3-fluorfenilsulfonilas	OH	
1729	guanidinobutilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
1730	guanidinobutilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1731	guanidinobutilas	benziloksikarbonilas	OH	463
1732	guanidinobutilas	fenilsulfonilas	OMe	
1733	guanidinobutilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1734	guanidinobutilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe	
1735	guanidinobutilas	3-bromfenilsulfonilas	OMe	
1736	guanidinobutilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe	
1737	guanidinobutilas	benzilsulfonilas	OMe	
1738	guanidinobutilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1739	guanidinobutilas	izobutiloksikarbonilas	OH	
1740	guanidinobutilas	n-propiloksikarbonilas	OH	
1741	guanidinobutilas	fenilsulfonilas	OH	
1742	guanidinobutilas	n-butilsulfonilas	OH	
1743	guanidinobutilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1744	guanidinobutilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
1745	guanidinobutilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1746	guanidinobutilas	2-bromfenilsulfonilas	OH	
1747	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1748	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
1749	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	benziloksikarbonilas	OH	
1750	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	benziloksikarbonilas	OMe	
1751	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butilsulfonilas	OH	
1752	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1753	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	
1754	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	
1755	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
1756	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	510
1757	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
1758	4-piperidinilmetil-	3,5-dimetilizoksazolil-	OH	

	aminokarbonilas	sulfonilas	
1759	4-piperidinilmetil-aminokarbonilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1760	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1761	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1762	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	benziloksikarbonilas	OH
1763	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	benziloksikarbonilas	OMe
1764	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	n-butilsulfonilas	OH
1765	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	n-butilsulfonilas	OMe
1766	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1767	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1768	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1769	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OH 524
1770	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1771	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1772	N-(4-piperidinilmetil)-N-metilamino-karbonilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1773	4-piperidinilamino-karbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1774	4-piperidinilamino-	4-metilfenilsulfonilas	OH 496

	karbonilas		
1775	4-guanidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1776	4-guanidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1777	4-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1778	4-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1779	4-guanidinoftenilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1780	4-guanidinoftenilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1781	4-guanidinoftenilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1782	4-guanidinoftenilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1783	4-guanidinoftenilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1784	4-guanidinoftenilas	benzilsulfonilas	OH
1785	4-guanidinoftenilas	benzilsulfonilas	OMe
1786	4-guanidinoftenilas	stirilsulfonilas	OH
1787	4-guanidinoftenilas	stirilsulfonilas	OMe
1788	4-guanidinoftenilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1789	3-guanidinoftenilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1790	3-guanidinoftenilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1791	3-guanidinoftenilas	n-propiloksikarbonilas	OH
1792	3-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1793	3-guanidinoftenilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1794	3-guanidinoftenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1795	3-guanidinoftenilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1796	3-guanidinoftenilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1797	3-guanidinoftenilas	n-butilsulfonilas	OH
1798	3-guanidinoftenilas	n-butilsulfonilas	OMe
1799	3-guanidinoftenilas	stirilsulfonilas	OH
1800	3-guanidinoftenilas	benziloksikarbonilas	OH
1801	3-guanidinoftenilas	benziloksikarbonilas	OMe
1802	4-amidinoftenilmetilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1803	4-amidinoftenilmetilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1804	4-amidinoftenilmetilas	fenilsulfonilas	OH
1805	4-amidinoftenilmetilas	fenilsulfonilas	OMe
1806	4-amidinoftenilmetilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1807	4-amidinoftenilmetilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1808	4-amidinoftenilmetilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1809	4-amidinoftenilmetilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1810	4-amidinoftenilmetilas	p-toluilsulfonilas	OH
1811	3-amidinoftenilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1812	3-amidinoftenilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1813	3-amidinoftenilmetilas	fenilsulfonilas	OH
1814	3-amidinoftenilmetilas	fenilsulfonilas	OMe

1815	3-amidinofenilmetilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1816	3-amidinofenilmetilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1817	3-amidinofenilmetilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1818	3-amidinofenilmetilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1819	3-amidinofenilmetilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1820	3-amidinofenilmetilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1821	3-amidinofenilmetilas	stirilsulfonilas	OH
1822	3-amidinofenilmetilas	stirilsulfonilas	OMe
1823	3-amidinofenilmetilas	benziloksikarbonilas	OH
1824	3-amidinofenilmetilas	benziloksikarbonilas	OMe
1825	3-amidinofenilmetilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1826	3-amidinofenilmetilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1827	3-amidinofenilmetilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1828	3-amidinofenilmetilas	benzilsulfonilas	OH
1829	4-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1830	4-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1831	4-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OMe
1832	4-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1833	4-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1834	4-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1835	4-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1836	4-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1837	4-piridiletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1838	4-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1839	4-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1840	4-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1841	4-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1842	4-piridiletilas	benzilsulfonilas	OH
1843	4-piridiletilas	stirilsulfonilas	OH
1844	4-piridiletilas	stirilsulfonilas	OMe
1845	4-piridiletilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1846	3-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1847	3-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1848	3-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OMe
1849	3-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1850	3-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1851	3-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1852	3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1853	3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1854	3-piridiletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1855	3-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-	OH

		sulfonilas	
1856	3-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1857	3-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1858	3-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1859	3-piridiletilas	benzilsulfonilas	OH
1860	3-piridiletilas	stirilsulfonilas	OH
1861	3-piridiletilas	stirilsulfonilas	OMe
1862	3-piridiletilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1863	2-amino-4-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1864	2-amino-4-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1865	2-amino-4-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OMe
1866	2-amino-4-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1867	2-amino-4-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1868	2-amino-4-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1869	2-amino-4-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1870	2-amino-4-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1871	2-amino-4-piridiletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1872	2-amino-4-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1873	2-amino-4-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1874	2-amino-4-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1875	2-amino-4-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1876	2-amino-4-piridiletilas	benzilsulfonilas	OH
1877	2-amino-4-piridiletilas	benzilsulfonilas	OMe
1878	2-amino-4-piridiletilas	stirilsulfonilas	OH
1879	2-amino-4-piridiletilas	stirilsulfonilas	OMe
1880	2-amino-4-piridiletilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1881	6-amino-3-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1882	6-amino-3-piridiletilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1883	6-amino-3-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OMe
1884	6-amino-3-piridiletilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1885	6-amino-3-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1886	6-amino-3-piridiletilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1887	6-amino-3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1888	6-amino-3-piridiletilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1889	6-amino-3-piridiletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1890	6-amino-3-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1891	6-amino-3-piridiletilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1892	6-amino-3-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1893	6-amino-3-piridiletilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1894	6-amino-3-piridiletilas	benzilsulfonilas	OH

1895	6-amino-3-piridiletilas	benzilsulfonilas	OMe
1896	6-amino-3-piridiletilas	stirilsulfonilas	OH
1897	6-amino-3-piridiletilas	stirilsulfonilas	OMe
1898	6-amino-4-piridiletilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1899	2-amidino-4-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1900	2-amidino-4-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1901	2-amidino-4-piridil-etilas	n-butiloksioksikarbonilas	OMe
1902	2-amidino-4-piridil-etilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1903	2-amidino-4-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1904	2-amidino-4-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1905	2-amidino-4-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1906	2-amidino-4-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1907	2-amidino-4-piridil-etilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1908	2-amidino-4-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1909	2-amidino-4-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1910	2-amidino-4-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1911	2-amidino-4-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1912	2-amidino-4-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OH
1913	2-amidino-4-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OMe
1914	2-amidino-4-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OH
1915	2-amidino-4-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OMe
1916	2-amidino-4-piridil-etilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1917	6-amidino-3-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OMe
1918	6-amidino-3-piridil-etilas	n-benziloksikarbonilas	OH
1919	6-amidino-3-piridil-	n-butiloksioksikarbonilas	OMe

	etilas		
1920	6-amidino-3-piridil-etilas	n-butiloksioksikarbonilas	OH
1921	6-amidino-3-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1922	6-amidino-3-piridil-etilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe
1923	6-amidino-3-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1924	6-amidino-3-piridil-etilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1925	6-amidino-3-piridil-etilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1926	6-amidino-3-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1927	6-amidino-3-piridil-etilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OMe
1928	6-amidino-3-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1929	6-amidino-3-piridil-etilas	2,4-dimetiltiazolil-sulfonilas	OMe
1930	6-amidino-3-piridil-etilas	benzilsulfonilas	OH
1931	6-amidino-3-piridil-etilas	benzilsulfonilas	Me
1932	6-amidino-3-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OH
1933	6-amidino-3-piridil-etilas	stirilsulfonilas	OMe
1934	6-amidino-3-piridil-etilas	2-benzotiofensulfonilas	OH
1935	4-amidino-2-fluor-fenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1936	4-amidino-2-fluor-fenilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1937	2-amidino-5-piridilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1938	2-amidino-5-piridilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
1939	2-amidino-5-piridilas	i-butiloksioksikarbonilas	OMe
1940	2-amidino-5-piridilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH
1941	3-amidino-6-piridilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
1942	3-amidino-6-piridilas	2-bromfenilsulfonilas	OMe
1943	3-amidino-6-piridilas	2,5-dimetiltiazolil-sulfonilas	OH
1944	3-amidino-6-piridilas	3,5-dimetilizoksazolil-sulfonilas	OH

1945	4-piperidiniletilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	481
1946	4-(N-2-metoksibenzil)-amidinofenilas, HCl	2-metilfenilsulfonilas	OMe	622.3
1947	4-(N-2-metoksibenzil)-amidinofenilas, TFA	2-metilfenilsulfonilas	OH	608.3
1948	4-(N-n-butil)-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	558.4
1949	4-(N-n-butil)-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	544.4
1950	4-(N-etil)-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OMe	530.3
1951	4-(N-etil)-amidinofenilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	516.3
1952	4-amidinofenoksi-metilas	benziloksikarbonilas	OMe	
1953	4-amidinofenoksi-metilas	benziloksikarbonilas	OH	
1954	4-amidinofenoksi-metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
1955	4-amidinofenoksi-metilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
1956	4-amidinofenoksi-metilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
1957	4-amidinofenoksi-metilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH	
1958	4-amidinofenoksi-metilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
1959	4-amidinofenoksi-metilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
1960	4-amidinofenoksi-metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
1961	4-amidinofenoksi-metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
1962	4-amidinofenoksi-metilas	n-butilsulfonilas	OMe	
1963	4-amidinofenoksi-metilas	n-butilsulfonilas	OH	
1964	4-amidinofenoksi-grupė	benziloksikarbonilas	OMe	
1965	4-amidinofenoksi-grupė	benziloksikarbonilas	OH	
1967	4-amidinofenoksi-grupė	n-butiloksikarbonilas	OMe	
1968				
1969	4-amidinofenoksi-grupė	n-butiloksikarbonilas	OH	
1970	4-amidinofenoksi-grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
1971	4-amidinofenoksi-grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OH	
1972	4-amidinofenoksi-grupė	4-metilfenilsulfonilas	OMe	

1973	4-amidinofenoksi-grupė	4-metilfenilsulfonilas	OH
1974	4-amidinofenoksi-grupė	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1975	4-amidinofenoksi-grupė	3-metilfenilsulfonilas	OH
1976	4-amidinofenoksi-grupė	n-butilsulfonilas	OMe
1977	4-amidinofenoksi-grupė	n-butilsulfonilas	OH
1978	4-amidinofenetilas	benziloksikarbonilas	OMe
1979	4-amidinofenetilas	benziloksikarbonilas	OH
1980	4-amidinofenetilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1981	4-amidinofenetilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1982	4-amidinofenetilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
1983	4-amidinofenetilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
1984	4-amidinofenetilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1985	4-amidinofenetilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1986	4-amidinofenetilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1987	4-amidinofenetilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
1988	4-amidinofenetilas	n-butilsulfonilas	OMe
1989	4-amidinofenetilas	n-butilsulfonilas	OH
1990	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	benziloksikarbonilas	OMe
1991	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	benziloksikarbonilas	OH
1993	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
1994	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	n-butiloksikarbonilas	OH
1995	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
1996	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
1997	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
1998	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
1999	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2000	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	n-butilsulfonilas	OMe
2001	N-(4-amidinofenil)-aminometilas	n-butilsulfonilas	OH
2002	4-amidinofenilmetil-amino grupė	benziloksikarbonilas	OMe
2003	4-amidinofenilmetil-amino grupė	benziloksikarbonilas	OH
2004	4-amidinofenilmetil-amino grupė	n-butiloksikarbonilas	OMe

2005	4-amidinofenilmetil-amino grupė	n-butiloksikarbonilas	OH
2006	4-amidinofenilmetil-amino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2007	4-amidinofenilmetil-amino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
2008	4-amidinofenilmetil-amino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OMe
2010	4-amidinofenilmetil-amino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OH
2011	4-amidinofenilmetil-amino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2012	4-amidinofenilmetil-amino grupė	n-butilsulfonilas	OMe
2013	4-amidinofenilmetil-amino grupė	n-butilsulfonilas	OH
2014	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	benziloksikarbonilas	OMe
2015	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	benziloksikarbonilas	OH
2016	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2017	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2018	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2019	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
2020	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
2021	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
2022	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2023	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2024	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	n-butilsulfonilas	OMe
2025	N-(4-amidinofenil)-aminokarbonilas	n-butilsulfonilas	OH
2027	4-amidinofenil-karbonilamino grupė	benziloksikarbonilas	OMe
2028	4-amidinofenil-karbonilamino grupė	benziloksikarbonilas	OH
2029	4-amidinofenil-	n-butiloksikarbonilas	OMe

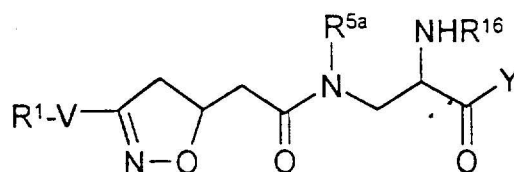
2030	karbonilamino grupė 4-amidinofenil- karbonilamino grupė	n-butiloksikarbonilas	OH
2031	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2032	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
2033	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OMe
2034	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OH
2035	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2036	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OH
2037	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	n-butilsulfonilas	OMe
2038	4-amidinofenil- karbonilamino grupė	n-butilsulfonilas	OH
2039	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	benziloksikarbonilas	OMe
2040	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	benziloksikarbonilas	OH
2041	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	n-butiloksikarbonilas	OMe
2042	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	n-butiloksikarbonilas	OH
2044	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2045	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
2046	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OMe
2047	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OH
2048	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2049	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OH
2050	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	n-butilsulfonilas	OMe
2051	N-(4-amidinofenil)- amino grupė	n-butilsulfonilas	OH
2052	N-(4-amidinofenil)-N- metilamino grupė	benziloksikarbonilas	OMe

2053	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	benziloksikarbonilas	OH
2054	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	n-butiloksikarbonilas	OMe
2055	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	n-butiloksikarbonilas	OH
2056	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2057	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
2058	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OMe
2059	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	4-metilfenilsulfonilas	OH
2061	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2062	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	3-metilfenilsulfonilas	OH
2063	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	n-butilsulfonilas	OMe
2064	N-(4-amidinofenil)-N-metilamino grupė	n-butilsulfonilas	OH
2065	4-amidinobenzoilas	benziloksikarbonilas	OMe
2066	4-amidinobenzoilas	benziloksikarbonilas	OH
2067	4-amidinobenzoilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2068	4-amidinobenzoilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2069	4-amidinobenzoilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2070	4-amidinobenzoilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH
2071	4-amidinobenzoilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe
2072	4-amidinobenzoilas	4-metilfenilsulfonilas	OH
2073	4-amidinobenzoilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2074	4-amidinobenzoilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2075	4-amidinobenzoilas	n-butilsulfonilas	OMe
2076	4-amidinobenzoilas	n-butilsulfonilas	OH
2077	4-amidinofenilmetil-karbonilas	benziloksikarbonilas	OMe
2078	4-amidinofenilmetil-karbonilas	benziloksikarbonilas	OH
2079	4-amidinofenilmetil-karbonilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2080	4-amidinofenilmetil-karbonilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2081	4-amidinofenilmetil-karbonilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe
2083	4-amidinofenilmetil-	ciklopropiletoksikarbonilas	OH

	karbonilas			
2084	4-amidinofenilmetil-karbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
2085	4-amidinofenilmetil-karbonilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
2086	4-amidinofenilmetil-karbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
2087	4-amidinofenilmetil-karbonilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
2088	4-amidinofenilmetil-karbonilas	n-butilsulfonilas	OMe	
2089	4-amidinofenilmetil-karbonilas	n-butilsulfonilas	OH	
2090	4-amidinofenil-karbonilmetilas	benziloksikarbonilas	OMe	
2091	4-amidinofenil-karbonilmetilas	benziloksikarbonilas	OH	
2092	4-amidinofenil-karbonilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	
2093	4-amidinofenil-karbonilmetilas	n-butiloksikarbonilas	OH	
2094	4-amidinofenil-karbonilmetilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OMe	
2095	4-amidinofenil-karbonilmetilas	ciklopropiletoksikarbonilas	OH	
2096	4-amidinofenil-karbonilmetilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	
2097	4-amidinofenil-karbonilmetilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	
2098	4-amidinofenil-karbonilmetilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe	
2100	4-amidinofenil-karbonilmetilas	3-metilfenilsulfonilas	OH	
2101	4-amidinofenil-karbonilmetilas	n-butilsulfonilas	OMe	
2102	4-amidinofenil-karbonilmetilas	n-butilsulfonilas	OH	
2103	4-amidinofenilas HOAc druska, 5(R),N ² (S)-izomeras	3,5-dimetilizoksazol-4-il-sulfonilas	OMe	H BMR
2104	4-amidinofenilas TFA druska, 5(R),N ² (S)-izomeras	3,5-dimetilizoksazol-4-il-sulfonilas	OH	493
2105	4-amidinofenilas HOAc druska, 5(S),N ² (S)-	3,5-dimetilizoksazol-4-il-sulfonilas	OMe	H BMR

2106	izomeras 4-amidinoftenilas TFA druska, 5(S),N ² (S)-	3,5-dimetilizoksazol-4-il- sulfonilas	OH	
2107	izomeras 4-amidinoftenilas HOAc druska, 5(R),N ² (R)-	3,5-dimetilizoksazol-4-il- sulfonilas	OMe	
2108	izomeras 4-amidinoftenilas HOAc druska, 5(S),N ² (R)-	3,5-dimetilizoksazol-4-il- sulfonilas	OMe	
2109	2-guanidinoetilas	karbobenziloksigrupė	OH	435
2110	5-guanidinovalerilas	karbobenziloksigrupė	OH	477
2111	4-(N-2-metoksibenzil- amidinoftenilas .HCl	2-metilfenilsulfonilas	OMe	622
2112	4-(N-2-metoksibenzil- amidinoftenilas .HCl	2-metilfenilsulfonilas	OH	608
2113	4-(N-n-butil)- amidinoftenilas .TFA	2-metilfenilsulfonilas	OMe	588
2114	4-(N-n-butil)- amidinoftenilas .TFA	2-metilfenilsulfonilas	OH	544
2115	4-(N-n-etil)- amidinoftenilas .TFA	2-metilfenilsulfonilas	OMe	530
2116	4-(N-n-etil)- amidinoftenilas .TFA	2-metilfenilsulfonilas	OH	516
2117	4-amidinoftenilas	4-metil-2-metilkarbonil- amino-5-tiazolilsulfonilas. TFA	OH	566
2118	4-amidinoftenilas	5-fenilsulfonil-2- tienilsulfonilas.TFA	OMe	634
2119	4-amidinoftenilas	5-fenilsulfonil-2- tienilsulfonilas.TFA	OMe	620
2120	N-t-butiloksikarbonil-4- amidinoftenilas	5-fenilsulfonil-2- tienilsulfonilas.TFA	OH	720

10 lentelė



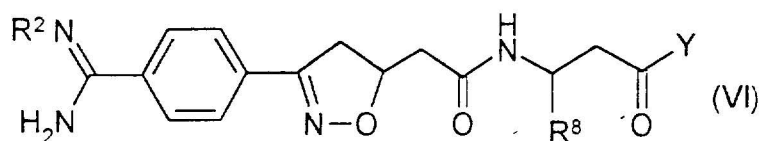
Eil. Nr.	R ¹ -V	R ^{5a}	R ¹⁶	Y	MS (M+H)
2121	4-piperidinilmetilas	metilas	benziloksikarbonilas	OH	
2122	4-piperidinilmetilas	metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH	

2123	4-piperidinilmetilas	metilas	3,5-dimetilizoksa- zolilsulfonilas	OH
2124	4-piperidinilmetilas	metilas	n-butilsulfonilas	OH
2125	4-piperidinilmetilas	metilas	n-butilsulfonilas	OMe
2126	4-piperidinilmetilas	metilas	n-butilsulfonilas	OH
2127	4-piperidinilmetilas	metilas	n-butilsulfonilas	OMe
2128	4-piperidinilmetilas	metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
2129	4-piperidinilmetilas	metilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
2130	4-piperidinilmetilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2131	4-piperidinilmetilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2132	4-piperidinilmetilas	metilas	3,5-dimetilizoksa- zolilsulfonilas	OH
2133	4-piperidinilmetilas	metilas	3,5-dimetilizoksa- zolilsulfonilas	OMe
2134	4-piperidinilmetilas	metilas	stirilsulfonilas	OH
2135	4-piperidinilmetilas	metilas	benziloksikarbonilas	OH
2136	4-piperidinilmetilas	metilas	benziloksikarbonilas	OMe
2137	4-piperidinilmetilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2138	4-piperidinilmetilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2139	4-piperidinilpropilas	metilas	n-butilsulfonilas	OH
2140	4-piperidinilpropilas	metilas	n-butilsulfonilas	OMe
2141	4-piperidinilpropilas	metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
2142	4-piperidinilpropilas	metilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
2143	4-piperidinilpropilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2144	4-piperidinilpropilas	metilas	3-metilfenil-sulfonilas	OMe
2145	4-piperidinilpropilas	metilas	3,5-dimetilizoksa- zolilsulfonilas	OH
2146	4-piperidinilpropilas	metilas	3,5-dimetilizoksa- zolilsulfonilas	OMe
2147	4-piperidinilpropilas	metilas	stirilsulfonilas	OH
2148	4-piperidinilpropilas	metilas	benziloksikarbonilas	OH
2149	4-piperidinilpropilas	metilas	benziloksikarbonilas	OMe
2150	4-piperidinilpropilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2151	4-piperidinilpropilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2152	4-amidino- piperidinilas	metilas	n-butilsulfonilas	OH
2153	4-amidino- piperidinilas	metilas	n-butilsulfonilas	OMe
2154	4-amidino- piperidinilas	metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
2155	4-amidino- piperidinilas	metilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
2156	4-amidino- piperidinilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2157	4-amidino-	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe

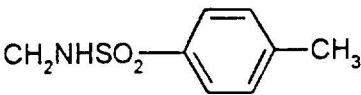
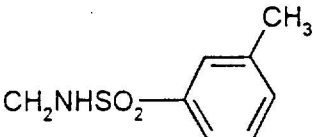
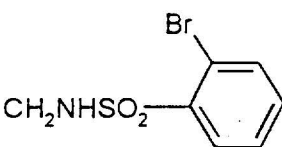
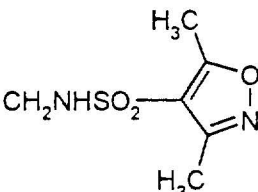
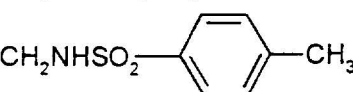
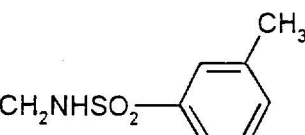
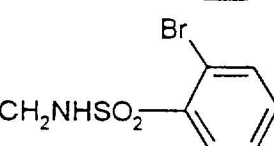
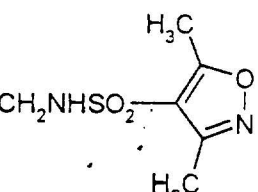
	piperidinilas			
2158	4-amidino- piperidinilas	metilas	3,5-dimetil- izoksazolilsulfonilas	OH
2159	4-amidino- piperidinilas	metilas	3,5-dimetil- izoksazolilsulfonilas	OMe
2160	4-amidino- piperidinilas	metilas	stirilsulfonilas	OH
2161	4-amidino- piperidinilas	metilas	benziloksikarbonilas	OH
2162	4-amidino- piperidinilas	metilas	benziloksikarbonilas	OMe
2163	4-amidino- piperidinilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2164	4-amidino- piperidinilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2165	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	n-butilsulfonilas	OH
2166	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	n-butilsulfonilas	OMe
2167	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	2-metilfenilsulfonilas	OH
2168	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	2-bromfenilsulfonilas	OH
2169	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OH
2170	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	3-metilfenilsulfonilas	OMe
2171	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	3,5-dimetilizoksazo- lilsulfonilas	OH
2172	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	3,5-dimetilizoksazo- lilsulfonilas	OMe
2173	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	stirilsulfonilas	OH
2174	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	benziloksikarbonilas	OH
2175	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	benziloksikarbonilas	OMe
2176	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OH
2177	4-amidinopiperidi- nilmetilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OMe
2178	4-amidinofenilas	metilas	fenilkarbonilas	OMe
2179	4-amidinofenilas	metilas	fenilkarbonilas	OH
2180	4-amidinofenilas	metilas	2,6-metilfenil- karbonilas	OMe

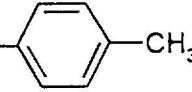
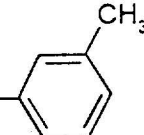
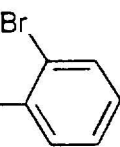
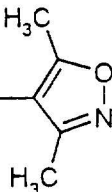
2181	4-amidinofenilas	metilas	2,6-metilfenil-karbonilas	OH
2182	4-amidinofenilas	metilas	2-metilfenil-karbonilas	OMe
2183	4-amidinofenilas	metilas	2-metilfenil-karbonilas	OH
2184	4-amidinofenilas	metilas	2-bromfenil-karbonilas	OMe
2185	4-amidinofenilas	metilas	2-bromfenil-karbonilas	OH
2186	4-amidinofenilas	metilas	3-metilfenil-karbonilas	OMe
2187	4-amidinofenilas	metilas	3-metilfenil-karbonilas	OH
2188	4-amidinofenilas	metilas	3,5-dimetilizoksazoil-karbonilas	OMe
2189	4-amidinofenilas	metilas	3,5-dimetilizoksazoil-karbonilas	OH
2190	4-piperidiniletilas	metilas	fenilkarbonilas	OMe
2191	4-piperidiniletilas	metilas	fenilkarbonilas	OH
2192	4-piperidiniletilas	metilas	2,6-metilfenil-karbonilas	OMe
2193	4-piperidiniletilas	metilas	2,6-metilfenil-karbonilas	OH
2194	4-piperidiniletilas	metilas	2-metilfenil-karbonilas	OMe
2195	4-piperidiniletilas	metilas	2-metilfenil-karbonilas	OH
2196	4-piperidiniletilas	metilas	2-bromfenil-karbonilas	OMe
2197	4-piperidiniletilas	metilas	2-bromfenil-karbonilas	OH
2198	4-piperidiniletilas	metilas	3-metilfenil-karbonilas	OMe
2199	4-piperidiniletilas	metilas	3-metilfenil-karbonilas	OH
2200	4-piperidiniletilas	metilas	3,5-dimetilizoksazoil-karbonilas	OMe
2201	4-piperidiniletilas	metilas	3,5-dimetilizoksazoil-karbonilas	OH
2202	4-piperidiniletilas	metilas	n-butiloksikarbonilas	OH

11 lentele

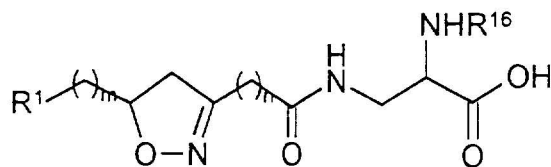


Pav. Nr.	R ²	R ⁸	Y	MS (M+H) ⁺
2220	H	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₃ H ₇	OH	
2221	H	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₄ H ₉	OH	
2222	H	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₅ H ₁₁	OH	
2223	H	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH	
2224	H	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	OH	
2225	H	CH ₂ NHCO ₂ i-C ₄ H ₉	OH	
2226	H	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Ph	OH	

2227	H		OH
2228	H		OH
2229	H		OH
2230	H		OH
2231	n-Bu	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₃ H ₇	OH
2232	n-Bu	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₄ H ₉	OH
2233	n-Bu	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₅ H ₁₁	OH
2234	n-Bu	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ Ph	OH
2235	n-Bu	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	OH
2236	n-Bu	CH ₂ NHCO ₂ i-C ₄ H ₉	OH
2237	n-Bu	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Ph	OH
2238	n-Bu		OH
2239	n-Bu		OH
2240	n-Bu		OH
2241	n-Bu		OH
2242	o-metoksibenzilas	-CH ₂ CH ₃	OH
2243	o-metoksibenzilas	-CH=CH ₂	OH
2244	o-metoksibenzilas	-C≡CH	OH
2245	o-metoksibenzilas	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₃ H ₇	OH
2246	o-metoksibenzilas	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₄ H ₉	OH
2247	o-metoksibenzilas	CH ₂ NHCO ₂ n-C ₅ H ₁₁	OH

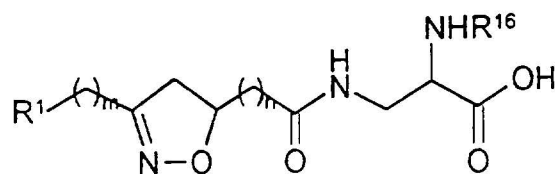
2248	o-metoksibenzilas	$\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	OH
2249	o-metoksibenzilas	$\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	OH
2250	o-metoksibenzilas	$\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{i-C}_4\text{H}_9$	OH
2251	o-metoksibenzilas	$\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	OH
2252	o-metoksibenzilas	CH_2NHSO_2 - 	OH
2253	o-metoksibenzilas	CH_2NHSO_2 - 	OH
2254	o-metoksibenzilas	CH_2NHSO_2 - 	OH
2255	o-metoksibenzilas	CH_2NHSO_2 - 	OH
2256	o-metoksibenzilas	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	OH
2257	o-metoksibenzilas	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	OH
2258	o-metoksibenzilas	$-\text{C}\equiv\text{CH}$	OH

12 lentelė



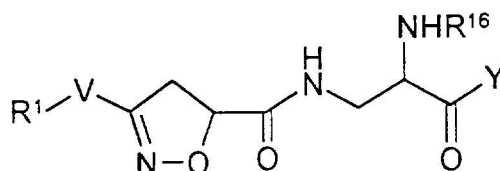
Pav. Nr.	R^1	R^{16}	m	n	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁻
2280	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	2	2	449
2281	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	1	2	435
2282	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas			
2283	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas			
2284	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas			
2285	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas			

13 lentelė



Pav. Nr.	R ¹	R ¹⁶	m	n	MS (M+H) ⁺
2400	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	2	2	449
2401	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	3	0	435
2402	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	5	0	463
2403	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	3	2	463
2404	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	4	2	477
2405	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	2	0	421
2406	guanidinogrupė	benziloksikarbonilas	4	0	449

14 lentelė



Pav. Nr.	R ¹ -V	R ¹⁶	Y	MS (M+H) ⁺
2420	4-piperidinilpropilas	n-butiloksikarbonilas	OMe	441
2421	4-piperidinilpropilas	4-metilfenilsulfonilas	OMe	495
2422	4-piperidinilpropilas	4-metilfenilsulfonilas	OH	481
2423	4-piperidinilpropilas	n-butiloksikarbonilas	OH	427

PANAUDOJIMAS

Šio išradimo junginiai pasižymi prieštrombocitiniu efektyvumu. Tai įrodo jų aktyvumas žemiau aprašytuose standartiniuose agregacijos bandymuose arba fibrinogeno surišimo bandymuose. Laikoma, kad junginys yra aktyvus šiuose bandymuose, jeigu jo IC₅₀ reikšmė yra mažesnė nei maždaug 1 mM. Trombocitų agregacijos ir fibrinogeno surišimo bandymai, kurie gali būti naudojami šio išradimo junginių prieštrombocitinio aktyvumo nustatymui, yra aprašyti žemiau.

Trombocitu agregacijos bandymas

Veninis kraujas buvo gautas iš sveiko donoro, kuris nevartojo vaistų ir nevartojo aspirino mažiausiai dvi savaites prieš kraujo paėmimą, rankos. Kraujas buvo suleistas į 10

ml citratu apdorotus Vakutainerio vamzdelius. Šis kraujas buvo centrifuguotas 15 min., esant 150 x g, kambario temperatūroje, ir atskirta daug trombocitų turinti plazma (PRP). Likęs kraujas buvo centrifuguotas 15 min., esant 1500 x g, kambario temperatūroje, ir atskirta mažai trombocitų turinti plazma (PPP). Mėginiai buvo tirti agregometru (PAP-4 Platelet Aggregation Profiler), naudojant PPP kaip etaloną (100 % pralaidumas). Į kiekvieną bandymo mikromėgintuvėlį buvo įpilama 200 µl PRP ir pralaidumas nustatomas lygus 0 %. Į kiekvieną vamzdelį įpilama 20 µl įvairių agonistų (ADP, kolageno, arachidonato, epinefrino, trombino) ir nubraižoma agregacijos kreivė (pralaidumo % priklausomybė nuo laiko). Rezultatai įvertinami kaip agonisto indukuotos trombocitų agregacijos inhibicijos %. IC₅₀ nustatymui įpilami įvairios koncentracijos tiriamųjų junginių tirpalai prieš trombocitų aktyvaciją.

Provaistiniai esteriai buvo iš pradžių inkubuojami (10^{-3} M F.C.) su 100 IU/ml kiaulės kepenų estesazės (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, #E-3128) 2 val. 37 °C temperatūroje. Po to alikvotinės dalys praskiedžiamos 0,1 M Tris buferiu, pH 7,4, iki norimos koncentracijos. 20 µl esteraze apdorotų provaistų tirpalo įpilama į 200 µl žmogaus didelį trombocitų kiekį turinčios plazmos. Mėginiai įstatomi į trombocitų profilio matuoklį (agregometrą) 8 minutėms 37 °C temperatūroje, po to pridedama 100 µl adenosino difosfato (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, #A-6521) trombocitų agregacijai sukelti. Trombocitų agregacija vykdoma 5 min. Inhibicijos procentai išskaičiuojami, panaudojant procentinę agregaciją esant tiriamajam junginiui, padalintą iš kontrolės procentinės agregacijos, ir padauginant iš 100. Ši reikšmė atimama iš 100 ir gaunama procentinė inhibicija. IC₅₀ skaičiavimai atliekami Texas Instruments T159, kuris turi IC₅₀ programą.

Išgryninto GPIIb/IIIa-fibrinogeno surišimo ELISA bandymas

Išgryninto GPIIb/IIIa-fibrinogeno surišimo ELISA bandymui naudoti šie reagentai:

išgrynintas GPIIb/IIIa (148,8 µg/ml);

biotinilintas fibrinogenas ($\approx$ 1 mg/ml arba 3000 nM);

anti-biotino šarminės fosfatazės konjugatas (Sigma Nr. A7418);

plokščiadugnės, didelės surišimo gebos 96-duobučių plokštelės (Costar Cat.

Nr. 3590);

fosfatazės substratas (Sigma 104) (40 mg kapsulės);

jaušio serumo albuminas (BSA) (Sigma Nr. A3294);

šarminės fosfatazės buferis - 0,1 M glicino-HCl, 1 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1 mM

ZnCl_2 , pH 10,4;

surišimo buferis - 20 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,02

% NaN_3 , pH 7,0;

A buferis - 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 2 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,02

% NaN_3 , pH 7,4;

A buferis + 3,5 % BSA (blokavimo buferis);

A buferis + 0,1 % BSA (skiedimo buferis);

2N NaOH.

GPIIb/IIIa-fibrinogeno surišimo ELISA bandyme buvo naudotos tokios stadijos:

Plokštelės padengiamos GPIIb/IIIa surišimo buferyje (125 ng/100 μl /duobutei) per naktį 4 °C temperatūroje (pirmoji kolonėlė paliekama nepadengta nespecifinio surišimo nustatymui). Plokštelės uždengiamos ir užšaldomos -70 °C temperatūroje iki panaudojimo. Plokštelės atšildomos 1 val. kambario temperatūroje arba per naktį 4 °C temperatūroje. Nupilamas dengiantis tirpalas ir vieną kartą perplaunama 200 μl surišimo buferio 1 duobutei. Plokštelės blokuojamos 2 val. kambario temperatūroje purtyklėje 200 μl A buferio + 3,5 % BSA (blokavimo buferis) 1 duobutei. Nupilamas blokavimo buferis ir vieną kartą perplaunama 200 μl A buferio + 0,1 % BSA (skiedimo buferis) 1 duobutei. Įleidžiama 11 μl tiriamojo junginio (10x didesnę koncentraciją, nei norima ištirti, skiedimo buferyje) į sudvejintas duobutes. Įleidžiama 11 μl skiedimo buferio į nespecifinio surišimo ir benrojo surišimo duobutes. Į kiekvieną duobutę pridedama po 100 μl biotinilinto fibrinogeno (1/133 skiedimo buferyje, galutinė koncentracija = 20 nM). Plokštelės inkubuojamos 3 valandas kambario temperatūroje plokštelių purtyklėje. Nupilamas bandomasis tirpalas ir du kartus perplaunama po 300 μl surišimo buferio 1 duobutei. Į kiekvieną duobutę įpilama 100 μl anti-biotino šarminės fosfatazės konjugato (1/1500 skiedimo buferyje). Plokštelės inkubuojamos 1 val. kambario temperatūroje plokštelių purtyklėje. Nupilamas konjugatas ir du kartus perplaunama po 300 μl surišimo buferio 1 duobutei. Į kiekvieną duobutę pridedama po 100 μl fosfatazės substrato (1,5

mg/ml šarminės fosfatazės buferyje). Plokštelės inkubuojamos kambario temperatūroje plokštelių purtyklėje tol, kol atsiranda spalva. Spalvos intensyvėjimas stabdomas, pridėdant po 25 μ l 2N NaOH į guobutę. Plokštelė matuojama, esant 405 nm bangos ilgiui. Palyginimui naudojama nespecifinio surišimo (NSB) duobutė. Inhibicijos % skaičiuojami iš formulės:

$$\% \text{ inhibicija} = 100 - (\text{tiriamąjo jung. absol. reikšmė} / \text{bendra absol. reikšmė}) \times 100.$$

Trombocitu ir fibrinogeno susirišimo bandymas

125 I-fibrinogeno susirišimas su trombocitais buvo tirtas pagal Bennett ir kt. (*Proc. Natl. Acad. Sci. UAS*, 1983, 80, 2417-2422) aprašytą metodiką su kai kuriomis žemiau aprašytais modifikacijomis. Žmogaus PRP (h-PRP) buvo perleista per sefarozės kolonėlę, norint atskirti trombocitų frakcijas. Alikvotiniai trombocitų kiekiai (5×10^8 ląstelių) kartu su 1 mM kalcio chlorido sudedami į pakeičiamas 96 duobučių plokšteles prieš išvalytų per gelį žmogaus trombocitų (h-GPP) aktyvavimą. Išvalyti per gelį žmogaus trombocitai aktyvuojami ADP, kolagenu, arachidonatu, epinefrinu ir/arba trombinu, esant ligandui - 125 I-fibrinogenui. Prie aktyvuotų trombocitų prisijungęs 125 I-fibrinogenas atskiriamas nuo laisvos jo formos centrifugavimo būdu, ir skaičiuojamas gama-skaitikliu. IC_{50} reikšmei nustatyti, prieš trombocitų aktyvavimą buvo dedami tiriamųjų junginių įvairių koncentracijų tirpalai.

Šio išradimo I formulės junginiai taip pat gali turėti trombolitinį poveikį, tai yra jie gali lizuoti (suskaldyti) jau susidariusius daug trombocitų turinčius fibrino kraujo krešulius, ir todėl jie tinka gydant trombo susidarymą. Tai rodo šių junginių aktyvumas žemiau aprašytuose testuose. Tinkamiausi šio išradimo junginiai, kurie gali būti naudojami kaip trombolitikai, yra tie, kurių IC_{50} reikšmė (t.y. junginio molinė koncentracija, kuri duoda 50 % krešulio lizę) yra mažesnė nei maždaug 1 μ M, geriau, kai IC_{50} yra mažesnė nei 0,1 μ M.

Trombolitinio poveikio bandymas

Veninis kraujas buvo gautas iš sveiko donoro, kuris nevartojo vaistų ir nevartojo aspirino mažiausiai dvi savaites prieš kraujo paėmimą, rankos ir suleistas į 10 ml citratu apdorotus Vakutainerio vamzdelius. Šis kraujas buvo centrifuguotas 15 min., esant 1500 x g. kambario temperatūroje, ir atskirta daug trombocitų turinti plazma (PRP). Tada į šią

PRP buvo pridėta 1×10^{-3} M agonisto ADP, epinefrino, kolageno, arachidonato, serotoninino arba trombino arba jų mišinio, ir PRP inkubuojama 30 min. Po to ši PRP centrifuguojama 12 min., esant $2500 \times g$, kambario temperatūroje. Nuopilas buvo išpiltas, o likę mėgintuvėlyje trombocitai resuspenduoti mažai trombocitų turinčioje plazmoje (PPP), kuri buvo plazminogeno šaltinis. Tada ši suspensija buvo tirama Coulter'io skaitikliu (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, FL), norint nustatyti trombocitų kiekį nuliniame laiko taške. Gavus nulinio laiko tašką, pridedamos įvairios tiriamųjų junginių koncentracijos. Tam tikrais laiko tarpais imami mėginiai ir Coulterio skaitikliu skaičiuojami trombocitai. Norint nustatyti lizės procentus, trombocitų kiekis, gautas laiko taške po tiriamojo junginio pridėjimo, atimamas iš trombocitų kiekio nuliniame laiko taške, ir gautas skaičius padalinamas iš trombocitų kiekio nuliniame laiko taške. Padauginus šį rezultatą iš 100, gaunami krešulio lizės, kurią sukelia tiriamasis junginys, procentai. Norint nustatyti IC_{50} , dedamos įvairios tiriamųjų junginių koncentracijos, ir skaičiuojami tiriamojo junginio sukeltos lizės procentai.

Šio išradimo I formulės junginiai taip pat tinka vartoti kartu su antikoagulantais, tokiais kaip varfarinas arba heparinas, arba prieštrombocitiniais agentais, tokiais kaip aspirinas, piroksikamas arba tiklopidinas, arba trombino inhibitoriais, tokiais kaip borpeptidai, hirudinas arba argatrobanas, arba trombolitiniais agentais, tokiais kaip audinių plazminogeno aktyvatorius, anistreplazė, urokinazė arba streptokinazė, arba jų deriniai.

Šio išradimo I formulės junginiai taip pat gali būti tinkami kaip kitų integrinų, tokių kaip, pavyzdžiui, α_v/β_3 arba vibronektino receptorius, α_4/β_1 arba α_5/β_1 , antagonistai ir kaipo tokie taip pat gali būti tinkami osteoporozės, vėžio metastazių, diabetinės retinopatijos, reumatinio artrito, uždegimų ir autoimuninių sutrikimų gydymui ir profilaktikai. Šio išradimo I formulės junginiai gali būti panaudoti kitų ligų, kurios susiję su ląstelių adhezijos procesais, įskaitant (bet neapsiribojant) uždegiminiuosius procesus, kaulų degradaciją, reumatinį artritą, astmą, alergijas, suaugusiųjų respiratorinių sutrikimų sindromą, "transplantantas-prieš-šeimininką" ligą, organų transplantaciją, septinį šoką, psoriazė, egzema, kontaktinį dermatitą, osteoporozę, osteoartritą, aterosklerozę,

metastazes, žaizdų gydymą, diabetinę retinopatiją, uždegiminę žarnų ligą ir kitas autoimunines ligas, profilaktikai ir gydymui.

Toliau duodamoje A lentelėje parodytas būdingų šio išradimo junginių prieštrombocitinis aktyvumas. Buvo tirta nurodytų junginių trombocitų agregacijos inhibavimo geba (naudojant daug trombocitų turinčią plazmą (PRP)). Lentelėje duotos IC_{50} (antagonisto koncentracija, kuri 50 % inhibuoja trombocitų agregaciją, lyginant su kontrole, kurioje nėra antagonisto) reikšmės. Lentelėje duotos IC_{50} reikšmės yra išreikštos taip: +++ = $IC_{50} < 10 \mu M$; ++ = $IC_{50} 10-50 \mu M$; + = $IC_{50} 50-100 \mu M$ (μM = mikromoliarinė).

A lentelė

Pav. Nr.	Trombocitų agregacijos bandymas, IC_{50} (be esterazės)	Trombocitų agregacijos bandymas, IC_{50} (su esteraze)
1	+++	
4 (A izomeras)	++	
4 (B izomeras)	++	
6	+++	
7	>100	
8	+	
9 (A izomeras)	+++	
9 (B izomeras)	+++	
33	>100	
43	+++	
89		+++
115		+++
119 (3R)		+++
119B (3S)		+++
120A (3R)		+++
120B (3S)		+++
120C (3R)***		+++
166		+++
189	>100	
190	+	
275		+++
276		+++
278		+++
290		+++
300		+++
312		+++
314A (2S)**		+++

314B (2S)***		+++
323		+++
324		+++
326		+++
327(2S)		+++
328 (2S)		+++
338 (3S)	+	+++
339 (3S)	+++	
340 (3S)	+	++
341 (3S)	+++	
342 (2S)	+++	
344 (3R)		+++
345		+++
347 (3R)***		+++
348		+++
350		+++
359		+++
362		+++
365		+++
368		+++
373	++	
371A		+++
371B		+++
374 (2S)	+	+++
375*	+++	
377	+++	
394		+++
394A***		+++
400	+++	
413*		+++
415		+++
435		+++
436		+++
437		+++
438		+++
439		+++
440		+++
441	+++	
442		+++
443 (2S)		+++
444 (2S)		+++
445 (2S)		+++
446		+++
449A		+++
449B		+++

450		+++
451		+++
452		+++
453		+++
454		+++
455		+++
456		++
457		+++
458A	+++	
458B	+++	
460A	+++	
460B	+++	
462		+++
463	+++	
464		+++
465		+++
466		+++
467		+++
468		+++
469		+++
470		+++
471		+++
472		+++
473		+++
473A (2S)**		+++
473B (2S)***		+++
474		+++
475		+++
476		+++
477		+++
478		+++
479		+++
480		+++
481		+++
482		+++
483		+++
484		+++
485		+++
486		+++
487		+++
488		+++
489		+++
490		+++
491		+++
492		+++

493		+++
494		+++
495		+++
496		+++
504		+++
505		+++
506		+++
507		+++
508		+++
509		+++
510		+++
511		+++
512		+++
513		+++
514		+++
515		+++
516		+++
517		+++
518		+++
519		+++
520		+++
522		+++
523		+++
524		+++
525		+++
526	+++	
527		+++
528	+++	
529		+++
530	+++	
531		+++
532	+++	
533		+++
534	+++	
535		+++
536	+++	
537		+++
538	+++	
539		+++
540		+++
541		+++
542		+++
543		+++
544		+++
545		+++

546		+++
547		+++
548		+++
549		+++
550		+++
551		+++
552		+++
553		+++
554		+++
555		+++
556		+++
587A (2S)***	+++	
588		+++
602		+++
611		+++
612		+++
613		+++
616	+++	
642		+++
643		+++
644		+++
651		+++
727		+++
729		+++
798		+++
829		+++
1284		+++
1321		+++
1525		+++
1694		+++
1731		+++
2104		+++
2109		+++
2110		+++
2111		+++
2112		+++
2113		+++
2114		+++
2115		+++
2116		+++
2117		+++
2118		+++
2119		+++
2120		+++
2280		+++

2281	+++
2400	+++
2401	+++
2402	+++
2403	+++
2404	+++
2405	+++
2406	+++

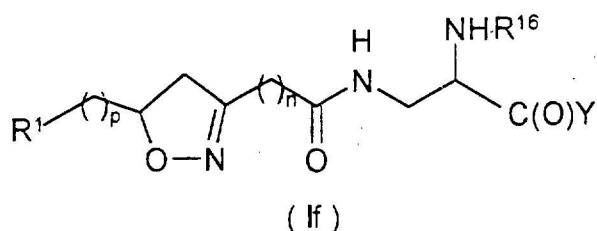
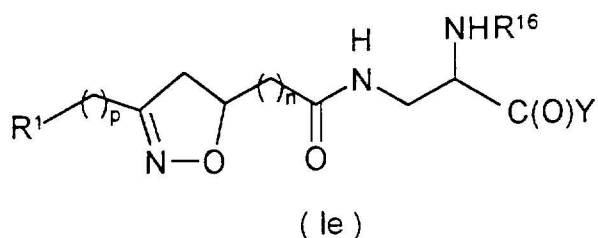
* Atskiras izomeras, raceminis

** S izomeras prie izoksazolino žiedo C₅ atomo

*** R izomeras prie izoksazolino žiedo C₅ atomo

Šio išradimo junginiai gali būti panaudoti kitų ligų, kurios susiję su ląstelių adhezijos procesais, įskaitant (bet neapsiribojant) uždegiminius procesus, kaulų degradaciją, trombozę, reumatinį artritą, astmą, alergijas, suaugusiųjų respiratorinių sutrikimų sindromą, "transplantantas-prieš-šeimininką" ligą, organų transplantaciją, septinį šoką, psoriazę, egzemą, kontaktinį dermatitą, osteoartritą, aterosklerozę, metastazes, žaizdų gydymą, diabetinę retinopatiją, uždegiminę žarnų ligą ir kitas angiogenines ligas, profilaktikai ir gydymui.

(Ie) ir (If) formulių junginiai pasižymi selektyvumu kaip integrinų, tokių kaip α_v/β_3 vitronektino receptorius, antagonistai.



Šio išradimo junginių integrino antagonistinis aktyvumas yra parodytas, panaudojant bandymus, kuriuose matuojama specifinio integrino susirišimas su gamtiniu ligandu. pavyzdžiui, naudojant žemiau aprašytą vitronektino susirišimo su α_v/β_3

receptoriumi ELISA bandymą. Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami kaip standartai ir reagentai, nustatant potencialių vaistų sugebėjimą inhibuoti integrino ir ligando susirišimą. Tokie junginiai gali būti pateikiami kaip komerciniai rinkiniai, į kuriuos įeina šio išradimo junginys.

Išgryninto α_v/β_3 (iš žmogaus placentos)-vitronektino ELISA bandymas

α_v/β_3 receptorius buvo išskirtas iš žmogaus placentos ekstraktų, pagamintų naudojant oktilgliukozidą. Ekstraktai buvo supilti į afininę kolonėlę, susidedančią iš anti- α_v/β_3 monokloninio antikūno (LM609) ir Affigelio. Po to kolonėlė buvo ilgai plaunama, esant pH 7 ir pH 4,5, o po to eliuuojama, esant pH 3. Gautas mėginys buvo koncentruojamas, panaudojant kviečių gemalų aglutinino chromatografiją, ir gautas preparatas davė dvi juosteles SDS gelio elektroforezėje, kurios vesterno blotingo metodu buvo identifikuotos kaip α_v/β_3 .

Afininės chromatografijos būdu išvalytas baltymas buvo praskiestas, pagaminant įvairių koncentracijų tirpalus, ir išpilstytas į 96 duobučių plokšteles. ELISA bandymas buvo atliekamas, naudojant apibrėžtas biotinilinto vitronektino koncentracijas (apie 80 nM/duobutei). Šiame receptoriaus preparate yra α_v/β_3 be detektuojamų α_v/β_3 kiekių pagal gelio elektroforezę (α_v/β_3) ir pagal antikūnų α_v/β_3 arba α_v/β_3 blokavimą ELISA bandyme.

Buvo pasirinkta submaksimali biotinilinto vitronektino koncentracija, remiantis koncentracijos-atsako kreive, esant fiksuotai receptoriaus koncentracijai ir kintamoms biotinilinto vitronektino koncentracijoms.

α_v/β_3 ir vitronektino susirišimo bandymas

Išgrynintas receptorius praskiedžiamas padengimo buferiu (20 mM Tris HCl, 150 mM NaCl, 2,0 mM CaCl_2 , 1,0 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1,0 mM $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) ir supilstomas (100 μl /duobutei) į Costar (3590) didelės surišimo gebos plokšteles, kurios paliekamos per naktį 4 °C temperatūroje. Padengimo tirpalas nupilamas, o plokštelės vieną kartą perplaunamos blokavimo/surišimo buferiu (B/B buferis, 50 mM Tris HCl, 100 mM NaCl, 2,0 mM CaCl_2 , 1,0 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1,0 mM $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Tada receptorius blokuojamas (200 μl /duobutei) 3,5 % BSA B/B buferyje, palaikant 2 val. kambario temperatūroje. Perplovus vieną kartą 1,0 % BSA B/B buferyje, į kiekvieną duobutę įpilama biotinilinto vitronektino (100 μl) ir arba inhibitoriaus (11 μl) arba B/B buferio / 1,0

% BSA (11 μ l). Plokštelės inkubuojamos 2 val. kambario temperatūroje. Po to plokštelės perplaunamos du kartus B/B buferiu ir inkubuojamos 1 val. kambario temperatūroje su anti-biotino šarmine fosfataze (100 μ l/duobutei) B/B buferyje, kuriame yra 1,0 % BSA. Plokštelės perplaunamos du kartus B/B buferiu ir pridama šarminės fosfatazės substrato (100 μ l). Kambario temperatūroje atsiranda spalva. Spalvos intensyvėjimas stabdomas, pridant 2N NaOH (25 μ l/duobutei), ir matuojamas optinis tankis, esant 405 nm bangos ilgiui. IC₅₀ reikšmė yra tiriamosios medžiagos koncentracija, kuri 50 % blokuoja vitronektino susirišimą su receptoriu.

Integrino tarpininkaujamas ląstelių adhezijos bandymas

Adhezijos bandymuose 96 duobučių plokštelės padengiamos ligandu (t.y. fibrinogenu) ir inkubuojamos per naktį 4 °C temperatūroje. Kitą dieną ląstelės surenkamos, plaunamos ir paveikiamos fluorescenciniu dažu. Junginiai ir ląstelės sudedamos kartu ir tuoj pat uždedamos ant padengtos plokštelės. Po inkubavimo, laisvos ląstelės pašalinamos nuo plokštelės, o plokštelė (su prikibusiomis ląstelėmis) matuojama fluorimetru. Tiriamojo junginio sugebėjimas inhibuoti ląstelių adheziją 50 % išreiškiama jo IC₅₀ reikšme, kuri yra integrino tarpininkaujamo surišimo inhibicijos potencijos matas. Buvo tiriamas junginių sugebėjimas blokuoti ląstelių adheziją, naudojant bandymus, būdingus α_v/β_3 , α_v/β_5 ir α_5/β_1 integrino sąveikoms.

Dozės ir kompozicijos

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami tokių peroralinio vartojimo formų, kaip tabletės, kapsulės (jos gali būti pailginto išsiskyrimo arba išsiskyrimo po apibrėžto laiko receptūrose), piliulės, milteliai, granulės, eleksyrai, tinktūros, suspensijos, sirupai ir emulsijos, pavidalu. Be to, jie gali būti vartojami intraveninės (boliusas arba infuzija), intraperitoninės, subkutaninės arba intraraumeninės formos pavidalu, naudojant dozuotas formas, kurios yra gerai žinomos farmacijos specialistams. Efektyvus, bet netoksiškas norimo junginio kiekis gali būti vartojamas kaip priešagregacinis agentas. Pagaliau, šio išradimo junginiai gali būti vartojami ir per nosį.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami bet kokiais būdais, kurie leidžia veikliajam agentui kontaktuoti su agento poveikio vieta (glikoproteinu IIb/IIIa

(GPIIb/IIIa)) žinduolio organizme. Jie gali būti vartojami įprastais būdais, tinkamais vartoti kartu su vaistais, tiek kaip atskiri terapiniai agentai, tiek ir kartu su terapiniais agentais, tokiais kaip antrasis prieštrombocitinis agentas, pvz. aspirinas arba tiklopidinas, kurie yra specifiniai agonistai. Jie gali būti vartojami vieni, bet paprastai jie vartojami su farmaciniu nešikliu, pasirinktu remiantis norimu vartojimo būdu ir įprasta farmacine praktika.

Šio išradimo junginių dozavimo režimas, žinoma, keisis priklausomai nuo žinomų faktorių, tokių kaip tam tikro agento farmakodinaminės charakteristikos, ir jo vartojimo būdo: recipiento rūšies, amžiaus, lyties, sveikatos, medicininės būklės ir svorio; simptomų prigimtys ir laipsnio; konkurentinio gydymo rūšies; gydymo dažnio; vartojimo būdo, paciento inkstų ir kepenų veiklos ir norimo efekto. Eilinis patyręs terapeutas arba veterinorius gali nesunkiai nustatyti ir paskirti vaisto, reikalingo būklės profilaktikai, gydymui arba progresavimo sulaukymui, efektyvų kiekį.

Vadovaujantis bendru patyrimu, kiekvieno veikliojo ingrediento, jeigu jis naudojamas nurodytiems tikslams, peroralinio vartojimo dienos dozės bus maždaug 0,001-1000 mg/kg kūno masės, geriau maždaug 0,01-100 mg/kg kūno masės, per dieną, visų geriausia - maždaug 1,0-20 mg/kg/per dieną. Vartojant intraveniniu būdu, tinkamiausios dozės bus maždaug 1-10 mg/kg/min. pastovaus greičio infuzijos metu. Palankiausiu atveju, šio išradimo junginiai gali būti vartojami kaip vienkartinė dienos dozė, arba bendra dienos dozė gali būti padalinta į du, tris arba keturis kartus per dieną vartojamas dozės.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami per nosį, panaudojant topinio vartojimo tinkamas priemones, arba transderminius būdus, panaudojant specialistams gerai žinomas transderminių aplikacijų ant odos priemones. Vartojant transdermines įvedimo sistemas, aišku, kad pageidautinas dozavimas režimo metu yra nepertraukiamas dozavimas, o ne su pertrūkiais.

Netikėtai buvo rasta, kad šio išradimo junginiai gali būti naudojami, įvedant juos į nosį. 323 pavyzdžio junginio (ir jo 300 pavyzdžio laisvos rūgšties) vartojimas, įvedant į nosį, duoda labai didelį bioaktyvumą (trombocitų agregacijos inhibavimą), kuris yra panašus į bioaktyvumą, suleidus tą pačią dozę į veną. Be to, bioaktyvumas labai mažai skyrėsi atskiriems šunims. Pavyzdžiui, įvedus 0,025 mg/kg dozę per nosį ir suleidus tą

pačią dozę į veną, buvo gautas panašus trombocitų agregacijos inhibicijos vaizdas, tuo tarpu kai panašų efektą, įvedus peroraliniu būdu, buvo galima stebėti tik esant 0,4 mg/kg arba didesnėms dozėms. Taigi, 327 pavyzdžio junginio vartojimo, įvedant jį per nosį, privalumai yra bioprieinamumo padidėjimas ir efekto nepastovumo sumažėjimas. Pastarasis faktorius yra labai svarbus, nes šiems junginiams yra būdinga staigiai kylanti dozės-atsako priklausomybė.

Žinduoliams skiriant šį veiklųjį ingredientą per nosį, dozės gali būti maždaug 0,01-0,5 mg/kg ribose, o tinkamiausias intervalas yra maždaug 0.01-0,1 mg/kg.

Veikliojo ingrediento kompozicijos gali būti vartojamos per nosį, pagaminant tinkamą veikliojo ingrediento receptūrą šios srities specialistams gerai žinomais būdais. Geriausia tokias kompozicijas gaminti su tinkamais netoksiškais farmaciškai priimtinais ingredientais. Tokie ingredientai yra gerai žinomi specialistams, gaminantiems dozuotas, skirtas vartoti į nosį formas; kai kurias iš jų galima rasti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, 17th edition, 1985, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis. Tinkamo nešiklio pasirinkimas labai priklauso nuo tikslios dozuotos norimos vartojimo per nosį formos prigimtės, pvz., tirpalo, suspensijos, tepalo arba gelio. Be veikliojo ingrediento, tokiose formose paprastai yra daug vandens. Taip pat gali būti nedideli kiekiai kitų ingredientų, tokių kaip pH sureguliuavimo medžiagos, emulgikliai arba disperguojančios medžiagos, konservantai, paviršiaus aktyviosios medžiagos, gelį sudarančios medžiagos, buferinimo priedai, kiti stabilizatoriai ir tirpimą skatinančios medžiagos. Geriau, kai vartojimo į nosį dozuota forma yra izotoninė su nosies išskyromis.

Šio išradimo tirpalo, vartojamo per nosį, kompozicijos pavyzdys yra:

Veiklusis vaistas	0,2-2 g
Sorbitolis	0,6 g
Benzalkonio chloridas	0,002 g
Druskos rūgštis	pH sureguliuvimui
Natrio hidroksidas	pH sureguliuvimui
Distiliuotas vanduo	iki 10 ml

Šiame pavyzdyje veiklusis vaistas gali būti viename inde, o likusioji kompozicijos dalis - kitame. Kai reikia, vaistas gali būti ištirpinamas likusioje dalyje.

Šio išradimo kompozicijos gali būti keičiamos, ir į jas gali įeiti: (1) kitos rūgštys ir bazės pH sureguliuvimui; (2) kiti toniškumą suteikiantys agentai, tokie kaip glicerolis ir dekstrozė; (3) kiti priešmikrobiniai konservantai, tokie kaip kiti para-hidroksibenzenkarboksirūgšties esteriai, sorbatas, benzoatas, propionatas, chlorbutanolis, fenetilo alkoholis ir merkurialiai; (4) kiti klampumą suteikiantys agentai, tokie kaip natrio karboksimetilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, polivinilpirolidonas, polivinilo alkoholis ir kiti polimerai; (5) tinkamos absorbciją didinančios medžiagos; (6) stabilizuojančios medžiagos, tokios kaip antioksidantai, pvz., bisulfitas ir askorbatas, metalų chelatus sudarančios medžiagos, tokios kaip natrio EDTA-tas, ir vaisto tirpumą didinančios medžiagos, tokios kaip polietilenglikoliai.

Aukščiau aprašytos kompozicijos gali būti vartojamos kaip lašai, įpurškiami preparatai, aerozoliai arba bet kokių kitų vartojamų per nosį dozuotų vaistinių formų pavidalu. Tirpalo arba suspensijos vienkartinės dozės tūris gali būti maždaug 5-400 µl, geriau - 50-150 µl. Šių įvairių dozuotų formų įvedimo sistemos gali būti įlašinimo buteliukai, plastikiniai įspaudimo įtaisai, purkštuvai, pulverizatoriai arba farmaciniai aerozoliai vienkartinai dozei arba daugkartinių dozių pakuotės.

Šio išradimo būduose aprašyti junginiai gali sudaryti veiklų ingredientą, ir jie paprastai yra vartojami, sumaišius juos su tinkamais farmaciniais skiedikliais, pagalbinėmis medžiagomis arba nešikliais (bendrai paėmus, čia vadinamomis nešikliais), kurie pasirenkami atsižvelgiant į numatomą vartojimo būdą, t.y. peroralinio vartojimo tabletės, kapsulės, eleksyrai, sirupai ir pan., ir atitinka įprastą farmacinę praktiką.

Pavyzdžiui, peroralinio vartojimo tabletėje arba kapsulėje veiklusis vaisto komponentas gali būti sumaišytas su peroraliniu, netoksišku, farmaciškai tinkamu, inertiniu nešikliu, tokiu kaip laktozė, krakmolai, sacharozė, gliukozė, metilceliuliozė, magnio stearatas, dikalcio fosfatas, kalcio sulfatas, manitolis, sorbitolis ir pan.; peroralinio vartojimo skystoje formoje veiklusis vaisto komponentas gali būti sumaišytas su peroraliniu, netoksišku, farmaciškai tinkamu inertiniu nešikliu, tokiu kaip etanolis, glicerolis, vanduo ir pan. Be to, jeigu pageidaujama arba reikia, į mišinį gali būti pridėta

tinkamų rišiklių, tepalų, tabletes ardančių medžiagų ir spalvą suteikiančių agentų. Tinkamais riškiais yra krakmolas, želatina, gamtiniai cukrūs, tokie kaip gliukozė arba beta-laktozė, grūdų saldžiosios medžiagos, gamtiniai arba sintetiniai polimerai, tokie kaip gumiarabikas, tragakantas arba natrio alginatas, karboksimetilceliuliozė, polietilenglikolis, vašakai ir pan. Tepalais, naudojamais tokiose dozuotose formose, yra natrio oleatas, natrio stearatas, magnio stearatas, natrio benzoatas, natrio acetatas, natrio chloridas ir pan. Ardančiomis medžiagomis yra (bet neapsiribojama) krakmolas, metilceliuliozė, agaras, bentonitas, ksantano derva ir pan.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti vartojami liposominių įvedimo sistemų formoje, tokioje kaip mažos vienlamelinės pūslelės, didelės vienlamelinės pūslelės ir multilamelinės pūslelės. Liposomos gali būti sudarytos iš įvairių fosfolipidų, tokių kaip cholesterolis, stearylaminas arba fosfatidilcholinai.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti sumaišyti su tirpiaisiais polimerais, kaip vaisto nešikliais į reikiamą vietą. Tokiais polimerais gali būti polivinilpirolidonas, pirano kopolimeras, polihidroksipropilmetakrilamido-fenolis, polihidroksietil-aspartamidfenolis arba polietieloksidai-polilizinas su palmitoilo liekanos pakaitais. Be to, šio išradimo junginiai gali būti sumaišyti su bioskaldomos klasės polimerais, kurie tinka, norint gauti kontroliuojamo išsiskyrimo vaistą, pavyzdžiui, su polipieno rūgštimi, poliglikolio rūgštimi, polipieno ir poliglikolio rūgšties kopolimerais, poli-epsilon-kaprolaktonu, polihidroksisviesto rūgštimi, poliortoesteriais, poliacetaliais, polihidropiranais, policianoacilatais ir hidrogelių tinklinės struktūros arba amfifiliniiais blokiniais kopolimerais.

Tinkamose vartoti dozuotose formose (farmacinėse kompozicijose) gali būti nuo maždaug 1 mg iki maždaug 100 mg veikliojo ingrediento viename dozuotame vienete. Šiose farmacinėse kompozicijose veiklusis ingredientas paprastai sudaro maždaug 0,5-95 masės %, skaičiuojant nuo bendros kompozicijos masės.

Veiklusis ingredientas gali būti vartojamas peroraliniu būdu kietose dozuotose formose, tokiose kaip kapsulės, tabletės ir milteliai, arba skystose dozuotose formose, tokiose kaip eleksyrai, sirupai ir suspensijos. Taip pat jis gali būti vartojamas parenteriniu būdu steriliose skystose dozuotose formose.

Želatinos kapsulėse gali būti veiklusis ingredientas ir miltelių pavidalo nešikliai, tokie kaip laktozė, krakmolai, celiuliozės dariniai, magnio stearatas, stearino rūgštis ir pan. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami, gaminant presuotas tabletes. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagaminamos kaip sulėtinto vaisto išsiskyrimo produktai, kad būtų gaunamas ilgalaikis vaisto išsiskyrimas, trunkantis tam tikrą valandų skaičių. Presuotos tabletės gali būti padengtos cukrumi arba plėvele, norint paslėpti nemalonų skonį ir apsaugoti tabletę nuo atmosferos poveikio, arba gali turėti enterinį apvalkalą, norint išgauti selektyvų jos suirimą virškinimo trakte.

Skystose dozuotose peroralinio vartojimo formose gali būti spalvą ir skonį suteikiančių medžiagų, kad jos būtų labiau priimtinos pacientui.

Bendru atveju, vanduo, tinkamas aliejus, fiziologinis druskos tirpalas, vandeninė dekstrozė (gliukozė) ir giminingų cukrų tirpalai bei glikoliai, tokie kaip propilenglikolis arba polietilenglikoliai, yra tinkami nešikliai parenteriniam tirpalams. Geriausia, kai parenterinio vartojimo tirpaluose yra vandenyje tirpi aktyviojo ingrediento druska, tinkami stabilizavimo agentai ir, jeigu reikia, buferio medžiagos. Tinkami stabilizavimo agentai yra antioksidantai, tokie kaip natrio bisulfitas, natrio sulfitas arba askorbo rūgštis, atskirai paimti arba jų mišiniai. Taip pat galima naudoti citrinos rūgštį ir jos druskas arba natrio EDTA. Be to, parenteriniuose tirpaluose gali būti konservantų, tokių kaip benzalkonio chloridas, metil- arba propilparabenas ir chlorbutanolis.

Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis.

Būdingos tinkamos farmacinės dozuotos formos, skirtos šio išradimo junginių vartojimui, gali būti pailiustruotos taip:

Kapsulės

Daug vienetinių kapsulių pagaminama, užpildant standartines dviejų dalių kietas kapsules, į kiekvieną iš jų įdedant 1-20 mg miltelių pavidalo veikliojo ingrediento, 150 mg laktozės, 50 mg celiuliozės ir 6 mg magnio stearato.

Minkštos želatinos kapsulės

Pagaminamas veikliojo ingrediento mišinys su valgomu aliejumi, tokiu kaip sojos pupelių aliejus, medvilnės sėklų aliejus arba alyvų aliejus, ir suleidžiamas į želatiną

konstruktyviai reguliuojamu siurbliu, pagaminant minkštas želatinos kapsules, kuriose yra 1-20 mg veikliojo ingrediento. Kapsulės perplaunamos ir išdžiovinamos.

Tabletės

Daug tablečių pagaminama pagal įprastas metodikas taip, kad dozuotame vienetė būtų 1-20 mg veikliojo ingrediento, 0.2 mg koloidinio silicio dioksido, 5 mg magnio stearato, 275 mg mikrokristalinės celiuliozės, 11 mg krakmolo ir 98,8 mg laktozės. Skonio pagerinimui arba absorbcijos uždelsimui gali būti uždedamos tinkamos tablečių dangos.

Tirpalas injekcijoms

Tinkamos injekcijoms parenterinio vartojimo kompozicijos pagaminamos maišant 1,5 masės % veikliojo ingrediento 10-je tūrio % propilenglikolio ir vandens. Tada tirpalas padaromas izotoniniu, pridedant natrio chlorido, ir sterilizuojamas.

Suspensija

Peroralino vartojamo suspensija pagaminama taip, kad 5 ml būtų 1-20 mg smulkiai susmulkinto veikliojo ingrediento, 200 mg natrio karboksietilceliuliozės, 5 mg natrio benzoato, 1,0 g sorbitolio tirpalo, U.S.P. ir 0,025 ml vanilino.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami su antru terapiniu agentu, pasirinktu iš: antikoagulianto, tokio kaip varfarinas arba heparinas; prieštromocitinio agento, tokio kaip aspirinas, piroksikamas arba tiklopidinas; trombino inhibitoriaus, tokio kaip borpeptidinis trombino inhibitorius arba hirudinas; arba trombolitinio agento, tokio kaip plazminogeno aktyvatoriai, kaip antai audinių plazminogeno aktyvatorius, anistreplazė, urokinazė arba streptokinazė. I formulės junginiai ir tokie antrieji terapiniai agentai gali būti vartojami atskirai arba kaip fizinė kombinacija atskirame dozuotame vienetė, esant bet kokiai dozuotai formai ir bet kokiems vartojimo būdams kaip aprašyta aukščiau.

I formulės junginiai gali būti sudėti į kompoziciją kartu su antruoju terapiniu agentu, sudarant atskirą dozuotą vienetą (t.y. jie yra kartu vienoje kapsulėje, tableteje, milteliuose, skystyje ir t.t.). Jeigu I formulės junginys ir antrasis terapinis agentas (antikoaguliantas, prieštrombocitinis agentas, trombino inhibitorius ir/arba trombolitinis agentas) nėra sudėti į vieną kompoziciją, jie gali būti vartojami iš esmės tuo pačiu metu arba bet kokia tvarka; pavyzdžiui, I formulės junginys gali būti vartojamas pirmas, o po to

antrasis agentas (antikoaguliantas, prieštrombocitinis agentas, trombino inhibitorius ir/arba trombolitinis agentas). Jeigu jie nėra vartojami kartu, tai geriausia, kai tarpas tarp I formulės junginio ir antrojo terapinio junginio suvartojimo yra mažesnis nei viena valanda.

Tinkamiausias I formulės junginių vartojimo būdas yra peroralinis. Nors pageidautina I formulės junginį ir antrąjį terapinį agentą (antikoaguliantą, prieštrombocitinį agentą, trombino inhibitorių ir/arba trombolitinį agentą) vartoti tuo pačiu būdu (t.y. pavyzdžiui, abu peroraliniu būdu), jeigu norima, kiekvieną iš jų galima vartoti skirtingais būdais ir skirtingomis dozuotomis formomis (t.y. vieną kombinacijos produktą galima vartoti peroraliniu būdu, o antrąjį komponentą intraveniniu būdu).

I formulės komponento, jeigu jis vartojamas vienas arba kombinacijoje su antruoju terapiniu agentu, dozės gali kisti priklausomai nuo įvairių faktorių, tokių kaip tam tikro agento farmakodinaminės charakteristikos ir jo forma arba vartojimo būdas, recipiento amžius, sveikata ir svoris, simptomų laipsnis ir prigimtis, konkurentinio gydymo rūšis, gydymo dažnis ir norimas efektas, kaip aprašyta aukščiau.

Nors konkrečią I formulės junginio, vartojamo kombinacijoje su antruoju terapiniu agentu, dozę gali nesunkiai parinkti praktikuojantis, patyręs, susipažinęs su šiuo išradimu gydytojas pagal bendrus principus, jeigu šio išradimo junginiai yra sumaišyti su antikoaguliantais, dienos dozės gali būti, pavyzdžiui, nuo maždaug 0,1 iki 100 mg I formulės junginio ir nuo maždaug 1 iki 7,5 mg antikoagulianto kilogramui paciento kūno svorio. Tablečių dozuotoje formoje naujųjų šio išradimo junginių paprastai gali būti 1-10 mg dozuotame vienetė, o antikoagulianto - 1-5 mg dozuotame vienetė.

Jeigu šio išradimo junginiai yra vartojami kombinacijoje su antruoju prieštrombocitiniu agentu, remiantis bendrais principais, tipiška dienos dozė gali būti nuo maždaug 0,01 iki 25 mg I formulės junginio ir nuo maždaug 5 iki 150 mg papildomo prieštrombocitinio agento, geriau apie 0,1-1 mg I formulės junginio ir apie 1-3 mg antitrombocitinių agentų kilogramui paciento kūno svorio.

Taip pat išeinant iš bendrųjų principų, jeigu šio išradimo junginiai yra vartojami kombinacijoje su trombolitiniu agentu, tipiška dienos dozė gali būti nuo maždaug 0,1 iki 1 mg I formulės junginio kilogramui paciento kūno svorio ir trombolitinių agentų atveju

įprasta trombolitinio agento dozė, jeigu jis yra vartojamas vienas, gali būti sumažinta maždaug 70-80 %, vartojant jį su I formulės junginiu.

Kai du iš aukščiau minėtų antrųjų terapinių agentų yra vartojami kartu su I formulės junginiu, paprastai kiekvieno komponento dozė tipiškoje dienos dozėje ir tipiška dozuota forma gali būti sumažinta, lyginant su tipiška agento doze, kai jis vartojamas vienas, dėl terapinių agentų sumarinio arba sinergetinio efektų, kai agentai vartojami kombinacijoje.

Tuo atveju, jeigu kompozicija pateikiama kaip atskiras dozuotas vienetas, galima cheminės sąveika tarp sumaišytų veikliųjų ingredientų. Dėl šios priežasties, kai I formulės junginys ir antrasis terapinis agentas yra sujungti viename dozuotame vienete, agentai sukomponuojami taip, kad nors veiklieji ingredientai yra kartu viename dozuotame vienete, fizinis kontaktas tarp veikliųjų ingredientų yra minimizuotas (t.y. sumažintas). Pavyzdžiui, vienas veiklusis ingredientas gali būti padengtas enteriniu apvaskalėliu. Padengus enteriniu apvaskalėliu vieną iš veikliųjų ingredientų, galima ne tik sumažinti kontaktą tarp sumaišytų ingredientų, bet taip pat galima kontroliuoti vieno iš šių komponentų išskyrimą iš preparato virškinimo trakte; tokiu būdu vienas iš šių komponentų neišsiskiria skrandyje, bet išsiskiria žarnyne. Vienas iš veikliųjų ingredientų taip pat gali būti padengtas prolanguotą išskyrimą užtikrinančia medžiaga, kuri sudaro galimybę prolanguotam išsiskyrimui virškinimo trakte ir taip pat minimizuoja fizinį kontaktą tarp sumaišytų veikliųjų ingredientų. Be to, prolanguoto išskyrimo komponentas gali būti padengtas dar ir enteriniu apvaskalėliu, taigi šis komponentas išsiskiria tiktai žarnyne. Dar kitas metodas apmtų kompozicijos arba kombinacijos produktą, kuriame vienas komponentas yra padengtas prolanguoto išskyrimo ir/arba enterinio išskyrimo polimeru, o kitas komponentas taip pat yra padengtas polimeru, tokiu kaip mažo klampumo hidroksipropilmetilceliulioze (HPMC) arba kitokia žinoma medžiaga, norint dar labiau atskirti veikliuosius komponentus. Padengimas polimeru sudaro papildomą sąveikos su kitu komponentu barjerą.

Šie bei kiti kontakto tarp komponentų šio išradimo kombinuotuose produktuose minimizavimo būdai, kai komponentai vartojami vienoje dozuotoje formoje arba vartojami

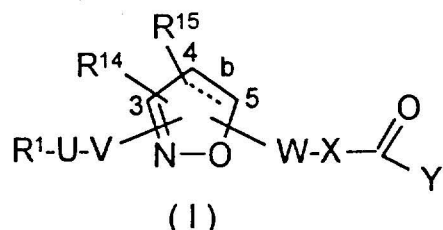
atskirose formose bet tuo pačiu laiku ir tuo pačiu būdu, bus suprantami specialistams, susipažinusiems su šiuo aprašymu.

Šis išradimas taip pat apima farmacinius rinkinius, tinkamus, pavyzdžiui, trombocitų agregacijai inhibuoti, kraujo krešuliams gydyti ir/arba tromboemboliniams sutrikimams gydyti, į kuriuos įeinavienas arba daugiau konteinerių, kuriuose yra farmacinė kompozicija, turinti efektyvų I formulės junginio kiekį. Tokiuose rinkiniuose taip pat gali būti, jeigu pageidaujama, vienas arba daugiau įvairių įprastų farmacinių rinkinių komponentų, tokių kaip, pavyzdžiui, konteinerių su vienu arba daugiau farmaciškai tinkamų nešiklių, papildomų konteinerių ir t.t., kuriuos žino šios srities specialistai. Rinkinyje taip pat gali būti instrukcijos (įdėtiniai lapeliai arba kaip etiketės), nurodančios komponentų kiekius, kuriuos reikia vartoti, kaip juos vartoti ir/arba kaip sumaišyti komponentus.

Šiame išradimo aprašyme reikėtų suprasti, kad smulkiai aprašytos medžiagos ir sąlygos yra svarbios išradimo praktikai, o smulkiai neaprašytos medžiagos ir sąlygos neturi būti kol kas atmetamos, nes jos netrukdo išradimo realizavimo naudingumui.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

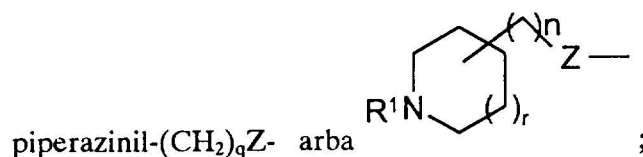
1. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

b yra vienguba arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R¹ yra pasirinktas iš R²(R³)N(CH₂)_qZ-, R²(R³)N(R²N=)CN(R²)(CH₂)_qZ-,



Z yra pasirinktas iš O, S, S(=O), arba S(=O)₂;

R² ir R³ yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, C₂-C₇-alkilkarbonilo, C₆-C₁₀-arilkarbonilo, C₂-C₁₀ alkoksikarbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilo, C₇-C₁₁-biciklalkoksikarbonilo, C₆-C₁₀-ariloksikarbonilo, aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo, C₁-C₆-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₆-C₁₀-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo;

U yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

-(C₁-C₇-alkilo)-,

-(C₂-C₇-alkenilo)-,

-(C₂-C₇-alkinilo)-,

-(arilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a}; arba

-(piridilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a};

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(arilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(piridilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷; arba

-(piridazinilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

W yra pasirinktas iš:

viengubos jungties,

-(C₁-C₇-alkilo)-,

-(C₂-C₇-alkenilo)-,

-(C₂-C₇-alkinilo)-, arba

-(C(R⁵)₂)_nC(=O)N(R^{5a})-;

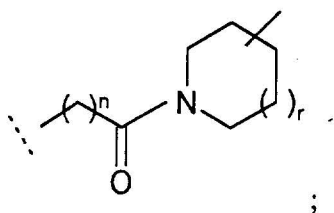
X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁴, R⁸ arba R¹⁴;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁴, R⁸ arba R¹⁴;

-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁴, R⁸ arba R¹⁴; arba



Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksi-, C₃-C₁₁-cikloalkiloksi-, C₆-C₁₀-ariloksi-, C₇-C₁₁-aralkiloksi-, C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-, C₃-C₁₀-alkokskarboniloksialkiloksi-, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilalkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilalkiloksi-,

- C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,
 C_5 - C_{10} -alkoksialkylkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa- ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on- il)metiloksi-; arba
 $(R^2)(R^3)N$ -(C_1 - C_{10} -alkoksi)-grupių;
- R^4 ir R^{4b} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;
- R^5 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} - cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, beziloksigrupės, C_6 - C_{10} -arilo, heteroarilo, hetrparilalkilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo, adamantilmetilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- kitu atveju, R^5 ir R^{5a} kartu paimti yra 3-azabicyklononilas, 1-piperidinilas, 1-morfolinilas arba 1-piperazinilas, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_6 -alkilas, C_6 - C_{10} -arilas, heteroarilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_1 - C_6 -alkilkarbonilas, C_3 - C_7 -cikloalkilkarbonilas, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} - arilalkoksikarbonilas, C_1 - C_6 -alkilsulfonilas arba C_6 - C_{10} -arilsulfonilas;
- R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO , CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)NR^5R^{5a}$, $OCH_2CO_2R^5$, $CO_2CH_2CO_2R^5$, NO_2 , $NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $NR^{5a}C(=O)OR^{5b}$, $NR^{5a}C(=O)NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2R^5$, $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2NR^5R^{5a}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} - cikloalkilmetilo;
- C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje; arba

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus, ir šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^7 ;

R^{6a} yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, halogeno, CF_3 , NO_2 arba $NR^{12}R^{13}$;

R^7 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO, CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)NR^5R^{5a}$, $OCH_2CO_2R^5$, $CO_2CH_2CO_2R^5$, NO_2 , $NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $NR^{5a}C(=O)OR^{5b}$, $NR^{5a}C(=O)NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2R^5$, $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2NR^5R^{5a}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikoalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo arba C_7 - C_{11} -arilalkilo;

R^8 yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_5 - C_6 -cikloalkenilo su 0-2 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-2 pakaitais R^6 ;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus, ir šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, arilas, C_2 - C_6 -alkenilas, C_3 - C_{11} -cikloalkilas, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_2 - C_7 -alkilkarbonilas, C_7 - C_{11} -arilkarbonilas, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -bicikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -arilok-sikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilsulfonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilas;

R^{14} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

R^{15} yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės su 0-6 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus, ir šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir

jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

$-CO_2R^5$; arba

$-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

su sąlyga, kad kai b yra dviguba jungtis, yra tik vienas iš R^{14} arba R^{15} ;

n yra 0-4;

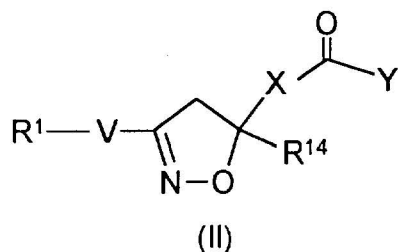
q yra 2-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra parinkti taip, kad grandinėje esančių atomų tarp R^1 ir Y skaičius yra 8-18 ribose,

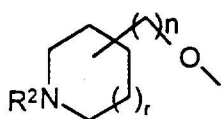
arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra II:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2HN(CH_2)_qO-$, $R^2HN(R^2N=)CNH(CH_2)_qO-$,



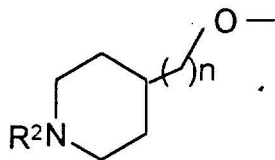
piperazinil-(CH₂)_qO- arba

- R² yra pasirinktas iš H, aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo, C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo;
 R⁸ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₁₀-alkenilo, C₃-C₈-cikloalkilo, C₅-C₆-cikloalkenilo, arilo, 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus, ir šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus;
 R⁶ ir R⁷ yra pasirinkti iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, cianogrupės arba halogeno.

3. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

- X yra pasirinktas iš:
 viengubos jungties;
 -(C₁-C₇-alkilo)-, turinčio 0-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš R⁴, R⁸ ir R¹⁴;
 -(C₂-C₇-alkenilo)-, turinčio 0-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš R⁴, R⁸ ir R¹⁴;
 -(C₂-C₇-alkinilo)-, turinčio 0-2 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš R⁴, R⁸ ir R¹⁴;
 R⁸ yra pasirinktas iš H, C₁-C₆-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₈-cikloalkilo, C₅-C₆-cikloalkenilo, arilo, 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus, ir šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus.

4. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:



- R¹ yra ;
 V yra fenilenas arba piridilenas;
 n yra 1 arba 2;
 X yra -(C₁-C₂)-alkilas- su 0-2 pakaitais R⁴;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;
 C_1 - C_{10} -alkoksigrupės;
 metilkarboniloksimetoksigrupės;
 etilkarboniloksimetoksigrupės;
 t-butilkarboniloksimetoksigrupės;
 cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(t-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^4 yra $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12} yra H, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilas, C_1 - C_4 -alkilkarbonilas, C_1 - C_4 -alkilsulfonilas, arilalkilsulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilsulfonilas, benzilas, benzoilas, fenoksikarbonilas, benziloksikarbonilas, arilalkilsulfonilas, piridilkarbonilas arba piridilmetilkarbonilas;

R^{13} yra H.

5. Junginys arba jo farmaciškai tinkama druska pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo,

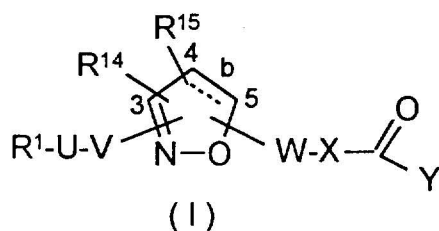
kad jį pasirenka iš:

5(*R,S*)-3-[[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]jizoksazolin-5-il]acto rūgštis;

5(*R,S*)-N-(butansulfonil)-L-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]jizoksazolin-5-il}glicino;

5(*R,S*)-*N*-(α -toluensulfonil)-*L*-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;
 5(*R,S*)-*N*-[(benziloksi)karbonil]-*L*-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;
 5(*R,S*)-*N*-(pentanoil)-*L*-{3-[4-(2-piperidin-4-il)etoksifenil]izoksazolin-5-il}glicino;
 5(*R,S*)-3-{[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis;
 2(*R,S*)-5(*R,S*)-*N*-(butansulfonil)amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis;
 2(*R,S*)-5(*R,S*)-*N*-(α -toluensulfonil)amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]-izoksazolin-5-il}propano rūgštis;
 2(*R,S*)-5(*R,S*)-*N*-[(benziloksi)karbonil]amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]-izoksazolin-5-il}propano rūgštis;
 2(*R,S*)-5(*R,S*)-*N*-(pentanoil)amino-{3-[4-(piperidin-4-il)metoksifenil]izoksazolin-5-il}propano rūgštis.

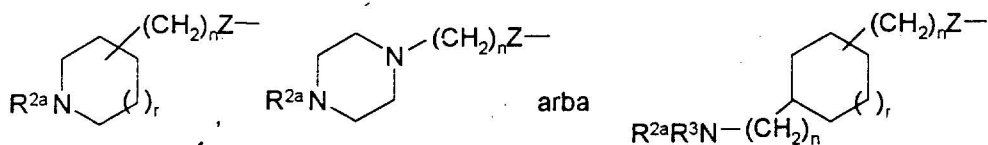
6. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

b yra vienguba arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R^1 yra pasirinktas iš $R^{2a}(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^{2a}(R^3)N(CH_2)_qZ-$,
 $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,
 $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



Z yra pasirinktas iš: jungties, O, S, S(=O), S(=O)₂;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo; C₃-C₆-alkenilo; C₃-C₁₁-cikloalkilo; C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo; C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-

alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkilkarbonilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksikarbonilo; $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ -cikloalkoksikarbonilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -bicikloalkoksikarbonilo; $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, etilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilkarboniloksi($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi)karbonilo; $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -arilkarboniloksi($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ -cikloalkilkarboniloksi($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril($\text{C}_1\text{-C}_5$)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo, CF_3 , $\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

su sąlyga, kad tik vienas iš R^2 ir R^3 gali būti hidroksilas;

R^{2a} yra R^2 arba $\text{R}^2(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^2\text{N}=\text{C})$;

U yra pasirinktas iš:

viengubos jungties,

$-(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-alkilo})-$,

$-(\text{C}_2\text{-C}_7\text{-alkenilo})-$,

-(C₂-C₇-alkinilo)-,
 -(arilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a}; arba
 -(piridilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a};

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

-(C₁-C₇-alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(fenilas)-Q-, kurio fenilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(piridilas)-Q-, kurio piridilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷; arba

-(piridazinilas)-Q-, kurio piridazinilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

Q yra pasirinktas iš:

viengubos jungties,

-O-, -S(O)_m-, -N(R¹²)-, -(CH₂)_m-, -C(=O)-, -N(R^{5a})C(=O)-, -C(=O)NR^{5a}-,
 -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂N(R¹²)-, -N(R¹²)CH₂-, -CH₂C(=O)-, -C(=O)CH₂-,
 -CH₂S(O)_m- arba -S(O)_mCH₂-,

su sąlyga, kad kai b yra vienguba jungtis, o R¹-U-V- yra pakaitas prie I

formulės centrinio 5-nario žiedo C5 atomo, Q nėra -O-, -S(O)_m-, -N(R¹²)-

-C(=O)N(R^{5a})-, -CH₂O-, -CH₂N(R¹²)- arba -CH₂S(O)_m-;

W yra pasirinktas iš:

-(C(R⁴)₂)_nC(=O)N(R^{5a})- arba

-C(=O)N(R^{5a})-(C(R⁴)₂)_n;

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties,

-(C(R⁴)₂)_n-C(R⁴)(R⁸)-C(R⁴)(R^{4a})-, su sąlyga, kad kai n yra 0 arba 1, tada bent vienas iš R^{4a} arba R⁸ yra kitoks nei H arba metilas;

- Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksi-, C₃-C₁₁-cikloalkiloksi-, C₆-C₁₀-ariloksi-, C₇-C₁₁-aralkiloksi-, C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-, C₃-C₁₀-alkokskarboniloksialkiloksi-, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilalkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilalkiloksi-, C₈-C₁₂-ariloksikarboniloksialkiloksi-, C₈-C₁₂-arilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀ (5-alkil-1,3-dioksa- ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C₁₀-C₁₄ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on- il)metiloksi; (R²)(R³)N-(C₁-C₁₀-alkoksi)-grupių;
- R⁴ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;
- kitu atveju, dvi R⁴ grupės, esančios prie gretimų anglies atomų, gali būti sujungtos, sudarydamos dvigubą arba trigubą jungtį tarp šių gretimų anglies atomų;
- R^{4a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, -N(R⁵)R^{5a},-N(R¹²)R¹³, -N(R¹⁶)R¹⁷, C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶, arilo su 0-3 pakaitais R⁶ arba C₁-C₁₀-alkilkarbonilo;
- R^{4b} yra pasirinktas iš H, C₁-C₆-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, C₃-C₇-cikloalkilo, C₇-C₁₄-bicikloalkilo, hidroksilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkiltiogrupės, C₁-C₆-alkilsulfinilo, C₁-C₆-alkilsulfonilo, nitrogrupės, C₁-C₆-alkilkarbonilo, C₆-C₁₀-arilo, -N(R¹²)R¹³; halogeno, CF₃, CN, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, karboksigrupės, piperidinilo, morfolinilo arba piridinilo;
- R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₈-alkilo, C₃-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};
- R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C₁-C₈-alkilo, C₃-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, beziloksigrupės, C₆-C₁₀-arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, adamantilmetilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};
- kitu atveju, R⁵ ir R^{5a}, kai abu šie pakaitai yra prie to paties azoto atomo (kaip -NR⁵R^{5a}), kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti 3-azabiciklononilą, 1,2,3,4-tetrahidro-1-chinolinilą, 1,2,3,4-tetrahidro-2-

- izochinolinilą, 1-piperidinilą, 1-morfolinilą, 1-pirolidinilą, tiamorfolinilą, tiazolidinilą arba 1-piperazinilą, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti C₁-C₆-alkilas, C₆-C₁₀-arilas, heterorarilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₁-C₆-alkilkarbonilas, C₃-C₇-cikloalkilkarbonilas, C₁-C₆-alkokskarbonilas, C₇-C₁₁-arilalkoksikarbonilas, C₁-C₆-alkilsulfonilas arba C₆-C₁₀-arilsulfonilas;
- R^{5b} yra pasirinktas iš C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};
- R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, cianogrupės, halogeno, CF₃, CHO, CO₂R⁵, C(=O)R^{5a}, CONR⁵R^{5a}, OC(=O)R^{5a}, OC(=O)OR^{5a}, OR^{5a}, OC(=O)NR⁵R^{5a}, OCH₂CO₂R⁵, CO₂CH₂CO₂R⁵, NO₂, NR^{5a}C(=O)R^{5a}, NR^{5a}C(=O)OR^{5b}, NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂R⁵, S(O)_pR^{5a}, SO₂NR⁵R^{5a}, SiMe₃, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo; C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂; C₇-C₁₁-arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂; metilendioksigrupės, kai R⁶ yra pakaitas arilo grupėje; arba 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R⁷;
- R^{6a} yra pasirinktas iš C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-alkoksigrupės, halogeno, CF₃, NO₂, arba NR¹²R¹³;
- R⁷ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, cianogrupės, halogeno, CF₃, CHO, CO₂R⁵, C(=O)R^{5a}, CONR⁵R^{5a}, OC(=O)R^{5a}, OC(=O)OR^{5a}, OR^{5a}, OC(=O)NR⁵R^{5a}, OCH₂CO₂R⁵, CO₂CH₂CO₂R⁵, NO₂, NR^{5a}C(=O)R^{5a}, NR^{5a}C(=O)OR^{5b}, NR^{5a}C(=O)NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂NR⁵R^{5a}, NR^{5a}SO₂R⁵, S(O)_pR^{5a}, SO₂NR⁵R^{5a}, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo arba C₇-C₁₁-arilalkilo;
- R⁸ yra pasirinktas iš:

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

C_5 - C_6 -cikloalkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

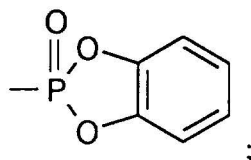
R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, aril(C_2 - C_6 -alkenil)sulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilas, C_2 - C_6 -alkenilas, C_3 - C_{11} -cikloalkilas, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_7 - C_{11} -arilkarbonilas, C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -bikloakloksikarbonilas, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilsulfonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ;

R^{14} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

R^{15} yra pasirinktas iš: H; R^6 ; $-CO_2R^5$; $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;
 C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-2 pakaitais R^6 ;
 C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_1 - C_{10} -alkoksigrupės su 0-3 pakaitais R^6 ;
arilo su 0-3 pakaitais R^6 ; arba
5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;
su sąlyga, kad kai b yra dviguba jungtis, yra tik vienas iš R^{14} arba R^{15} ;

R^{16} yra pasirinktas iš:

- C(=O)-O- R^{18a} ,
- C(=O)- R^{18b} ,
- C(=O)N(R^{18b})₂,
- C(=O)NHSO₂ R^{18a} ,
- C(=O)NHC(=O) R^{18b} ,
- C(=O)NHC(=O)OR^{18a},
- C(=O)NHSO₂NHR^{18b},
- C(=S)-NH- R^{18b} ,
- NH-C(=O)-O- R^{18a} ,
- NH-C(=O)- R^{18b} ,
- NH-C(=O)-NH- R^{18b} ,
- SO₂-O- R^{18a} ,
- SO₂- R^{18a} ,
- SO₂-N(R^{18b})₂,
- SO₂-NHC(=O)OR^{18b},
- P(=S)(OR^{18a})₂,
- P(=O)(OR^{18a})₂,
- P(=S)(R^{18a})₂,
- P(=O)(R^{18a})₂, arba



R^{17} yra pasirinktas iš: H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₅-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₁₀-alkilo)-;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

- C₁-C₈-alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
- C₂-C₈-alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
- C₂-C₈-alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
- C₃-C₈-cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
- arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C₁-C₆-alkilo)- su 0-4 pakaitais R¹⁹;

5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R¹⁹;

C₁-C₆-alkilo, kurio pakaitas yra 5-10-nario heterociklinio žiedo sistema, turinti 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R¹⁹;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R¹⁹ yra pasirinktas iš H, halogeno, CF₃, CN, NO₂, NR¹²R¹³, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₆-alkilo)-; C₁-C₆-alkoksigrupės arba C₁-C₄-alkoksikarbonilo;

n yra 0-4;

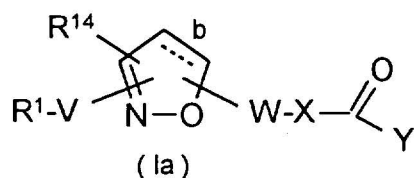
q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų, jungiančių R¹ ir Y skaičius būtų 8-18 ribose;

arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

7. Junginys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra Ia:



kurioje:

Z yra pasirinktas iš jungties, O arba S;

R² yra pasirinktas iš H, aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo arba C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo;

W yra -(CH₂)_nC(=O)N(R^{5a})-;

X yra -(C(R⁴)₂)_n-C(R⁴)(R⁸)-CH(R⁴)-, su sąlyga, kad kai n yra 0 arba 1, bent vienas iš R^{4a} arba R⁸ yra kitoks nei H arba metilas; ir/arba

R⁵ yra pasirinktas iš H arba C₁-C₁₀-alkilo, kuriame yra 0-6 pakaitai R^{4b};

R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, CO₂R⁵, S(O)_mR⁵, OR⁵, cianogrupės,

halogeno;

C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂;

C₇-C₁₁-arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂; metilendioksigrupės, kai R⁶ yra pakaitas arilo grupėje; arba

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R⁷;

R⁷ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, cianogrupės, halogeno;

R⁸ yra pasirinktas iš:

-CONR⁵NR^{5a}; -CO₂R⁵;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkinilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₃-C₈-cikloalkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₅-C₆-cikloalkenilo su 0-3 pakaitais R⁶;

arilo su 0-2 pakaitais R⁶;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-3 N, O arba S heteroatomus; šis

heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R⁶;

R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, C₁-C₁₀-alkilsulfonilo, aril(C₁-C₁₀-alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilsulfonilo arba heteroarilalkilkarbonilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C₁-C₄-alkilās, C₁-C₄-alkoksigrupė, halogenas, CF₃ ir NO₂.

8. Junginys pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

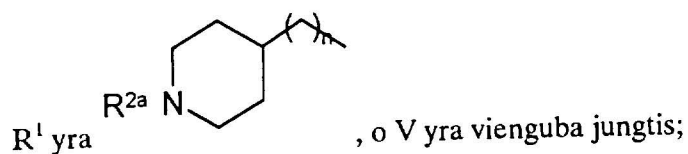
Z yra pasirinktas iš jungties ir O;

W yra -(CH₂)_nC(=O)N(R¹²)-;

X yra -C(R⁴)(R⁸)-C(R⁴)₂-.

9. Junginys pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

R^1 yra $R^2NHC(=NR^2)-$, $R^2NHC(=NR^2)NH-$, o V yra fenilenas arba piridilenas, arba



n yra 1 arba 2;

X $-CHR^8CH_2-$;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1-C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butylkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;

1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(t-butylkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;

i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;

t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;

1-(i-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;

1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;

1-(t-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;

dimetilaminoetoksigrupės;

dietilaminoetoksigrupės;

(5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

(5-(t-butyl)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

(1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^6 yra pasirinktas iš H, C_1-C_4 -alkilo, hidroksilo, C_1-C_4 -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1-C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, $-NR^5R^{5a}$, $-CO_2R^5$, $-S(O)_mR^5$, OR^5 , cianogrupės, halogeno;

C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂;

metilendioksigrupės, kai R⁶ yra pakaitas arilo grupėje; arba

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo arba morfolinilo;

R⁸ yra pasirinktas iš:

-CONR^{5a}NR⁵; -CO₂R⁵;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkinilo su 0-3 pakaitais R⁶;

C₃-C₈-cikloalkilo su 0-3 pakaitais R⁶;

arilo su 0-2 pakaitais R⁶;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo;

ir šiuose heterocikliniuose žieduose yra 0-2 pakaitai R⁶;

R¹² yra pasirinktas iš H, C₁-C₆-alkilo, C₁-C₄-alkoksikarbonilo, C₁-C₆-alkilkarbonilo,

C₁-C₆-alkilsulfonilo, aril(C₁-C₄-alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo,

heteroarilsulfonilo, piridilkarbonilo arba piridilmetilkarbonilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C₁-C₄-alkilas, C₁-C₄-alkoksigrupė, halogenas, CF₃ ir NO₂; ir

R¹³ yra H.

10. Junginys arba jo farmaciškai tinkama druska pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-fenilpropano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}pentano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}heptano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-4-(feniltio)butano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-4-(fenilsulfonamido)butano rūgštis;

3(*R,S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-4-(*n*-butilsulfonamido)butano rūgštis;

3(*S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(adamantilmetilaminokarbonil)propano rūgštis;

3(*S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(1-azabicyklo[3.2.2]nonilkarbonil)propano rūgštis;

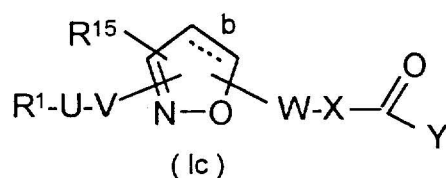
3(*S*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(feniletilaminokarbonil)propano rūgštis;

3(*R*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(3-piridiletil)propano rūgštis;

3(*R*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(2-piridiletil)propano rūgštis;

3(*R*)-{5(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]amino}-3-(fenilpropil)propano rūgštis.

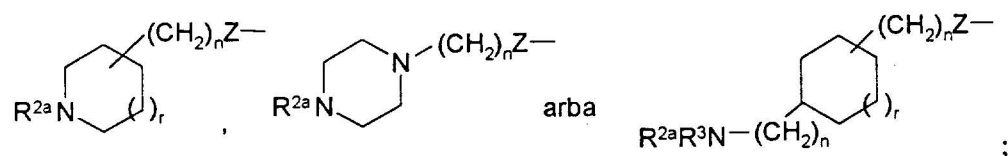
11. Junginys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra Ic:



kurioje

b yra vienguba jungtis anglis-anglis;

R^1 yra pasirinktas iš $R^{2a}(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^{2a}(R^3)N(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$, $R^2(R^3)NC(O)-$, $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$ arba $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



Z yra pasirinktas iš jungties, O arba S;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_6 -alkilo; C_7 - C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; aril(C_7 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

R^{2a} yra R^2 arba $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$;

U yra vienguba jungtis,

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

$-(C_1-C_7\text{-alkilo})-$, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(C_2-C_7\text{-alkenilo})-$, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(C_2-C_7\text{-alkinilo})-$, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(\text{fenilas})-Q-$, kurio fenilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

$-(\text{piridilas})-Q-$, kurio piridilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ; arba

$-(\text{piridazinilas})-Q-$, kurio piridazinilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

Q yra pasirinktas iš:

viengubos jungties,

$-O-$, $-S(O)_m-$, $-N(R^{12})-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(=O)-$, $-N(R^{5a})C(=O)-$, $-C(=O)NR^{5a}-$,

$-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2N(R^{12})-$, $-N(R^{12})CH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$,

$-CH_2S(O)_m-$ arba $-S(O)_mCH_2-$,

su sąlyga, kad kai b yra vienguba jungtis, o R^1 -U-V- yra pakaitas prie I formulės centrinio 5-nario žiedo C5 atomo, Q nėra -O-, -S(O)_m-, -N(R¹²)-,

-C(=O)N(R^{5a})-,

-CH₂O-, -CH₂N(R¹²)- arba -CH₂S(O)_m-;

W yra pasirinktas iš:

-(C(R⁴)₂)-C(=O)N(R^{5a})- arba

-C(=O)N(R^{5a})-(C(R⁴)₂);

X yra pasirinktas iš:

-C(R⁴)₂-CHR^{4a}-;

R⁴ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;

R^{4a} yra pasirinktas iš hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, -N(R⁵)R^{5a}, -N(R¹²)R¹³, -N(R¹⁶)R¹⁷, C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶, arilo su 0-3 pakaitais R⁶ arba C₁-C₁₀-alkilkarbonilo;

R^{4b} yra pasirinktas iš H, C₁-C₆-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, hidroksilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆- alkiltiogrųės, C₁-C₆-alkilsulfinilo, C₁-C₆-alkilsulfonilo, nitrogrupės, C₁-C₆-alkilkarbonilo, C₆-C₁₀-arilo, -N(R¹²)R¹³; halogeno, CF₃, CN, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, karboksigrupės, piperidinilo, morfolinilo arba piridilo;

R⁵ yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo su 0-6 pakaitais R^{4b};

R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C₁-C₈-alkilo, C₃-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁- cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, beziloksigrupės, C₆-C₁₀-arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, adamantilmetilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};

kitu atveju, R⁵ ir R^{5a} kartu gali sudaryti 3-azabiciklononilą, 1,2,3,4-tetrahidro-1-

chinolinilą, 1,2,3,4-tetrahidro-2-izochinolinilą, 1-piperidinilą, 1- morfolinilą,

1-pirolidinilą, tiamorfolinilą, tiazolidinilą arba 1-piperazinilą, ir kiekvienoje iš

šių grupių, kaip pakaitai, gali būti C₁-C₆-alkilas, C₆-

C₁₀-arilas, heterorarilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₁-C₆-alkilkarbonilas,

C₃-C₇-cikloalkilkarbonilas, C₁-C₆- alkokskarbonilas arba C₇-C₁₁-

arilakloksikarbonilas;

- R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa- ciklopenten-2-on-il)metiloksi- arba C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-grupių;
- R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno;
- R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ;
- R^{15} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;
- R^{16} yra pasirinktas iš:
- $-C(=O)-O-R^{18a}$,
 - $-C(=O)-R^{18b}$,
 - $-C(=O)N(R^{18b})_2$,
 - $-SO_2-R^{18a}$ arba
 - $-SO_2-N(R^{18b})_2$;
- R^{17} yra pasirinktas iš: H arba C_1 - C_4 -alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-, (C_1 - C_4 -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;

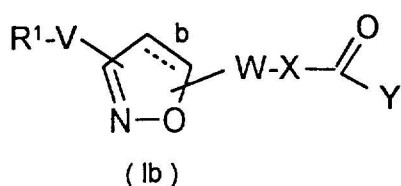
n yra 0-4;

q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų, jungiančių R^1 ir Y skaičius būtų 8-17 ribose.

12. Junginys pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra Ib:



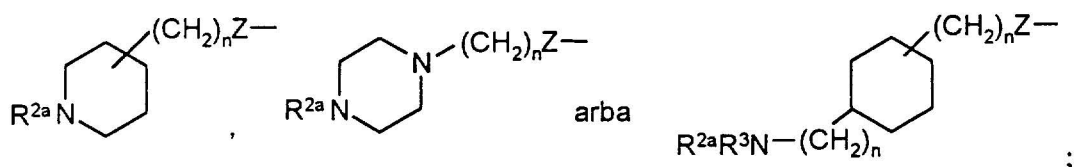
kurioje:

b yra vienguba jungtis anglis-anglis;

R¹ yra pasirinktas iš: R²(R³)N-, R²NH(R²N=)C-, R²NH(R²N=)CNH-, R²R³N(CH₂)_p,

Z-, R²NH(R²N=)CNH(CH₂)_p-Z-, R²(R³)NC(O)-,

R²(R⁵O)N(R²N=)C-, R²(R³)N(R⁵ON=)C-;



n yra 0-1;

p' yra 4-6;

p'' yra 2-4;

Z yra pasirinktas iš jungties arba O;

V yra vienguba jungtis, -(fenilas)- arba -(piridilas)-;

W yra pasirinktas iš:

-(C(R⁴)₂)-C(=O)N(R^{5a})-,

-C(=O)N(R^{5a})-CH₂-;

X yra pasirinktas iš:

-CH₂-CHN(R¹⁶)R¹⁷- arba

-CH₂-CHNR⁵R^{5a}-;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C₁-C₁₀-alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;

t-butylkarboniloksimetoksigrupės;

cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;

1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;

1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R¹⁶ yra pasirinktas iš:

-C(=O)-O-R^{18a};
 -C(=O)-R^{18b};
 -S(=O)₂-R^{18b} arba
 -SO₂-N(R^{18b})₂;

R¹⁷ yra pasirinktas iš H arba C₁-C₅-alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

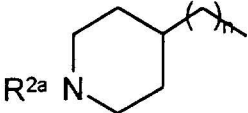
C₁-C₈-alkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₂-C₈-alkenilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₂-C₈-alkinilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 C₃-C₈-cikloalkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
 arilo su 0-4 pakaitais R¹⁹;
 aril(C₁-C₆-alkilo)- su 0-4 pakaitais R¹⁹;
 heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo,
 pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo,
 chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo,
 piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo,

pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} .

13. Junginys pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

R^1 yra $R^2NH(R^2N=)C-$ arba $R^2NH(R^2N=)CNH-$, o V yra fenilenas arba piridilenas; arba

R^1 yra , o V yra vienguba jungtis;

n yra 1 arba 2;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_4 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_4 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_4 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_7 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_4 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_4 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo,

piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R¹⁹.

14. Junginys arba jo farmaciškai tinkama druska pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(fenilsulfonyl)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(4-metilfenilsulfonyl)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(butansulfonyl)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(propansulfonyl)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(etansulfonyl)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(metiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(etiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(1-propiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(2-propiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;

N³-[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]-N²-(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(1-(2-metil)propil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-(2-metil)propil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-metilbenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-metoksi-benziloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-chlorbenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-brombenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-fluorbenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-fenoksibenzil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-(metiloksietil)-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-piridinilkarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-piridinilkarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-piridinilkarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-(2-piridinil)acetil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-(3-piridinil)acetil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-(4-piridinil)acetil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-piridilmetil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-piridilmetil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-piridilmetil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-butiloksifenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-tienilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R,S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*R*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-jodfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-trifluormetilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-chlorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-(2-metoksikarbonil)fenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2,4,6-trimetilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-chlorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-trifluormetilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-trifluormetilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-fluorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-fluorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-metoksifenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2,3,5,6-tetrametilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-cianofenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-chlorfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-propilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-feniletilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-izopropilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgšties;

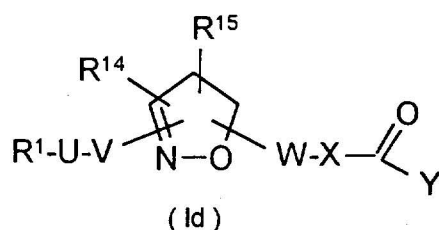
N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-fenilpropilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-piridilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(fenilaminosulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(benzilaminosulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(dimetilaminosulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(2-fluor-4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(*n*-butil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(2-formamidino-6-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(*n*-butil-oksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(2-formamidino-6-piridinil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(fenilaminokarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(4-fluorfenilamino-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(1-naftilamino-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(benzilaminokarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-brom-2-tienil-sulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(3-metil-2-benzotienilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(2-ciklopropiletoksi-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(2-ciklopropiletoksi-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazilin-5(*S*)-il}acetil]- N^2 -(2-ciklopropiletoksi-karbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazilin-5(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazilin-5(*R*)-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis;
 N^3 -[2-{5-(4-formamidinofenil)izoksazilin-3(*R,S*)-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-(*S*)-diaminopropano rūgštis.

15. Junginio pagal 14 punktą provaistinis esteris, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

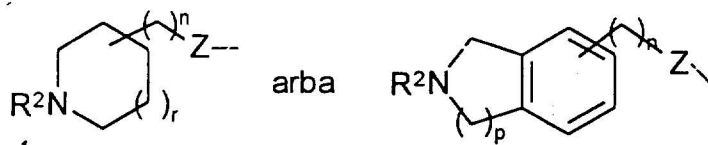
metilo;
 etilo;
 izopropilo;
 metilkarboniloksimetilo;
 etilkarboniloksimetilo;
t-butilkarboniloksimetilo;
 cikloheksilkarboniloksimetilo;
 1-(metilkarboniloksi)etilo;
 1-(etilkarboniloksi)etilo;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etilo;

1-(cikloheksilkarboniloksi)etilo;
i-propiloksikarboniloksimetilo;
 cikloheksilkarboniloksimetilo;
t-butiloksikarboniloksimetilo;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etilo;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etilo;
 dimetilaminoetilo;
 dietilaminoetilo;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etilo esteriu.
 16. Junginys, kurio formulė Id:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2(R^3)N-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-$,
 $R^2(R^3)N(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)C(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)-(CH_2)_qZ-$,
 piperazinil- $(CH_2)_qZ-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,
 $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



Z yra pasirinktas iš jungties, O, S, $S(=O)$ arba $S(=O)_2$;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo; C_3 - C_6 -alkenilo; C_3 - C_{11} -cikloalkilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo; C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_7 -

C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_2 - C_7 -alkilkarbonilo; C_7 - C_{11} -arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilo; C_7 - C_{11} -bicikloalkoksi-karbonilo; C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_6 -alkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; C_6 - C_{10} -arilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

su sąlyga, kad tik vienas iš R^2 ir R^3 gali būti hidroksilas;

U yra pasirinktas iš:
viengubos jungties,

C_1 - C_7 -alkileno,

C_2 - C_7 -alkenileno,

C_2 - C_7 -alkinileno,

arileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a} ; arba

piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a} ;

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

C₁-C₇-alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R⁶ arba R⁷;

C₂-C₇-alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;

C₂-C₇-alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;

fenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;

piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;

piridazinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

-(CH₂)_nC(=O)N(R¹²)-;

C₁-C₇-alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

C₂-C₇-alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

C₂-C₇-alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo,

C₁-C₁₀-alkoksi-,

C₃-C₁₁-cikloalkiloksi-,

C₆-C₁₀-ariloksi-,

C₇-C₁₁-aralkiloksi-,

C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-,

C₃-C₁₀-alkokskarboniloksialkiloksi-,

C₂-C₁₀-alkoksikarbonilalkiloksi-,

C₅-C₁₀-cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀-cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀-cikloalkoksikarbonilalkiloksi-,

C₇-C₁₁-ariloksikarbonilalkiloksi-,

C₈-C₁₂-ariloksikarboniloksialkiloksi-,

C₈-C₁₂-arilkarboniloksialkiloksi-,

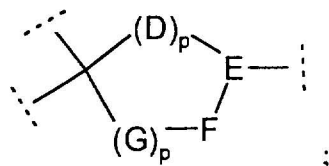
C₅-C₁₀-alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,

C₅-C₁₀ (5-alkil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-il)metiloksi-,

C₁₀-C₁₄ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-,

(R²)(R³)N-(C₁-C₁₀-alkoksi)-grupių;

R^{14} ir W yra prijungti prie to paties anglies atomo ir kartu paimti sudaro spiro-kondensuotą 5-7 narį žiedą, kurio formulė:



kurioje

D, E, F ir G yra nepriklausomai pasirinkti iš:

$C(R^{6a})_2$;

karbonilo;

heteroatomą turinčios liekanos, pasirinktos iš N, $N(R^{12})$, O, su sąlyga, kad ne daugiau nei du iš D, E, F ir G būtų N, $N(R^{12})$, O, S arba $C(=O)$;

kitu atveju, jungtis tarp D ir E, E ir F arba F ir G tokiame spiro-kondensuotame žiede gali būti dviguba jungtis anglis-azotas, arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO, CO_2R^{5a} , $C(=O)R^{5a}$, $CONHR^{5a}$, $CON(R^{12})_2$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)N(R^{12})_2$, $OCH_2CO_2R^{5a}$, $CO_2CH_2CO_2R^{5a}$, $N(R^{12})_2$, NO_2 , $NR^{12}C(=O)R^{5a}$, $NR^{12}C(=O)OR^{5a}$, $NR^{12}C(=O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2R^{5a}$, $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2N(R^{12})_2$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikoalkilmetilo;

C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;

C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$; metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje;

R^{6a} yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, halogeno, CF_3 , NO_2 , arba $NR^{12}R^{13}$;

R^8 yra pasirinktas iš:

H;

R⁶;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-8 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-6 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkinilo su 0-6 pakaitais R⁶;

C₃-C₈-cikloalkilo su 0-6 pakaitais R⁶;

C₅-C₆-cikloalkenilo su 0-5 pakaitais R⁶;

arilo su 0-5 pakaitais R⁶;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R⁶;

R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai H, C₁-C₁₀-alkilas, C₁-C₁₀-alkoksikarbonilas, C₁-C₁₀-alkilkarbonilas, C₁-C₁₀-alkilsulfonilas, aril(C₁-C₁₀-alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, arilas, C₂-C₆-alkenilas, C₃-C₁₁-cikloalkilas, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilas, C₇-C₁₁-arilalkilas, C₂-C₇-alkilkarbonilas, C₇-C₁₁-arilkarbonilas, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilas, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-bicikloalkoksikarbonilas, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilsulfonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš: C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-alkoksigrupės, halogeno, CF₃ arba NO₂;

R⁵ ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-8 pakaitais R⁴;

R¹⁵ yra pasirinktas iš:

H;

R⁶;

C₁-C₁₀-alkilo su 0-8 pakaitais R⁶;

C₂-C₁₀-alkenilo su 0-6 pakaitais R⁶;

C₁-C₁₀-alkoksigrupės su 0-6 pakaitais R⁶;

arilo su 0-5 pakaitais R⁶;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R⁶;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

CO_2R^5 ; arba

$C(=O)N(R^{12})R^{13}$;

n yra 0-4;

p yra 1-3;

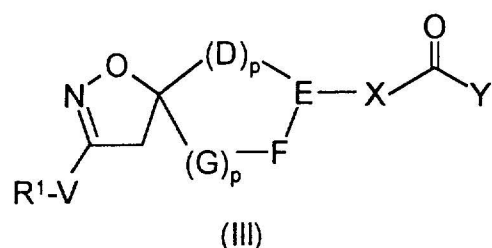
q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, p, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų skaičius tarp R^1 ir Y būtų 8-17 intervale;

arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

17. Junginys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra III:

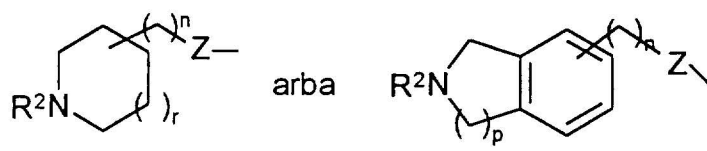


kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš R^2HN- , $H_2N(R^2N=)C-$, $H_2N(R^2N=)CNH-$,

$R^2HN(CH_2)_qO-$, $H_2N(R^2N=)CNH(CH_2)_qO-$, piperazinil- $(CH_2)_qO-$, $R^2(R^3)NC(O)-$

$R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



R^2 ir R^3 yra pasirinkti iš: H, C_1 - C_6 -alkilo; C_7 - C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3

pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti

0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; heteroaril(C_1 - C_5 -alkilo), kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno,

- C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo;
- R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;
- V yra pasirinktas iš:
- viengubos jungties,
 - C_1 - C_7 -alkileno su 0-6 pakaitais R^6 arba R^7 ;
 - C_2 - C_7 -alkenileno su 0-4 pakaitais R^6 arba R^7 ;
 - C_2 - C_7 -alkinileno su 0-4 pakaitais R^6 arba R^7 ;
 - fenileno su 0-3 pakaitais R^6 arba R^7 ;
 - piridileno su 0-3 pakaitais R^6 arba R^7 ;
 - piridazinileno su 0-3 pakaitais R^6 arba R^7 ;
- X yra pasirinktas iš $-(CH_2)_nC(=O)N(R^{12})-$, C_1 - C_7 -alkileno su 0-1 pakaitu R^4 , C_2 - C_7 -alkenileno arba C_2 - C_7 -alkinileno;
- Y yra pasirinktas iš:
- hidroksilo,
 - C_1 - C_{10} -alkoksi-,
 - C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-,
 - C_6 - C_{10} -ariloksi-,
 - C_7 - C_{11} -aralkiloksi-,
 - C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-,
 - C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-,
 - C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-,
 - C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,
 - C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,
 - C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-,
 - C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,
 - C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-,
 - C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,
 - C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,
 - C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-il)metiloksi- arba
 - C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksigrupių;

Z yra pasirinktas iš O arba CH_2 ;

D, E, F ir G yra nepriklausomai pasirinkti iš:

CH_2 ;

karbonilo;

heteroatomą turinčios liekanos, pasirinktos iš N, NH, O, su sąlyga, kad ne daugiau nei du iš D, E, F ir G būtų N, NH, O arba S;

kitu atveju, jungtis tarp D ir E, E ir F arba F ir G tokiame spiro-

kondensuotame žiede gali būti dviguba jungtis anglis-azotas, arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$ cianogrupės arba halogeno;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo;

n yra 0-4;

p yra 1-3;

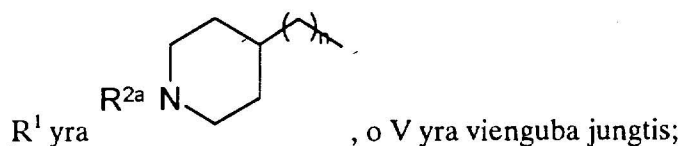
q yra 1-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, p, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų tarp R^1 ir Y skaičius būtų 8-17 ribose.

18. Junginys pagal 17 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

R^1 yra $\text{R}^2\text{NHC}(=\text{NR}^2)-$, o V yra fenilas arba piridilas, arba



n yra 1 arba 2;

X C_1 - C_4 -alkilenas su 0-1 pakaitu R^4 ;

Y yra pasirinktas iš:

hidroksilo;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės;

metilkarboniloksimetoksigrupės;

etilkarboniloksimetoksigrupės;
 t-butilkarboniloksimetoksigrupės;
 cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 dimetilaminoetoksigrupės;
 dietilaminoetoksigrupės;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo,
 C_1 - C_4 -alkilkarbonilo, C_1 - C_4 -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_4 -alkil)sulfonilo,
 heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo,
 heteroarilalkilkarbonilo arba arilo; ir

R^{13} yra H.

19. Junginys arba jo farmaciškai tinkama druska pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-diono;
 5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-diono;
 5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-ono;
 5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-ono;
 5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]non-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiipropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]nona-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiopropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiopropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]dec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiopropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]deka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiopropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-7,9-diono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-ono;

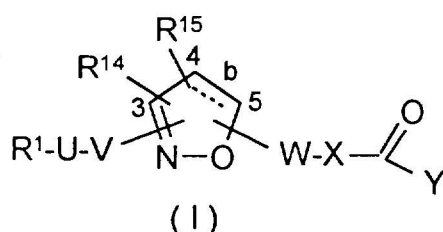
5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiopropil)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.4]undec-2-en-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(2-karboksietil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-[2-(piperidin-4-il)etil]-8-(3-karboksiopropil)-1-oksa-2-azaspiro[4.4]undeka-2,8-dien-5-ono;

5(*R,S*)-3-(4-amidinofenil)-8-[2-(benziloksikarbonilamino)-2-karboksietil]-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno.

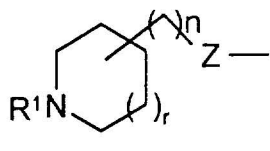
20. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

b yra vienguba arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R¹ yra pasirinktas iš R²(R³)N(CH₂)_qZ-, R²(R³)N(R²N=)C(CH₂)_qZ-,
R²(R³)N(R²N=)CN(R²)(CH₂)_qZ-, piperazinil-(CH₂)_qZ- arba



Z yra pasirinktas iš O, S(=O), S(=O)₂;

R² ir R³ yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo, C₆-C₁₀-arilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, C₂-C₇-alkilkarbonilo, C₇-C₁₁-arilkarbonilo, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkoksikarbonilo, C₇-C₁₁-biciklalkoksikarbonilo, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilo arba aril(C₁-C₁₀-alkoksi)karbonilo, C₁-C₆-alkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₆-C₁₀-arilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo, C₄-C₁₁-cikloalkilkarboniloksi(C₁-C₄-alkoksi)karbonilo;

U esant reikalui gali būti, ir yra pasirinktas iš C₁-C₇-alkileno, C₂-C₇-alkenileno,
C₂-C₇-alkinileno, arileno arba piridileno;

V yra pasirinktas iš:
viengubos jungties;
C₁-C₇-alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R⁶ arba R⁷;
C₂-C₇-alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;
C₂-C₇-alkinileno, kuriame yra 0-5 pakaitai R⁶ arba R⁷;
fenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;
piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;
piridazinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;

W yra -(arilas)-Z¹-, kuriame arilas turi 0-6 pakaitus R⁶ arba R⁷;

Z¹ yra pasirinktas iš viengubos jungties, -CH₂-, O arba S;

X yra pasirinktas iš:
viengubos jungties;
C₁-C₇-alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;
C₁-C₇-alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

- C_1 - C_7 -alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R^4 , R^8 arba R^{15} ;
- Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa- ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on- il)metiloksi-, $(R^2)(R^3)N$ -(C_1 - C_{10} -alkoksi)-grupių;
- R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;
- R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO , CO_2R^{5a} , $C(=O)R^{5a}$, $CONHR^{5a}$, $CON(R^{12})_2$; $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)N(R^{12})_2$, $OCH_2CO_2R^{5a}$, $CO_2CH_2CO_2R^{5a}$, $N(R^{12})_2$, NO_2 , $NR^{12}C(=O)R^{5a}$, $NR^{12}C(=O)OR^{5a}$, $NR^{12}C(=O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2N(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2R^{5a}$, $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2N(R^{12})_2$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikoalkilmetilo;
- C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti pakaitų, pasirinktų iš halogeno, alkoksigrupės, alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$; arba
- C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo grupėje gali būti pakaitų, pasirinktų iš halogeno, alkoksigrupės, alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- R^8 yra pasirinktas iš:
- H;
 - R^6 ;
 - C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^6 ;
 - C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-6 pakaitais R^6 ;
 - C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-6 pakaitais R^6 ;
 - C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-6 pakaitais R^6 ;
 - C_5 - C_6 -cikloalkenilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilsulfonilas, arilas, C_2 - C_6 -alkenilas, C_3 - C_{11} -cikloalkilas, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_2 - C_7 -alkilkarbonilas, C_7 - C_{11} -arilkarbonilas, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -bikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilas;

R^{14} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$;

R^5 ir R^{5a} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^4 ;

R^{15} yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-6 pakaitais R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksigrupės su 0-6 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-5 pakaitais R^6 ;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-5 pakaitai R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-8 pakaitais R^6 ;

CO_2R^5 ; arba

$C(=O)N(R^{12})R^{13}$;

n yra 0-4;

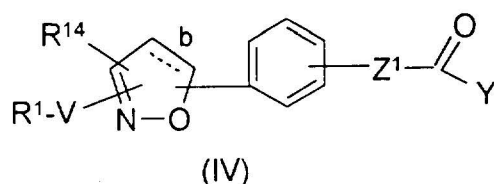
q yra 2-7;

r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų skaičius tarp R¹ ir Y būtų 8-17 intervale;

arba jo farmaciškai tinkama druska.

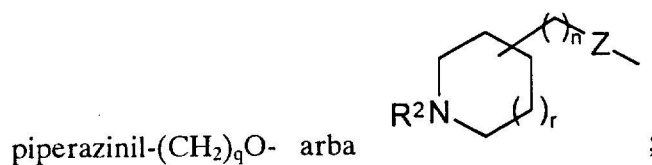
21. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra IV:



kurioje:

b yra vienguba arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R¹ yra pasirinktas iš R²HN(CH₂)_qO-, R²HM(R²N=C)NH(CH₂)_qO-,



Z yra O;

R² yra pasirinktas iš H, aril(C₁-C₁₀)alkoksikarbonilo, C₁-C₁₀-alkoksikarbonilo;

V viengubos jungties;

C₁-C₇-alkileno, kuriame yra 0-6 pakaitai R⁶ arba R⁷;

C₂-C₇-alkenileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;

C₂-C₇-alkinileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁶ arba R⁷;

fenileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;

piridileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;

piridazinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁶ arba R⁷;

Z¹ yra pasirinktas iš viengubos jungties, O arba S;

X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

C₁-C₇-alkileno, kuriame yra 0-4 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

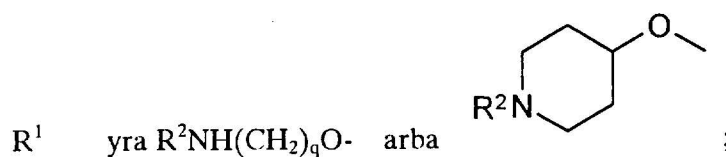
C₂-C₇-alkenileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

C₂-C₇-alkinileno, kuriame yra 0-3 pakaitai R⁴, R⁸ arba R¹⁵;

- Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa- ciklopenten-2-on-il)metiloksi- arba C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-grupių;
- R^4 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo arba $-N(R^{12})R^{13}$;
- R^6 ir R^7 yra pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno;
- R^8 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo, C_5 - C_6 -cikloalkenilo, arilo, 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus;
- R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo;
- R^{14} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$;
- R^5 yra pasirinktas iš H arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-6 pakaitais R^4 ;
- n yra 0-4;
- q yra 2-7;

su sąlyga, kad n ir q yra pasirinkti taip, kad atomų skaičius tarp R^1 ir Y yra 8-17 ribose.

22. Junginys pagal 21 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:



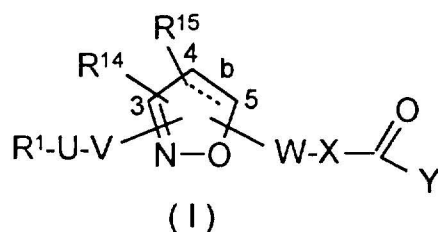
- V yra C₁-C₂-alkilenas;
- Z¹ yra vienguba jungtis arba O;
- X yra C₁-C₂-alkilenas su 0-1 pakaitu R⁴;
- Y yra pasirinktas iš:
- hidroksilo;
 - C₁-C₁₀-alkoksigrupės;
 - metilkarboniloksimetoksigrupės;
 - etilkarboniloksimetoksigrupės;
 - t-butilkarboniloksimetoksigrupės;
 - cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 - 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(t-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 - t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 - 1-(i-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(t-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 - dimetilaminoetoksigrupės;
 - dietilaminoetoksigrupės;
 - (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 - (5-(t-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 - (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 - 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;
- R¹² ir R¹³ yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C₁-C₆-alkilo, C₁-C₄-alkoksikarbonilo, C₁-C₄-alkilkarbonilo, C₁-C₄-alkilsulfonilo, aril(C₁-C₄-alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilkarbonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalkilkarbonilo arba arilo;
- R¹³ yra H.

23. Junginys arba jo farmaciškai tinkama druska pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

5(R,S)-4-[3-(piperidin-4-il)oksimetilizoksazolin-5-il]hidrocinamono rūgštis;

- 5(*R,S*)-4-[3-(2-aminoetoksimetil)izoksazolin-5-il]hidrocinamono rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(3-aminopropiloksimetil)izoksazolin-5-il]hidrocinamono rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(piperidin-4-il)oksimetilizoksazolin-5-il]fenoksiacto rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(2-aminoetoksimetil)izoksazolin-5-il]fenoksiacto rūgštis;
 5(*R,S*)-4-[3-(3-aminopropiloksimetil)izoksazolin-5-il]fenoksiacto rūgštis.

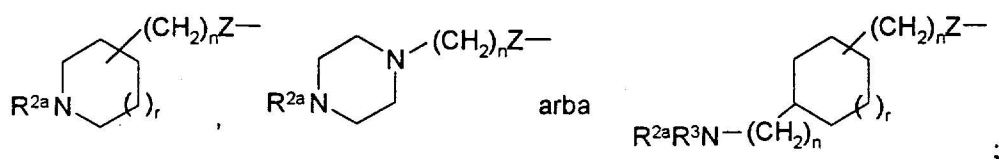
24. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

b yra vienguba arba dviguba jungtis anglis-anglis;

R¹ yra pasirinktas iš R^{2a}(R³)N-, R²(R³)N(R²N=)C-, R^{2a}(R³)N(CH₂)_qZ-,
 R²(R³)N(R²N=)C(CH₂)_qZ-, R²(R³)NC(O)-, R²(R⁵O)N(R²N=)C-,
 R²(R³)N(R⁵ON=)C-



Z yra pasirinktas iš jungties, O, S, S(=O) arba S(=O)₂;

R² ir R³ yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C₁-C₁₀-alkilo; C₃-C₆-alkenilo; C₃-C₁₁-cikloalkilo; C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo; C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₇-C₁₁-arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃, N(CH₃)₂, C₁-C₄-halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C₂-C₇-alkilkarbonilo; C₇-C₁₁-arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mCH₃,

$N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilo; C_7 - C_{11} -bicikloalkoksikarbonilo; C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_6 -alkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; C_6 - C_{10} -arilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, - $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

su sąlyga, kad tik vienas iš R^2 ir R^3 gali būti hidroksilas;

R^{2a} yra R^2 arba $R^2(R^3)N(R^2N=)C$;

U yra pasirinktas iš

viengubos jungties,

-(C_1 - C_7 -alkilo)-,

-(C_2 - C_7 -alkenilo)-,

-(C_2 - C_7 -alkinilo)-,

-(arilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a} ; arba

-(piridilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai R^{6a} ;

V yra pasirinktas iš:

viengubos jungties;

-(C_1 - C_7 -alkilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R^6 arba R^7 ;

-(C₂-C₇-alkenilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

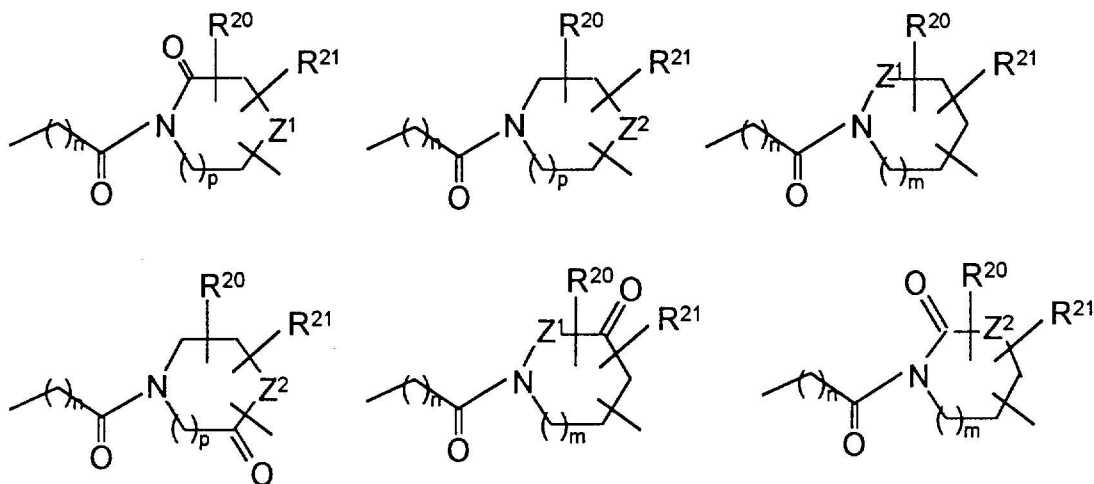
-(C₂-C₇-alkinilo)-, kuriame yra 0-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(fenilo)-, kurio fenilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

-(piridilo)-, kurio piridilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷; arba

-(piridazinilo)-, kurio piridazinilo grupėje yra 0-2 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš R⁶ arba R⁷;

W yra pasirinktas iš:



X yra pasirinktas iš:

viengubos jungties,

-(C(R⁴)₂)_n-C(R⁴)(R⁸)-C(R⁴)(R^{4a})-, su sąlyga, kad kai n yra 0, tada bent vienas iš R^{4a} arba R⁸ yra kitoks nei H arba metilas;

Y yra pasirinktas iš hidroksilo,

C₁-C₁₀-alkoksi-,

C₃-C₁₁-cikloalkiloksi-,

C₆-C₁₀-ariloksi-,

C₇-C₁₁-aralkiloksi-,

C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-,

C_3-C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-,
 C_2-C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-,
 C_5-C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-,
 C_7-C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,
 C_8-C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-,
 C_8-C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,
 C_5-C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-,
 $C_{10}-C_{14}$ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-;
 $(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}\text{-alkoksi})$ -grupių;

Z^1 yra -C-, -O- arba -NR²²-;

Z^2 yra -O- arba -NR²²-;

R^4 yra pasirinktas iš H, C_1-C_{10} -alkilo, C_1-C_{10} -alkilkarbonilo, arilo, arilalkileno, cikloalkilo arba cikloalkilalkileno;

kitu atveju, dvi R^4 grupės, esančios prie gretimų anglies atomų, gali būti sujungtos, sudarydamos jungtį dvigubą arba trigubą jungtį tarp šių gretimų anglies atomų);

R^{4a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1-C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, -
 $N(R^5)R^{5a}$, - $N(R^{12})R^{13}$, - $N(R^{16})R^{17}$, C_1-C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 , arilo su 0-3 pakaitais R^6 arba C_1-C_{10} -alkilkarbonilo;

R^{4b} yra pasirinktas iš H, C_1-C_6 -alkilo, C_2-C_6 -alkenilo, C_2-C_6 -alkinilo, hidroksilo, C_1-C_6 -alkoksigrupės, C_1-C_6 -alkiltiogrųpės, C_1-C_6 -alkilsulfinilo, C_1-C_6 -alkilsulfonilo, nitrogrupės, C_1-C_6 -alkilkarbonilo, C_6-C_{10} -arilo, - $N(R^{12})R^{13}$; halogeno, CF₃, CN, C_1-C_6 -alkoksikarbonilo, karboksigrųpės, piperidinilo arba piridilo;

R^5 yra pasirinktas iš H, C_1-C_8 -alkilo, C_3-C_6 -alkenilo, C_3-C_{11} -cikloalkilo, C_4-C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6-C_{10} -arilo, C_7-C_{11} -arilalkilo arba C_1-C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;

R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1-C_8 -alkilo, C_3-C_6 -alkenilo, C_3-C_{11} -cikloalkilo, C_4-C_{11} -cikloalkilmetilo, C_1-C_6 -alkoksigrųpės, beziloksigrųpės, C_6-C_{10} -arilo, heteroarilo, C_7-C_{11} -arilalkilo arba C_1-C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais

R^{4b} ;

kitu atveju, R^5 ir R^{5a} , kai abu šie pakaitai yra prie to paties azoto atomo (kaip $-NR^5R^{5a}$), kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali sudaryti 3-azabicyklononilą, 1,2,3,4-tetrahidro-1-chinolinilą, 1,2,3,4-tetrahidro-2-izochinolinilą, 1-piperidinilą, 1-morfolinilą, 1-pirolidinilą, tiamorfolinilą, tiazolidinilą arba 1-piperazinilą, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_6 -alkilas, C_6 - C_{10} -arilas, heteroarilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_1 - C_6 -alkilkarbonilas, C_3 - C_7 -cikloalkilkarbonilas, C_1 - C_6 -alkokskarbonilas, C_7 - C_{11} -arilakloksikarbonilas, C_1 - C_6 -alkilsulfonilas arba C_6 - C_{10} -arilsulfonilas;

R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;

R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO, CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)NR^5R^{5a}$, $OCH_2CO_2R^5$, $CO_2CH_2CO_2R^5$, NO_2 , $NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $NR^{5a}C(=O)OR^{5b}$, $NR^{5a}C(=O)NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2NR^5R^{5a}$, $NR^{5a}SO_2R^5$, $S(O)_pR^{5a}$, $SO_2NR^5R^{5a}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo; C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$; C_7 - C_{11} -arilalkilo, kurio arilo dalyje gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$; metilendioksigrupės, kai R^6 yra pakaitas arilo grupėje; arba 5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotas, dalinai sotas arba pilnai nesotas ir jame yra 0-2 pakaitai R^7 ;

R^{6a} yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, halogeno, CF_3 , NO_2 arba $NR^{12}R^{13}$;

R^7 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės, halogeno, CF_3 , CHO, CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $OC(=O)R^{5a}$, $OC(=O)OR^{5a}$, OR^{5a} , $OC(=O)NR^5R^{5a}$,

$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$, NO_2 , $\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$, $\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5b}$,
 $\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $\text{NR}^{5a}\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $\text{NR}^{5a}\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{5a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$
 alkenilo, $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-cikloalkilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_{11}\text{-cikoalkilmetilo}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arilo}$ arba $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-}$
 arilalkilo;

R^8 yra pasirinktas iš:

R^6 ;

$\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkinilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cikloalkilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_5\text{-C}_6\text{-cikloalkenilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-3 pakaitais R^6 ;

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksikarbonilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilkarbonilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilsulfonilas}$, aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil}$)sulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilsulfonilas, arilas, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenilas}$, $\text{C}_3\text{-C}_{11}\text{-cikloalkilas}$, $\text{C}_4\text{-C}_{11}\text{-cikloalkilalkilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-arilalkilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-arilkarbonilas}$, $\text{C}_4\text{-C}_{11}\text{-cikloalkoksikarbonilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-bicikloalkoksikarbonilas}$, $\text{C}_7\text{-C}_{11}\text{-ariloksikarbonilas}$ arba aril($\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksi}$)karbonilas, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkilas}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksigrupė}$, halogenas, CF_3 ir NO_2 ;

R^{14} yra pasirinktas iš H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkinilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksigrupės}$, arilo, heteroarilo arba $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksikarbonilo}$, CO_2R^5 arba $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^{5a}$;

R^{15} yra pasirinktas iš:

H;

R^6 ;

$\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenilo}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

$\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkoksigrupės}$ su 0-3 pakaitais R^6 ;

arilo su 0-3 pakaitais R^6 ; arba

5-6-nario heterociklinio žiedo, turinčio 1-2 N, O arba S heteroatomus; šis

heterociklinis žiedas gali būti sotus, dalinai sotus arba pilnai nesotus ir

jame yra 0-2 pakaitai R^6 ;

C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo su 0-2 pakaitais R^6 ;

$-CO_2R^5$; arba

$-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

su sąlyga, kad kai b yra dviguba jungtis, yra tik vienas iš R^{14} arba R^{15} ;

R^{16} yra pasirinktas iš:

$-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-C(=O)-R^{18b}$,

$-C(=O)N(R^{18b})_2$,

$-C(=O)NHSO_2R^{18a}$,

$-C(=O)NHC(=O)R^{18b}$,

$-C(=O)NHC(=O)OR^{18a}$,

$-C(=O)NHSO_2NHR^{18b}$,

$-C(=S)-NH-R^{18b}$,

$-NH-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-NH-C(=O)-R^{18b}$,

$-NH-C(=O)-NH-R^{18b}$,

$-SO_2-O-R^{18a}$,

$-SO_2-R^{18a}$,

$-SO_2-N(R^{18b})_2$,

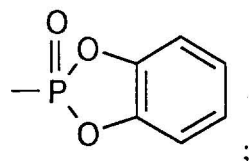
$-SO_2-NHC(=O)OR^{18b}$,

$-P(=S)(OR^{18a})_2$,

$-P(=O)(OR^{18a})_2$,

$-P(=S)(R^{18a})_2$,

$-P(=O)(R^{18a})_2$ arba

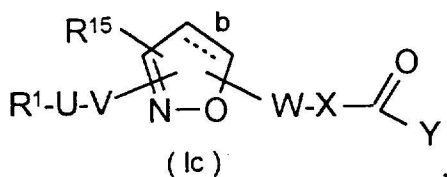


- R^{17} yra pasirinktas iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{15} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_{10} -alkilo)-;
- R^{18a} yra pasirinktas iš:
 C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;
aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;
5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;
 C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra 5-10-nario heterociklinio žiedo sistema, turinti 1-3 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4 pakaitai R^{19} ;
- R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;
- R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-; C_1 - C_6 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;
- R^{20} ir R^{21} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, CO_2R^5 , $C(=O)R^{5a}$, $CONR^5R^{5a}$, $NR^5C(=O)R^{5a}$, $NR^{12}R^{13}$, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo arba C_7 - C_{11} -arilalkilo;
- R^{22} yra pasirinktas iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{15} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_{10} -alkilo)-, $C(=O)R^{5a}$, CO_2R^5 , $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$ arba jungties su X;
- m yra 0-2;
- n yra 0-2;
- p yra 1-2;
- q yra 1-7;
- r yra 0-3;

su sąlyga, kad n, q ir r yra pasirinkti taip, kad atomų, jungiančių R^1 ir Y skaičius būtų 8-17 ribose;

arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

25. Junginys pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra Ic:



kurioje:

Z yra pasirinktas iš jungties, O arba S;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_6 -alkilo; C_7 - C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

U yra vienguba jungtis,

X yra $-CHR^{4a}-$;

R^5 yra pasirinktas iš H arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-6 pakaitais R^{4b} ;

R^6 ir R^7 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, cianogrupės arba halogeno;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo arba arilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 arba NO_2 ;

R^{15} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, arilo, heteroarilo arba C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo, CO_2R^5 arba $-C(=O)N(R^5)R^{5a}$;

R^{16} yra pasirinktas iš:

$-C(=O)-O-R^{18a}$,

$-C(=O)-R^{18b}$,

$-SO_2-R^{18a}$,

R^{17} yra pasirinktas iš: H arba C_1-C_4 -alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1-C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2-C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2-C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3-C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1-C_6 -alkilo)- su 0-2 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo,

pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo,

chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo,

piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo,

pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose

žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;

C_1-C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš

piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo,

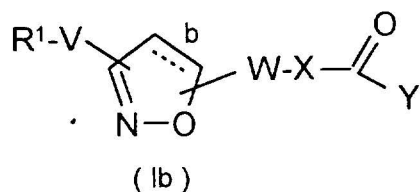
izoksazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, chinolinilo,

izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo,

piridinilo, 3H-indolilo, indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, indolinilo arba

morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} .

26. Junginys pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė yra Ib:

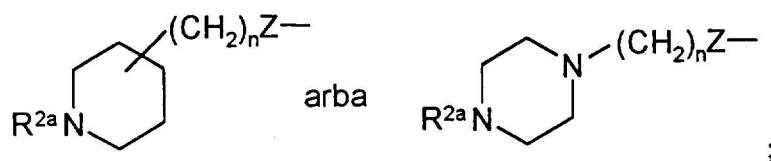


kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš $R^2(R^3)N-$, $R^2NH(R^2N=)C-$, $R^2R^3N(CH_2)_pZ-$,

$R^2NH(R^2N=)CNH(CH_2)_pZ-$, $R^2(R^3)NC(O)-$,

$R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$,



- n yra 0-1;
- p' yra 2-4;
- p'' yra 4-6;
- Z yra pasirinktas iš jungties arba O;
- R³ yra H arba C₁-C₅-alkilas;
- V yra vienguba jungtis arba -(fenilas)-;
- X yra pasirinktas iš:
- CH₂-;
 - CHN(R¹⁶)R¹⁷- arba
 - CHNR⁵R^{5a}-;
- Y yra pasirinktas iš:
- hidroksilo;
 - C₁-C₁₀-alkoksigrupės;
 - metilkarboniloksimetoksigrupės;
 - etilkarboniloksimetoksigrupės;
 - t-butilkarboniloksimetoksigrupės;
 - cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
 - 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(t-butilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
 - i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 - t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
 - 1-(i-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 - 1-(t-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
 - dimetilaminoetoksigrupės;
 - dietilaminoetoksigrupės;

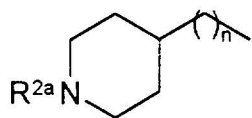
(5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 (1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_4 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_4 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_4 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_3 - C_4 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 arilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 aril(C_1 - C_4 -alkilo)- su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;
 C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} .

27. Junginys pagal 26 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

R^1 yra $R^2NH(R^2N=)C-$ arba $R^2NH(R^2N=)CNH-$, o V yra fenilas arba piridilas; arba



R^1 yra , o V yra vienguba jungtis;

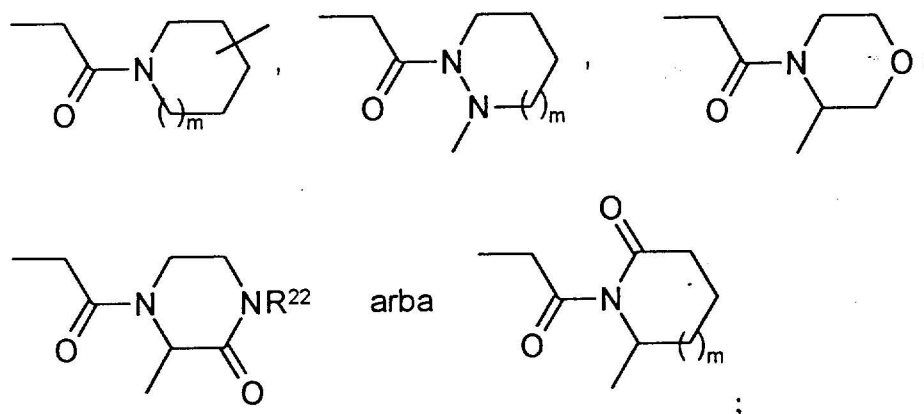
n yra 1-2;

R^3 yra H arba C_1 - C_5 -alkilas;

X yra pasirinktas iš:

- CH₂-;
- CHN(R¹⁶)R¹⁷- arba
- CHNR⁵R^{5a}-;

W yra pasirinktas iš:



m yra 1-3;

Y yra pasirinktas iš:

- hidroksilo;
- C₁-C₁₀-alkoksigrupės;
- metilkarboniloksimetoksigrupės;
- etilkarboniloksimetoksigrupės;
- t-butylkarboniloksimetoksigrupės;
- cikloheksilkarboniloksimetoksigrupės;
- 1-(metilkarboniloksi)etoksigrupės;
- 1-(etilkarboniloksi)etoksigrupės;
- 1-(t-butylkarboniloksi)etoksigrupės;
- 1-(cikloheksilkarboniloksi)etoksigrupės;
- i-propiloksikarboniloksimetoksigrupės;
- t-butiloksikarboniloksimetoksigrupės;
- 1-(i-propiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
- 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
- 1-(t-butiloksikarboniloksi)etoksigrupės;
- dimetilaminoetoksigrupės;

dietilaminoetoksigrupės;

(5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

(5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

(1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metoksigrupės;

1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etoksigrupės;

R¹⁹ yra H, halogenas, C₁-C₄-alkilas, C₃-C₇-cikloalkilas, ciklopropilmetilas, arilas arba benzilas;

R²⁰ ir R²¹ yra H;

R²² yra H, C₁-C₄-alkilas arba benzilas.

28. Junginys arba jo farmaciškai tinkama druska pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

2-(*R,S*)-2-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-piperidino;

2-(*R,S*)-2-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-azepino;

2-(*R,S*)-2-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-pirolidino;

3-(*R,S*)-karboksimetil-4-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-piperazin-2-ono;

6-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-piperidin-2-ono;

5-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-pirolidin-2-ono;

7-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-azetidin-2-ono;

2-(*R,S*)-karboksimetil-1-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-pirazolidino;

3-(*R,S*)-karboksimetil-4-{5-(*R,S*)-N-[3-(4-amidinofenil)izoksazolin-5-ilacetil]-morfolino.

29. Junginys pagal 1, 6, 11, 16, 20 arba 24 punktą, skirtas panaudoti trombozės profilaktikai arba gydymui.

30. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad joje yra junginio pagal 1, 6, 11, 16, 20 arba 24 punktą terapiškai efektyvus kiekis ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

31. Junginys pagal 1, 6, 11, 16, 20 arba 24 punktą, skirtas panaudoti trombocitų agregacijos inhibavimui.

32. Junginys pagal 6 punktą, skirtas panaudoti tromboembolinių sutrikimų,

pasirinktų iš trombo arba embolo susidarymo, kenksmingos trombocitų agregacijos, trombolizę lydinčios reokliuzijos, reperfuzinių pažeidimų, restenozės, aterosklerozės, paralyžiaus, miokardo infarkto ir nepastovios anginos, gydymui.

33. Junginys pagal 6 punktą kombinacijoje su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų, pasirinktų iš: trombolitinio agento, antikoagulianto arba prieštrombocitinio agento, skirtas panaudoti trombozės gydymui.

34. Junginys pagal 6 punktą, skirtas panaudoti reumatinio artrito, astmos, alergijų, suaugusiųjų respiratorinio sutrikimo sindromo, transplantuoto organo atmetimo, septinio šoko, psoriazės, kontaktinio dermatito, osteoporozės, osteoartrito, auglių metastazių, diabetinės retinopatijos, uždegiminių būsenų ir uždegiminės žarnų ligos gydymui.

35. Junginys pagal 6 punktą, jo enantiomerinės arba diastereomerinės formos, jo enantiomerinių arba diastereomerinių formų mišinys arba jo farmaciškai tinkama druska, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš:

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(butansulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(propansulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(etansulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(metiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(etiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(1-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(1-(2-metil)-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-(2-metil)-propiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(benziloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-metilbenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-metoksibenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-chlorbenziloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-brombenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-fluorbenziloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-fenoksibenziloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-(metiloksietil)-oksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-piridinilkarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-piridinilkarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-piridinilkarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-(2-piridinil)acetil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-(3-piridinil)acetil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-(4-piridinil)acetil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-piridil)metiloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-piridilmetiloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-piridilmetiloksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-butiloksifenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-tienilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-jodfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-trifluormetilfenil-sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-chlorfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-(2-metoksikarbonil)-fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2,4,6-trimetilfenil-sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-chlorfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-trifluormetil-fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-trifluormetil-fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
 N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-fluorfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-fluorfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-metoksifenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2,3,5,6-tetrametil-fenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-cianofenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-chlorfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-propilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-feniletilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-izopropilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-fenilpropilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-piridilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(fenilaminosulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(benzilaminosulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(dimetilaminosulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(2-fluor-4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;
- N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgšties;

- N^3 -[2-{3-(3-formamidino-6-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(3-formamidino-6-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(fenilaminokarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-fluorfenilamino-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(1-naftilaminokarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(benzilaminokarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-brom-2-tienilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metil-2-benzotienil-sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(izobutiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-cilkopropiletoksi-karbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-guanidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{5-(4-formamidinofenil)izoksazolin-3-il}acetil]- N^2 -(*n*-butiloksikarbonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-bromfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(2-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;
- N^3 -[2-{3-(3-formamidino-6-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(2-formamidino-5-piridinil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(2-fluor-4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-metilfenil-sulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(3-bromfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

N^3 -[2-{3-(4-formamidinofenil)izoksazolin-5-il}acetil]- N^2 -(4-bromfenilsulfonil)-2,3-diaminopropano rūgštis;

ir jų enantiomerines ir diastereomerines formas pasirenka iš:

(*R,S*), (*R,S*);

(*R*), (*R,S*);

(*S*), (*R,S*);

(*R*), (*R*);

(*S*), (*R*);

(*R*), (*S*);

(*S*), (*S*).

36. Junginys pagal 35 punktą, jo enantiomerinės arba diastereomerinės formos, jo enantiomerinių arba diastereomerinių formų mišiniai arba jo farmaciškai tinkama druska, besiskiriantis tuo, kad enantiomerinė ir diastereomerinė forma yra (*R*), (*S*).

37. Junginio pagal 35 punktą provaistinis esteris, jo enantiomerinės arba diastereomerinės formos, jo enantiomerinių arba diastereomerinių formų mišiniai arba jo farmaciškai tinkama druska, besiskiriantis tuo, kad šį esterį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

metilo;

etilo;

izopropilo;

metilkarboniloksimetilo;

etilkarboniloksimetilo;

t-butilkarboniloksimetilo;

cikloheksilkarboniloksimetilo;

1-(metilkarboniloksi)etilo;

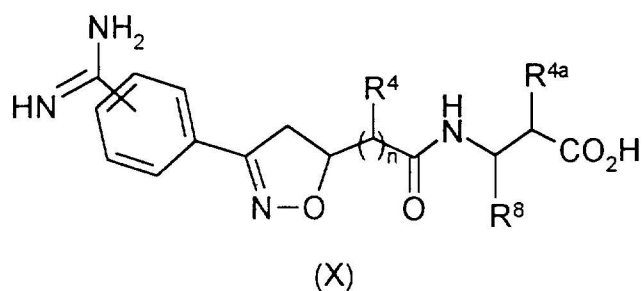
1-(etilkarboniloksi)etilo;

1-(*t*-butylkarboniloksi)etilo;
 1-(cikloheksilkarboniloksi)etilo;
i-propiloksikarboniloksimetilo;
 cikloheksilkarboniloksimetilo;
t-butiloksikarboniloksimetilo;
 1-(*i*-propiloksikarboniloksi)etilo;
 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo;
 1-(*t*-butiloksikarboniloksi)etilo;
 dimetilaminoetilo;
 dietilaminoetilo;
 (5-metil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 (5-(*t*-butil)-1,3-dioksaciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 1,3-dioksa-5-fenilciklopenten-2-on-4-il)metilo;
 1-(2-(2-metoksipropil)karboniloksi)etilo esterių.

38. Junginio pagal 36 punktą provaistinis esteris, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

metilo;
 etilo;
 izopropilo esterių.

39. Junginio, kurio formulė X:



kurioje:

- R^4 yra pasirinktas iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;
- R^{4a} yra pasirinktas iš: hidroksilo, C_1 - C_{10} -alkoksigrupės, nitrogrupės, $-N(R^5)R^{5a}$, $-N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{16})R^{17}$, C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 , arilo su 0-3 pakaitais R^6 arba C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo;

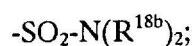
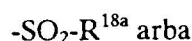
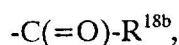
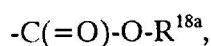
- R^{4b} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_7 -cikloalkilo, C_7 - C_{14} -bikloalkilo, hidroksilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkiltiogrupės, C_1 - C_6 -alkilsulfinilo, C_1 - C_6 -alkilsulfonilo, nitrogrupės, C_1 - C_6 -alkilkarbonilo, C_6 - C_{10} -arilo, $-N(R^{12})R^{13}$; halogeno, CF_3 , CN, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilo, karboksigrupės, piperidinilo, morfolinilo arba piridinilo;
- R^5 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C_1 - C_8 -alkilo, C_3 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, beziloksigrupės, C_6 - C_{10} -arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo, adamantilmetilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- R^{5b} yra pasirinktas iš C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilmetilo, C_6 - C_{10} -arilo, C_7 - C_{11} -arilalkilo arba C_1 - C_{10} -alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b} ;
- R^6 yra pasirinktas iš H, C_1 - C_4 -alkilo, hidroksilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės, nitrogrupės, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, $-N(R^{12})R^{13}$, $-NR^5R^{5a}$, CO_2R^5 , $S(O)_mR^5$, OR^5 , cianogrupės, halogeno;
- C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mMe$ arba $-NMe_2$;
- metilendioksigrupės, kai R^6 yra arilo pakaitas; arba
- heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo arba morfolinilo;
- R^8 yra pasirinktas iš:
- $-CONR^5NR^{5a}$, $-CO_2R^5$;
- C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
- arilo su 0-2 pakaitais R^6 ;
- heterociklinio žiedo sistemas, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo,

pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;

R^{12} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo, C_1 - C_6 -alkilkarbonilo, C_1 - C_6 -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_4 -alkil)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilsulfonilo, piridilkarbonilo arba piridilmetilkarbonilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ; ir

R^{13} yra H;

R^{16} yra pasirinktas iš:



R^{17} yra pasirinktas iš: H arba C_1 - C_4 -alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;

arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;

aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;

R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;

R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-, C_1 - C_6 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;

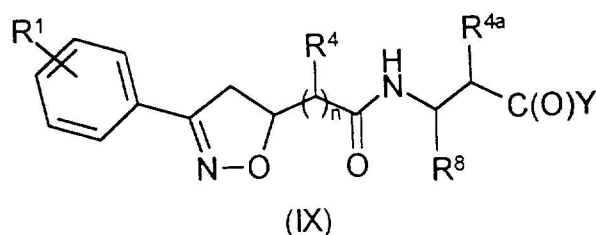
m yra 0-2;

n yra 0-4;

q yra 1-7; ir

r yra 0-3;

gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jis apima junginio, kurio formulė IX:



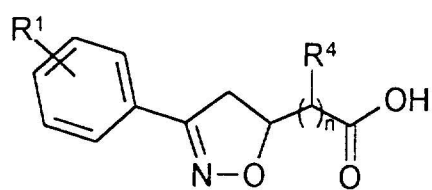
kurioje:

R^1 yra $HR^2N-C(=NR^2)-$, $NC-$, $HR^2N-C(=NHR^2)-NH-$ arba HR^2N- ;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_2 - C_7 -alkilkarbonilo; C_7 - C_{11} -arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarbonilo; C_7 - C_{11} -bicikloalkoksikarbonilo; C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai,

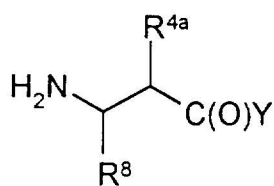
- pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_6 -alkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; C_6 - C_{10} -arilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;
- Y yra pasirinktas iš C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-, C_8 - C_{12} -ariloksikarboniloksialkiloksi-, C_8 - C_{12} -arilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C_{10} - C_{14} (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi; $(R^2)(R^3)N-(C_1-C_{10}-alkoksi)$ -grupių;
- m yra 0-2;
- n yra 0-4; ir
- visi kiti pakaitai yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, deblokavimą rūgštinėse, bazinėse, katalitinėse ir/arba fermentinėse sąlygose, susidarant aukščiau nurodytos X formulės junginiui.

40. Būdas pagal 39 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir junginio, kurio formulė VII:



(VII)

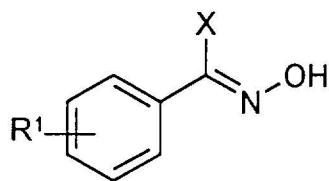
sąveika su junginiu, kurio formulė VIII:



(VIII)

peptidinės jungties susidarymo sąlygose, kuriose susidaro peptidinė jungtis ir gaunamas IX formulės junginys, kuriame visi pakaitai yra tokie, kaip nurodyta 39 punkte.

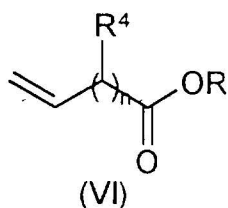
41. Būdas pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir junginio, kurio formulė V:



(V)

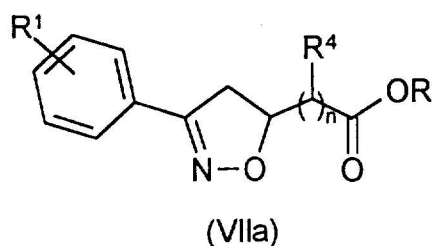
kurioje X yra chloras, bromas arba jodas,

sąveikos, dalyvaujant blokuotam aminui, su junginiu, kurio formulė VI:



(VI)

kurioje R yra alkilas arba kita bazinėse sąlygose atskylanti grupė, stadija, susidarant junginiui, kurio formulė VIIa:



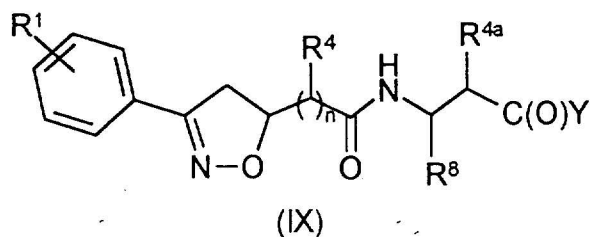
kurioje visi kiti pakaitai yra tokie, kaip nurodyta 40 punkte; ir junginio, kurio formulė VIIa, hidrolizės bazinėse sąlygose stadija, susidarant VII formulės junginiui.

42. Būdas pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir VII formulės junginio, kuriame R^4 yra H, abiejų stereoizomerų atskyrimas, panaudojant cheminį atskyrimą su tinkamu optiškai grynu chiraliniu aminu, kuriame susidaro atskiriami VII formulės junginio (+) ir (-) izomerai

43. Būdas pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir VII formulės junginio abiejų stereoizomerų atskyrimas chiralinės chromatografijos metodu, gaunant atskiriamus VII formulės junginio (+) ir (-) izomerus.

44. Būdas pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir VIIa formulės junginio abiejų stereoizomerų atskyrimas chiralinės chromatografijos metodu, gaunant atskiriamus VIIa formulės junginio (+) ir (-) izomerus.

45. Junginys, kurio formulė IX:



kurioje:

Y yra pasirinktas iš C_1 - C_{10} -alkoksi-, C_3 - C_{11} -cikloalkiloksi-, C_6 - C_{10} -ariloksi-, C_7 - C_{11} -aralkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkilkarboniloksialkiloksi-, C_3 - C_{10} -alkokskarboniloksialkiloksi-, C_2 - C_{10} -alkoksikarbonilalkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-, C_5 - C_{10} -cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilalkiloksi-,

- C₈-C₁₂-ariloksikarboniloksialkiloksi-, C₈-C₁₂-arilkarboniloksialkiloksi-,
 C₃-C₁₀-alkoksialkylkarboniloksialkiloksi-, C₃-C₁₀ (5-alkil-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on-il)metiloksi-, C₁₀-C₁₄ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-on- il)metiloksi-grupių;
 R¹ yra NC-;
 R⁴ yra pasirinktas iš: H, C₁-C₁₀-alkilo, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;
 R^{4a} yra pasirinktas iš: H, hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksigrupės, nitrogrupės, -N(R⁵)R^{5a}, -N(R¹²)R¹³, -N(R¹⁶)R¹⁷, C₁-C₁₀-alkilo su 0-3 pakaitais R⁶, arilo su 0-3 pakaitais R⁶ arba C₁-C₁₀-alkilkarbonilo;
 R^{4b} yra pasirinktas iš: H, C₁-C₆-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, C₃-C₇-cikloalkilo, C₇-C₁₄-bikloalkilo, hidroksilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkiltiogrupės, C₁-C₆-alkilsulfinilo, C₁-C₆-alkilsulfonilo, nitrogrupės, C₁-C₆-alkilkarbonilo, C₆-C₁₀-arilo, -N(R¹²)R¹³; halogeno, CF₃, CN, C₁-C₆-alkoksikarbonilo, karboksigrupės, piperidinilo, morfolinilo arba piridinilo;
 R⁵ yra pasirinktas iš H arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};
 R^{5a} yra pasirinktas iš H, hidroksilo, C₁-C₈-alkilo, C₃-C₆-alkenilo, C₃-C₁₁- cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilmetilo, C₁-C₆-alkoksigrupės, beziloksigrupės, C₆-C₁₀-arilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, C₇-C₁₁-arilalkilo, adamantilmetilo arba C₁-C₁₀-alkilo su 0-2 pakaitais R^{4b};
 R⁶ yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo, hidroksilo, C₁-C₄-alkoksigrupės, nitrogrupės, C₁-C₁₀-alkilkarbonilo, -N(R¹²)R¹³, -NR⁵R^{5a}, CO₂R⁵, S(O)_mR⁵, OR⁵, cianogrupės, halogeno;
 C₆-C₁₀-arilo, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, pasirinkti iš halogeno, C₁-C₆-alkoksigrupės, C₁-C₆-alkilo, CF₃, S(O)_mMe arba -NMe₂;
 metilendioksigrupės, kai R⁶ yra arilo pakaitas; arba
 heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo arba morfolinilo;
 R⁸ yra pasirinktas iš:
 -CONR⁵NR^{5a}; -CO₂R⁵;

C_1 - C_{10} -alkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_2 - C_{10} -alkenilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_2 - C_{10} -alkinilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-3 pakaitais R^6 ;
 arilo su 0-2 pakaitais R^6 ;
 heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-2 pakaitai R^{19} ;

R^{12} yra pasirinktas iš H, C_1 - C_6 -alkilo, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo, C_1 - C_6 - alkilkarbonilo, C_1 - C_6 -alkilsulfonilo, aril(C_1 - C_4 -alkil)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, arilo, piridilkarbonilo arba piridilmetilkarbonilo, kurių arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas, CF_3 ir NO_2 ; ir

R^{13} yra H;

R^{16} yra pasirinktas iš:

$-C(=O)-O-R^{18a}$,
 $-C(=O)-R^{18b}$,
 $-C(=O)N(R^{18b})_2$,
 $-SO_2-R^{18a}$ arba
 $-SO_2-N(R^{18b})_2$;

R^{17} yra pasirinktas iš: H arba C_1 - C_4 -alkilo;

R^{18a} yra pasirinktas iš:

C_1 - C_8 -alkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_8 -alkenilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_2 - C_8 -alkinilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 C_3 - C_8 -cikloalkilo su 0-2 pakaitais R^{19} ;
 arilo su 0-4 pakaitais R^{19} ;
 aril(C_1 - C_6 -alkilo)- su 0-4 pakaitais R^{19} ;
 heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktos iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo,

- pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirimidinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo, ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;
- C_1 - C_6 -alkilo, kurio pakaitas yra heterociklinio žiedo sistema, pasirinkta iš piridinilo, furanilo, tiazolilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, izokazolilo, izoksazolinilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, chinolinilo, izochinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, piridinilo, 3H-indolilo, karbazolilo, pirolidinilo, piperidinilo, indolinilo arba morfolinilo; ir šiuose heterocikliniuose žieduose gali būti 0-4 pakaitai R^{19} ;
- R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;
- R^{19} yra pasirinktas iš H, halogeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_8 -alkilo, C_2 - C_6 -alkenilo, C_2 - C_6 -alkinilo, C_3 - C_{11} -cikloalkilo, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_6 -alkilo)-, C_1 - C_6 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkoksikarbonilo;
- m yra 0-2;
- n yra 0-4;
- q yra 1-7; ir
- r yra 0-3.
46. Junginys, kurio formulė VII arba VIIa, kuriame:
- R yra H, alkilas, arba kita bazinėse sąlygose atskylanti grupė;
- R^1 yra $HR^2N-C(=NR^2)-$, $NC-$, $HR^2N-C(=NHR^2)-NH-$ arba HR^2N- ;
- R^2 yra H, C_2 - C_7 -alkilkarbonilas; C_7 - C_{11} -arilkarbonilas, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarbonilas; C_7 - C_{11} -bicikloalkoksikarbonilas; C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilas, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilas, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -

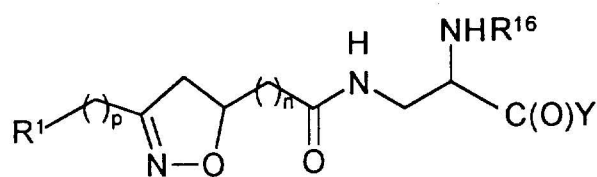
halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_6 -alkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilas; C_6 - C_{10} -arilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilas, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilas; heteroarilas, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril (C_1 - C_5)-alkilas, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $S(O)_mCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

R^4 yra pasirinktas iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilo, arilo, arilalkilo, cikloalkilo arba cikloalkilalkilo;

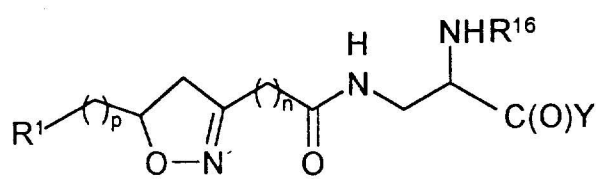
m yra 0-2;

n yra 0-4.

47. Junginys, formulė yra Ie arba If:



(Ie)



(If)

jo enantiomerinės arba diastereomerinės formos arba jo enantiomerinių arba diastereomerinių formų mišiniai, arba jo farmaciškai tinkama druska, kuriuose:

R^1 yra $R^2(R^3)N(R^2N=)C-$, $R^2(R^3)N(R^2N=)CN(R^2)$ arba $R^2(R^3)N-$;

R^2 ir R^3 yra nepriklausomai pasirinkti iš: H, C_1 - C_{10} -alkilo; C_3 - C_6 -alkenilo; C_3 - C_{11} -cikloalkilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilo; C_6 - C_{10} -arilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -

alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_7 - C_{11} -arilalkilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_2 - C_7 -alkilkarbonilo; C_7 - C_{11} -arilkarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilo; C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilo; C_7 - C_{11} -bicikloalkoksi-karbonilo; C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilo, kuriame gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_1 - C_6 -alkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; C_6 - C_{10} -arilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo, kurio arilo grupėje gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; C_4 - C_{11} -cikloalkilkarboniloksi(C_1 - C_4 -alkoksi)karbonilo; heteroarilo, kuriame gali būti 0-2 pakaitai, pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo; arba heteroaril(C_1 - C_5)-alkilo, kurio heteroarilo grupėje gali būti 0-2 pakaitai pasirinkti iš hidroksilo, halogeno, C_1 - C_6 -alkoksigrupės, C_1 - C_6 -alkilo, CF_3 , $\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, metilendioksidiilo, etilendioksidiilo;

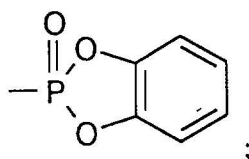
su sąlyga, kad tik vienas iš R^2 ir R^3 gali būti hidroksilas;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai H, C_1 - C_{10} -alkilas, C_1 - C_{10} -alkoksikarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilkarbonilas, C_1 - C_{10} -alkilsulfonilas, aril(C_1 - C_{10} -alkil)sulfonilas, arilsulfonilas, aril(C_2 - C_{10} -alkenil)sulfonilas, heteroarilsulfonilas, arilas, C_2 - C_6 -alkenilas, C_3 - C_{11} -cikloalkilas, C_4 - C_{11} -cikloalkilalkilas, C_7 - C_{11} -arilalkilas, C_7 - C_{11} -arilkarbonilas, C_4 - C_{11} -cikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -bicikloalkoksikarbonilas, C_7 - C_{11} -ariloksikarbonilas, heteroarilkarbonilas, heteroarilalkilkarbonilas arba aril(C_1 - C_{10} -alkoksi)karbonilas, kurių arilo grupėje

gali būti 0-3 pakaitai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: C₁-C₄-alkilas, C₁-C₄-alkoksigrupė, halogenas, CF₃ ir NO₂;

R¹⁶ yra pasirinktas iš:

- C(=O)-O-R^{18a},
- C(=O)-R^{18b},
- C(=O)N(R^{18b})₂,
- C(=O)NHSO₂R^{18a},
- C(=O)NHC(=O)R^{18b},
- C(=O)NHC(=O)OR^{18a},
- C(=O)NHSO₂NHR^{18b},
- C(=S)-NH-R^{18b},
- NH-C(=O)-O-R^{18a},
- NH-C(=O)-R^{18b},
- NH-C(=O)-NH-R^{18b},
- SO₂-O-R^{18a},
- SO₂-R^{18a},
- SO₂-N(R^{18b})₂,
- SO₂-NHC(=O)OR^{18b},
- P(=S)(OR^{18a})₂,
- P(=O)(OR^{18a})₂,
- P(=S)(R^{18a})₂,
- P(=O)(R^{18a})₂, arba



R^{18a} yra pasirinktas iš:

- C₁-C₈-alkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
- C₂-C₈-alkenilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
- C₂-C₈-alkinilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
- C₃-C₈-cikloalkilo su 0-2 pakaitais R¹⁹;
- arilo su 0-4 pakaitais R¹⁹;

- aril(C₁-C₆-alkilo)- su 0-4 pakaitais R¹⁹;
 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-3 heteroatomus,
 nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame žiede yra 0-4
 pakaitai R¹⁹;
 C₁-C₆-alkilo, kurio pakaitas yra 5-10-nario heterociklinio žiedo sistema, turinti 1-3
 heteroatomus, nepriklausomai pasirinktus iš O, S ir N; šiame heterocikliniame
 žiede yra 0-4 pakaitai R¹⁹;
- R^{18b} yra pasirinktas iš R^{18a} arba H;
- R¹⁹ yra pasirinktas iš H, halogeno, CF₃, CN, NO₂, NR¹²R¹³, C₁-C₈-alkilo, C₂-C₆-
 alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, C₃-C₁₁-cikloalkilo, C₄-C₁₁-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₆-
 alkilo)-; C₁-C₆-alkoksigrupės arba C₁-C₄-alkoksikarbonilo;
- Y yra pasirinktas iš hidroksilo, C₁-C₁₀-alkoksi-, C₃-C₁₁-cikloalkiloksi-, C₆-C₁₀-
 ariloksi-, C₇-C₁₁-aralkiloksi-, C₃-C₁₀-alkilkarboniloksialkiloksi-, C₃-C₁₀-
 alkoksikarboniloksialkiloksi-, C₂-C₁₀-alkoksikarbonilalkiloksi-, C₅-C₁₀-
 cikloalkilkarboniloksialkiloksi-, C₅-C₁₀-cikloalkoksikarboniloksialkiloksi-,
 C₅-C₁₀-cikloalkoksikarbonilalkiloksi-, C₇-C₁₁-ariloksikarbonilalkiloksi-,
 C₈-C₁₂-ariloksikarboniloksialkiloksi-, C₈-C₁₂-arilkarboniloksialkiloksi-,
 C₅-C₁₀-alkoksialkilkarboniloksialkiloksi-,
 C₅-C₁₀ (5-alkil-1,3-dioksaciklopenten-2-on-il)metiloksi-,
 C₁₀-C₁₄ (5-aril-1,3-dioksa-ciklopenten-2-onil)metiloksi-,
 (R²)(R³)N-(C₁-C₁₀-alkoksi)-grupių;
- m yra 0-2;
- n yra 0-2; ir
- p yra 1-5.

48. Junginys pagal 47 punktą, skirtas panaudoti reumatinio artrito, astmos, alergijų, suaugusiųjų respiratorinio nepakankamumo sindromo, transplantuotų organų atmetimo, septinio šoko, psoriazės, kontaktinio dermatito, osteoporozės, osteoartrito, auglių metastazių, diabetinės retinopatijos, uždegiminių būsenų ir uždegiminės vidurių ligos gydymui.

49. Farmacinė kompozicija, skirta vartoti per nosį, besiskirianti tuo, kad į ją įeina junginio pagal 1-28 arba 45-47 punktą terapiškai efektyvus kiekis, farmaciškai tinkama pagalbinė medžiaga ir vanduo.

50. Junginys pagal 1-28 arba 45-47 punktą, skirtas vartoti per nosį.

51. Junginys pagal 35 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo farmaciškai tinkamą druską pasirenka iš: hidrochlorido, benzensulfonato, metansulfonato arba para-toluensulfonato.

52. Junginio pagal 37 punktą provaistinis esteris, besiskiriantis tuo, kad jo farmaciškai tinkamą druską pasirenka iš: acetato, metansulfonato, hidrochlorido, benzensulfonato arba para-toluensulfonato.