

(19)



(10)

LT 4587 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4587**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 295/20**

(21) Paraiškos numeris: **99-019**

C07D 211/26

C07D 233/14

A61K 31/495

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 03 01**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 07 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1999 12 27**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/13422**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 07 30**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 03 01**

(31, 32, 33) Prioritetas: **023139, 1996 07 30, US**
895772, 1997 07 17, US

(72) Išradėjas:

Jeffrey Mark Denner, US
Elaine Yee-Lin Kuo, US
Ken Duane Rice, US
Vivian Rueywen Wang, US
Wendy Beth Young, US

(73) Patent savininkas:

ARRIS PHARMACEUTICAL CORPORATION,
180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080, US

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Nauji junginiai ir kompozicijos, skirti gydyti ligas, susijusias su
triptazės aktyvumu

(57) Referatas:

LT 4587 B

Šiame išradime pateikiami nauji junginiai, kurie yra triptazės inhibitoriai; taip pat pateikiamos šių junginių farmaciškai priimtinos druskos ir jų N-oksidai, šių junginių panaudojimas kaip terapinių agentų, bei šių junginių gavimo būdai.

5

Išradimo sritis

Šis išradimas liečia naujus junginius ir kompozicijas, skirtus gydyti ligas, susijusias su triptazės aktyvumu, skiriant naujus triptazės inhibitorius.

10

Išradimo srities aprašymas

Manoma, kad triptazė kaip vyraujanti proteazė, išskiriama iš žmogaus kamieninių ląstelių, yra neuropeptidų procesingo ir audinio uždegimo priežastimi. Po anafilaksijos (padidėjusios jautrumo būsenos) triptazės koncentracijos kraujotakoje padidėja keletai valandų (Schwartz *et al.* (1987), *N. Engl. J. Med.*, 316:1622-1626), po specifinio antigeninio stimuliavimo atopiniams subjektams padidėja nosyje ir plaučiuose drėkinimo skysčio tekėjimas (Castells *et al.* (1988), *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 141:563-568), ir po endobronchialinio alerginio stimuliavimo padidėja atopinių astmatikų plaučiuose drėkinimo skysčio tekėjimas. Rūkoriai dažnai turi įspūdingą bronchoalveolinio drėkinimo skysčio triptazės lygio padidėjimą, ko suradimas sutvirtina hipotezę, kad proteinazės atpalaidavimas iš aktyvuotų kamieninių ląstelių galėtų suteikti pagalbą rūkorių emfizemos sukeltai plaučių destrukcijai (Celenteron *et al.* (1988), *Chest*, 94;119-123). Priedo parodyta, kad triptazė yra potencialus fibroblastų mitogenas, siūlant, kad ji yra plaučių fibrozės ir intersticinės plaučių ligos priežastimi (Ross *et al.* (1991), *J. Clin. Invest.* 88:493-499).

Astma yra pripažįstama kaip uždegiminis sutrikimas (Hood *et al.* (1984), kn. Benjamin-Cummings, leid. *Immunology*, 2 leid.) ir dažniausiai yra charakterizuojamas kaip progresuojantis trachėjos ir bronchų padidinto jautrumo vystymasis dėl abiejų - tiek imunospecifinių alergenų, tiek ir dėl bendrų cheminių bei fizikinių, dirgiklių. Ligą sukelia daugybė biocheminių mediatorių tiek aštrioje,

5 tiek ir chroniškoje stadijoje. Tikėtina, kad astmatinių bronchiolių audinių padidintas jautrumas yra chroniško uždegimo reakcijos rezultatas, kuris erzina ir pažeidžia kvėpavimo takų sienelių epitelio išklostymą ir palaiko pataloginį apatinių audinių suketėjimą. Pacientų tik su švelnia astma bronchų biopsijos turi kvėpavimo takų sienelių uždegiminių požymių.

10 Alerginiai atsakai į įkvėptus alergenų gali inicijuoti uždegimų seką. Pavyzdžiui, alergenai gali aktyvuoti kamienines ląsteles ir bazofilus, kurie yra epitelyje ir apatinėse lygiųjų audinių ląstelėse, surišdamas IgE, esančius ant ląstelės paviršiaus. Aktyvuotos kamieninės ląstelės atpalaiduoja eilę uždegiminio atsako iš anksto suformuotų arba pirminių cheminių mediatorių (pvz., histaminą) ir generuoja eilę kitų antrinio uždegimo mediatorių (pvz., superoksida, lipido darinių mediatorių ir kt.) *in situ*. Priedo, eilė didelių molekulių (pvz., proteoglikanai, triptazė, chimazė ir kt.) kamieninių ląstelių atpalaiduojamos degranuliacijos metu.

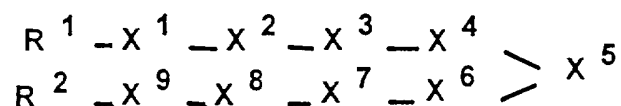
15 Šių iš anksto sudarytų mediatorių atpalaidavimas iš kamieninių ląstelių yra priežastimi ankstyvo bronchiolių susitraukimo astmos reakcijoje į ore esančius alergenų. Astmos reakcijos anstyvosios fazės pikas yra apie penkiolika minučių po alergeno demaskavimo ir yra iš esmės atstatoma po vienos arba dviejų valandų sekimo. Nuo dvidešimt penkių iki trisdešimt procentų pacientų patiria tolesnį respiratorinės funkcijos blogėjimą, kuri yra maksimali nuo šešių iki dvylikos valandų po demaskavimo. Šią vėlyvąją reakcijos fazę parodo žymus skaičius uždegiminių ląstelių padaugėjimas (pvz., eozinofilų, neutrofilų, limfocitų ir kt.), infiltruojamų bronchiolių audinio. Infiltruojamos ląstelės yra pritvirtintos prie vietų, atpalaiduotų kamieninių ląstelių, gautų iš chemotaktinių agentų ir po to aktyvuojamų vėlyvosios reakcijos fazės metu. Tikėtina, kad vėlyvasis astmos
25 atsakas yra uždegimo antrinė reakcija, dalinai tarpininkauta išskiriamų granulocitų aktyvumo.

30 Triptazė yra įtraukta į vazodilatatorių ir bronchus atpalaiduojančių neuropeptidų degradaciją (Caughey et al. (1988), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244:133-137; Franconi et al. (1988), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 248:947-951; ir Tam et al. (1990), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 3:27-32) ir bronchų jautrumo histaminui moduliaciją (Sekizawa et al. (1989), *J. Clin. Invest.* 83:175-179). Šie atradimai

parodo, kad triptazė gali padidinti bronchų susitraukimą sergant astma, sugriaudama bronchus plečiančius peptidus. Triptazė skaldo fibrinogeno α -grandines ir didelės molekulinės masės kininogeną, kas parodo, kad triptazė su heparinu vaidina tą patį vaidmenį kaip vietiniai antikoagulantai. Triptazė per MMP-3 aktyvuoja prostromeliziną (pro-MMP-3) ir prokolagenazę, kuri siūlo, kad triptazė yra audinių uždegimo priežastimi ir permodeliuoja ir sujungia destrukciją reumatiniame artrite. Toliau, triptazės inhibitoriaus įvedimas apsaugo nuo vėluojančios ir oro trasos padidinto atsako fazės alerginio sutrikimo metu (Clark *et al.* (1995), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:2076-2083) ir slopina tiesioginį odos atsaką į intrakutaninę alergeno injekciją alerginio sutrikimo metu (Molinari *et al.* (1995), *Amer. Physiol. Soc.* 79(6):1966-1970). Abu aukščiau aprašyti atradimai aiškiai nurodo, kad triptazės inhibitorių panaudojimas kaip terapinių agentų astmos ir kitų sutrikimų gydyme surišti su kvėpavimo takų uždegimu.

15 IŠRADIMO ESME

Šis išradimas apima I formulės junginius:



(I),

20 kurioje:

X^5 yra (C_{3-14}) cikloalkilenas, hetero (C_{3-14}) cikloalkilenas, (C_{6-14}) arilenas arba hetero (C_{5-14}) arilenas;

X^4 ir X^6 nepriklausomai yra (C_{0-2}) alkilenas;

25 X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra vandenilis, (C_{1-3}) alkilas arba (C_{3-8}) cikloalkilas, su sąlyga, kad abu X^1 ir X^9 nėra kovalentinė jungtis;

X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose R^3 yra kaip nurodyta aukščiau;

X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8}) alkilenas, hetero (C_{1-8}) alkilenas, $-X^{10}-X^{11}-$ arba $X^{11}-X^{10}-$, kur X^{10} yra (C_{0-4}) alkilenas arba hetero (C_{3-4}) alkilenas ir X^{11} yra (C_{3-8}) cikloalkilenas arba hetero (C_{3-8}) cikloalkilenas;

R^1 yra $R^4-X^{12}-$ arba $R^5-X^{13}-$, kuriuose

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X^{12} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kur X^{15} yra (C_{3-6}) cikloalkilenas, hetero (C_{5-6}) arilenas, hetero (C_{3-6}) cikloalkilenas arba fenilenas, X^{14} yra (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R^5 yra grupė, parinkta iš azetidin-3-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-imidazolin-2-ilo, 2-imidazilin-3-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-1-ilo, 1-metilpiperid-3-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, piperid-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirolidin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, ir 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio, kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir $-NR^6R^7$, kur R^6 ir R^7 nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{3-14}) cikloalkilo arba (C_{6-14}) arilo ir

X^{13} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas, okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{17}-X^{18}-X^{19}-$, kur X^{18} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{17} yra (C_{n17}) alkilenas ir X^{19} yra (C_{n19}) alkilenas, kur $n17$ ir $n19$ suma yra 0, 1 arba 2; ir R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba $R^9-X^{21}-$, kur:

R^8 yra amino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

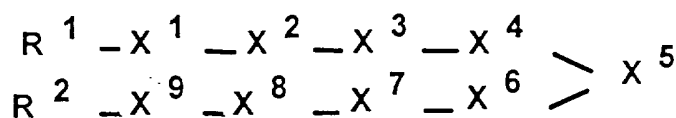
X^{20} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kur X^{23} yra kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{22} yra (C_{n22}) alkilenas ir X^{24} yra (C_{n24}) alkilenas), kur $n22$ ir $n24$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4, su sąlyga, kad kai R^8 yra aminogrupė, tai X^{20} nėra (C_{4-6}) alkilenas arba
 5 oksa (C_{4-6}) alkilenas ir $n22$ nėra 1, 2, 3 arba 4,

R^9 yra kaip nurodyta aukščiau dėl R^5 ir

X^{21} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas, okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, kur X^{26} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas, kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0, 1
 10 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heteroalkilenas, heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau, yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir
 15 $-NR^6R^7$, kur R^6 ir R^7 yra nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidaro viduje tarp R^1 , X^2 , X^4 , X^6 , X^8 ir R^2 ir kitų heteroatomų, esančių tarp X^3 , X^5 , X^7 ir X^9 ; ir

farmaciškai priimtinas druskas, N-oksidas, provaistų darinius ir jų
 20 apsaugotus darinius.

Antras šios paraiškos aspektas susijęs su I formulės junginiais



(I),

kurioje:

25 $X^4-X^5-X^6$ kartu yra (C_{2-12}) alkilenas arba hetero (C_{3-12}) alkilenas;
 X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$,
 $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$,

$-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra vandenilis, (C_{1-3}) alkilas arba (C_{3-8}) cikloalkilas, su sąlyga, kad abu X^1 ir X^9 nėra kovalentinė jungtis;

X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$,
 5 $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $N(R^3)C(O)O-$,
 $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose R^3 yra tos kaip nurodytas aukščiau;

X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8}) alkilenas, hetero (C_{1-8}) alkilenas, $-X^{10}-X^{11}-$
 arba $X^{11}-X^{10}-$, kur X^{10} yra (C_{0-4}) alkilenas arba hetero (C_{3-4}) alkilenas ir X^{11} yra
 (C_{3-8}) cikloalkilenas arba hetero (C_{3-8}) cikloalkilenas;

10 R^1 yra $R^4-X^{12}-$ arba $R^5-X^{13}-$, kuriuose

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X^{12} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas,
 okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kur X^{15} yra (C_{3-6}) cikloalkilenas,
 hetero (C_{5-6}) arilenas, hetero (C_{3-6}) cikloalkilenas arba fenilenas, X^{14} yra
 15 (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0,1,2,3 arba
 4,

R^5 yra grupė, parinkta iš azetidino-3-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-
 5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-imidazolin-2-ilo, 2-imidazolin-3-
 ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-1-ilo, 1-metilpiperid-
 20 3-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, piperid-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo,
 pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirolidin-3-ilo, 1,4,5,6-
 tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, ir 1,4,5,6-
 tetrahidropirimidin-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio,
 kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš
 25 halogeno, hidroksilo, merkpto, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo,
 (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi,
 (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir -
 NR^6R^7 , kur R^6 ir R^7 nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C_{1-8}) alkilo,
 (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{3-14}) cikloalkilo arba (C_{6-14}) arilo ir

30 X^{13} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas,
 okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{17}-X^{18}-X^{19}-$, kur X^{18} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl

X^{15} , X^{17} yra (C_{n17}) alkilenas ir X^{19} yra (C_{n19}) alkilenas, kur $n17$ ir $n19$ suma yra 0,1 arba 2; ir R^2 yra R^8-X^{20} - arba R^9-X^{21} , kur:

R^8 yra kaip nurodyta aukščiau dėl R^4 ,

X^{20} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kur X^{23} yra kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{22} yra (C_{n22}) alkilenas ir X^{24} yra (C_{n24}) alkilenas, kur $n22$ ir $n24$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R^9 yra kaip nurodyta aukščiau dėl R^5 ir

X^{21} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas, okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, kur X^{26} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas), kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0, 1 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heteroalkilenas, heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau, yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir $-NR^6R^7$, kur R^6 ir R^7 yra nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidro viduje tarp R^1 , X^2 , X^4 , X^6 , X^8 ir R^2 ir kitų heteroatomų, esančių tarp X^3 , X^5 , X^7 ir X^9 ; ir

farmaciškai priimtiniomis druskomis, N-oksida, provaistų dariniais ir jų apsaugotais dariniais.

Trečias šio išradimo aspektas yra farmacinės kompozicijos, kurios turi I formulės junginio, arba farmaciškai tinkamos jo druskos, N-oksido arba jų provaisto darinio mišinyje su vienu arba daugiau tinkamų užpildų.

Ketvirtas šio išradimo aspektas yra šio išradimo junginių panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų gydyti gyvūnų ligas, kai triptazės aktyvumas prisideda prie ligos patologijos ir/arba simptomatologijos.

Penktas išradimo aspektas yra I formulės junginių, farmaciškai priimtinių druskų, N-oksidų, provaistų ir jų apsaugotų darinių gavimo būdas, kuris toliau seka skyriuje "Detalus išradimo aprašymas".

DETALUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Terminologija

Jeigu kitaip nenurodyta, tai šiame išradime ir apibrėžtyje naudojami terminai turi žemiau nurodytas reikšmes;

“Alkanoilas” reiškia radikalą $-C(O)R$, kuriame R yra toks kaip nurodyta žemiau, turintis bendrą nurodytų anglies atomų skaičių (pvz., (C_{1-8}) alkanoilas apima formilo, acetilo, propionilo, butirilo, izobutirilo, krotonoilo, izokrotonoilo, ir kt. radikalus).

“Alkilas”, esantis alkile, arilalkile, ariloksi, ariltio, reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba neprisotintą angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{1-8}) alkilas apima metilą, etilą, propilą, izopropilą, butilą, antr-butilą, izobutilą, *tret*-butilą, vinilą, alilą, 1-propenilą, izopropenilą, 1-butenilą, 2-butenilą, 3-butenilą, 2-metilalilą, etinilą, 1-propinilą, 2-propinilą, ir kt.).

“Alkilenas” reiškia linijinį, sotų arba neprisotintą divalentį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{0-6}) alkilenas apima metileną $(-CH_2-)$, etileną $(-(CH_2)_2-)$, vinileną $(-CH=CH-)$, etinileną $(-C\equiv C-)$, 2-propileną $(-CH=CH-CH_2-)$, 1-propileną $(-CH_2-CH=CH-)$, tetrametileną $(-(CH_2)_4-)$, pentametileną $(-(CH_2)_5-)$ ir heksametileną $(-(CH_2)_6-)$ ir kt. Terminas (C_0) alkilenas reiškia kovalentinę jungtį.

“Alkiloksi” reiškia $-OR$ radikalą, kuriame R yra alkilas, kaip nurodyta aukščiau, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{1-8}) alkiloksi-radikalas apima metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi ir kt. radikalus).

“Alkiltio” reiškia $-SR$ radikalą, kuriame R yra aukščiau nurodytas alkilas, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{1-8}) alkiltio-radikalas apima metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, izobutiltio ir kt. radikalus).

“Gyvūnas” apima žmones, žinduolius (pvz., šunis, kates, triušius, galvijus, arklius, avis, ožkas, kiaules, elnius) ir nežinduolius (pvz. paukščius, ir kt.).

“Arilas” kaip arile, arilalkile, ariloksi arba ariltio reiškia aromatinį monociklinį arba policiklinį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriame anglies atomas su laisvu valentingumu yra aromatinio žiedo narys, ir bet

kurį jų karbociklinį ketono arba tioketono darinį (pvz., (C_{6-14}) arilas apima fenilą, naftilą, antracenilą, fenantrenilą, 1,2,3,4-tetrahidronaftil-5-ilą, 1-okso-1,2-dihidronaft-6-ilą, 1-tio-1,2-dihidronaft-7-ilą, ir kt.).

“Arilenas” reiškia aromatinį monociklinį arba policiklinį angliavandenilio
5 divalentį radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriuose anglies atomai su laisvais valentingumais yra aromatinio žiedo nariai, ir bet kurį jų karbociklinį ketono arba tioketono darinį (pvz., (C_{6-14}) arilenas apima 1,4-fenileną, 1,3-fenileną, 1,4-naftileną, 2,6-naftileną, 1,4-antracenileną, 2,6-antracenileną, 1,6-fenantrenileną, 1,2,3,4-tetrahidro-5,8-naftileną, 1-okso-1,2-dihidro-5,7-naftileną, 1-
10 tio-1,2-dihidro-5,8-naftileną, ir kt.).

“Arilokso” reiškia -OR radikalą, kuriame R yra arilas, kaip nurodyta aukščiau, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{6-14}) ariloksi-radikalas apima fenoksi, naftiloksi, antraceniloksi ir kt. radikalus).

“Ariltio” reiškia -SR radikalą, kuriame R yra arilas, kaip nurodyta aukščiau,
15 turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{6-14}) ariltio-radikalas apima feniltio, naftiltio, antraceniltio ir kt. radikalus).

“Cikloalkilas”, kaip cikloalkile arba cikloalkiloksi, reiškia sotų arba neprisotintą monociklinį arba policiklinį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriuose anglies atomas su laisvu valentingumu yra
20 nearomatinio žiedo narys, ir bet kokį jų karbociklinio ketono arba tioketono darinį (pvz., (C_{3-14}) cikloalkilas apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, cikloheksenilą, 2,5-cikloheksadienilą, biciklo[2.2.2]oktilą, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilą, oksocikloheksilą, dioksocikloheksilą, tiocikloheksilą ir kt.).

“Cikloalkilenas” reiškia sotų arba neprisotintą, monociklinį arba policiklinį
25 dvivaletį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriame anglies atomas su laisvu valentingumu yra nearomatinio žiedo narys, ir bet kokį jų karbociklinio ketono arba tioketono darinį (pvz., (C_{3-6}) cikloalkilenas apima 1,2-ciklopropileną, 1,2-ciklobutileną, 1,3-ciklobutileną, 1,2-ciklopentileną, 1,3-ciklopentileną, 1,4-ciklopentileną, 1,4-cikloheksileną, cikloheksen-1,2-ileną, 2,5-cikloheksadien-1,4-ileną, 1,4-biciklo[2.2.]oktileną, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-naftileną,
30 cikloheksadien-1,4-ileną, 1,4-biciklo[2.2.]oktileną, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-naftileną,

5-okso-1,3-cikloheksileną, 2,5-diokso-1,4-cikloheksileną, 5-tio-1,4-cikloheksileną ir kt.).

5 „Cikloalkiloksi“ reiškia -OR radikalą, kuriame R yra cikloalkilas, kaip nurodyta aukščiau, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C₃₋₁₄)cikloalkiloksi-radikalas apima ciklopropiloksi, ciklobutiloksi, ciklopentiloksi, cikloheksiloksi ir kt radikalus).

„Cikloalkiltio“ reiškia -SR radikalą, kuriame R yra cikloalkilas, kaip nurodyta aukščiau, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C₃₋₁₄)cikloalkiltio-radikalas apima ciklopropiltio, ciklobutiltio, ciklopentiltio, cikloheksiltio ir kt. radikalus).

10 „Deblokavimas“ reiškia bet kokios esančios blokuojančiosios grupės pašalinimą, įvykdžius atrankinę reakciją.

„Liga“ specifiskai apima bet kokią gyvūno arba jo dalies nesveiką būseną arba bet kokią nesveiką būseną, kurią gali sukelti taikymas tokio medicininio arba veterinarinio gydymo šiems gyvūnams, t. y., šios terapijos „pašalinį efektą“.

15 „Halogenas“ reiškia fluorą, chlorą, bromą arba jodą.

„Heteroalkilenas“ reiškia alkileną, kaip nurodyta aukščiau, kuriame nurodytuose nuo 1 iki 5 anglies atomo yra pakeista heteroatomu, parinktu iš N, O arba S (pvz., azaalkilenas, oksaalkilenas, ir tiaalkilenas, atitinkamai), su sąlyga, kad čia esantys deguonies, azoto arba sieros atomai nesudaro jungties su kitais heteroatomais. Pavyzdžiui, hetero(C₃₋₁₂) alkilenas reiškia, kad apima aza(C₃)alkileną, kuris apima 3-azatrimetileną (-NH·CH₂·CH₂-), 2-azatrimetileną (-CH₂·NH·CH₂-), ir kt.; ω-aza(C₂₋₅)alkilenas, kuris apima 2-azaetileną (-NH·CH₂-), 3-azatrimetileną, 4-azatetrametileną (-NH·CH₂·CH₂·CH₂-) ir 5-azapentametileną (NH·CH₂·CH₂·CH₂·CH₂-); oksa(C₃)alkilenas, kuris apima 3-oksatrimetileną (-O·CH₂·CH₂-), 2-oksatrimetileną (-CH₂·O·CH₂-) ir kt.; oksa(C₅)alkilenas, toks kaip 3-oksapentametilenas (-CH₂·CH₂OCH₂CH₂-) ir kt.; tia(C₃)alkilenas, kuris apima 3-tiatrimetileną (-S·CH₂·CH₂-), 2-tiatrimetileną (-CH₂·S·CH₂-) ir kt.; ω-tia(C₂₋₄)alkilenas, kuris apima 2-tiaetileną (-S·CH₂-), 3-tiatrimetileną ir 4-tiatetrametileną (-S·CH₂·CH₂·CH₂-); diaza(C₆)alkilenas, kuris apima 2,5-diazaheksametileną

(-CH₂·NH·CH₂·CH₂NH·CH₂-); azaoksa(C₆)alkilenas, kuris apima 2-oksa-5-azaheksametileną (-CH₂·O·CH₂·CH₂·NH·CH₂-); ir panašūs.

“Heteroarilenas” reiškia arileną, kaip apibrėžta aukščiau, kuriame nurodytuose nuo 1 iki 5 anglies atomų yra pakeisti heteroatomu, parinktu iš N, O arba S (pvz., hetero(C₅₋₆)arilenas apima furileną, tienileną, pirolileną, imidazolileną, piridileną, ir kt).

“Heterocikloalkilenas” reiškia cikloalkileną, kaip apibrėžta aukščiau, kuriame nuo 1 iki 5 nurodyto anglies atomo pakeisti heteroatomu, parinktu iš N, O arba S (pvz., hetero(C₃₋₁₄)cikloalkilenas apima 2,4-pirolidinileną, 2,4-pirolinileną, 2,4-imidazolinileną, 3,5-pirazolinileną, 1,4-piperidileną, 1,4-piperazinileną, 2,5-chinuklidinileną, 2,5-morfolinileną, 1,3-izoindolinileną ir kt).

“Heterooksoalkilenas” reiškia alkileną, kaip apibrėžta aukščiau, kuriame nurodytas vienas iš anglies atomų yra pakeistas heteroatomu, parinktu iš N, O arba S, o anglies atomas, prijungtas prie heteroatomo - karbonilo grupe (C = O), pvz., azaoksoalkilenas, oksaoksoalkilenas ir tiaoksoalkilenas, atitinkamai, su sąlyga, kad čia esantys deguonies, azoto ir sieros atomai nesudro jungties su kitais heteroatomais. Pavyzdžiui, hetero(C₄₋₆)alkilenas reiškia, kad apima azaokso(C₃)alkileną, kuris apima 2-aza-3-oksotrimetileną (-C(O)·NH·CH₂-), 3-aza-2-oksotrimetileną (-NH·C(O)·CH₂-), ir kt.; oksaokso(C₃)alkilenas, kuris apima 2-oksa-3-oksotrimetileną (-C(O)·O·CH₂-), 3-oksa-2-oksotrimetileną (-O·C(O)·CH₂-) ir kt.; tiaokso(C₃)alkilenas, kuris apima 2-tia-3-oksotrimetileną (-C(O)·S·CH₂-), 3-tia-2-oksotrimetileną (-S·C(O)·CH₂-) ir kt.

“Pasišalinanti grupė” turi reikšmę, įprastai susietą su sintetine organine chemija, t. y., atomas arba grupė, kuri pakeičiama alkilinio sąlygomis ir apimanti halogeną, hidroksilą, alkilsulfoniloksi (pvz., meziloksi, etansulfoniloksi ir kt. grupes), arilsulfoniloksi (pvz., benzensulfoniloksi ir toziloksi, tieniloksi), dihalogenfosfinoiloksi, tetrahalogenfosfaoksi grupes, ir panašias.

“Parinkta(as) arba “pasirinktinai” reiškia, kad vėliau aprašytas įvykis arba sąlygos gali arba negali įvykti, ir kad aprašymas apima atvejus, kai įvykis arba sąlygos įvyksta, ir atvejus, kai neįvyksta. Pavyzdžiui, frazė “pasirinktinai pakeista

vienu arba daugiau radikalų" reiškia, kad nurodyta grupė gali arba negali būti pakeista dėl išradimo apimtyje susidariusių pokyčių.

"Farmaciškai priimtinas N-oksidas" reiškia junginį, kuriame azotas yra oksiduotoje būsenoje (pvz., $O \leftarrow N$), kuri farmaciškai yra priimtina, kaip apibrėžta
5 aukščiau, ir kuri turi norimą farmakologinį aktyvumą. I formulės junginių N-oksidai gali būti gaunami būdais, kuriuos žino toje srityje patyrę specialistai.

"Oksoalkilenas" reiškia alkileną, kaip nurodyta aukščiau, kuriame vienas iš nurodyto skaičiaus anglies atomų yra pakeistas karbonilo grupe ($C = O$), pvz., okso(C_3)alkilenas apima 3-oksotrimileną ($-C(O)CH_2CH_2-$) ir kt.

10 Ligos "patologija" reiškia esminę būseną, atsiradusią ir besivystančią dėl ligos, o taip pat struktūrinius ir funkcinius pasikeitimus, kilusius iš ligos.

"Farmaciškai priimtinas" reiškia tą, kuris yra naudingas farmacinių kompozicijų gamyboje, kad jis yra iš esmės saugus, netoksiškas, nei biologiškai nei kitaip nėra nepageidautinas ir gali būti vartojamas tiek veterinarinėms, tiek ir
15 žmonių reikmėms.

"Farmaciškai priimtinos druskos" reiškia druskas, kurios yra farmaciškai priimtinos, kaip apibrėžta aukščiau, ir kurios turi norimas farmakologines savybes. Tokios druskos apima rūgščių prijungimo druskas, susidarancias su nerganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip vandenilio bromidas, vandenilio chloridas,
20 azoto rūgštis, fosforo rūgštis, sieros rūgštis ir panašios; arba su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto rūgštis, benzensulfurūgštis, benzoinė rūgštis, kamforsulfurūgštis, p-chlorbenszensulfurūgštis, cinamono rūgštis, citrinų rūgštis, ciklopentanpropiono rūgštis, 1,2-etandisulfurūgštis, etansulfurūgštis, fumaro rūgštis, gliukoheptono rūgštis, gliukono rūgštis, gliutamo rūgštis, glikolio rūgštis,
25 heksano rūgštis, heptano rūgštis, o-(4-hidroksibenzoil)benzoinė rūgštis, 2-hidroksietansulfurūgštis, hidroksinaftoinė rūgštis, pieno rūgštis, laurilsulfurūgštis, maleino rūgštis, obuolių rūgštis, malono rūgštis, migdolų rūgštis, metansulfurūgštis, 4-metilbiciklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboksirūgštis, 4,4'-metilenbis-(3-hidroksi-2-en-1-karboksirūgštis), mukono rūgštis, 2-naftalensulfurūgštis, oksalo
30 rūgštis, 3-fenilpropiono rūgštis, propiono rūgštis, piruvo rūgštis, salicilo rūgštis,

stearino rūgštis, gintaro rūgštis, vyno rūgštis, ketvirtinė butilacto rūgštis, p-toluensulfonrūgštis, trimetilacto rūgštis ir panašios.

Farmaciškai priimtinos druskos taip pat apima ir bazių prijungimo druskas, kurios gali susidaryti, kai duotos rūgšties protonas gali reaguoti su neorganine arba organine baze. Priimtinos neorganinės bazės apima aliuminio hidroksidą, 5 kalcio hidroksidą, kalio hidroksidą, natrio karbonatą ir natrio hidroksidą. Priimtinos organinės bazės apima dietanolaminą, etanolaminą, N-metilgliukaminą, trietanolaminą, trometaminą, ir panašias.

“Fenilenas” reiškia divalentį aromatinį radikalą $-C_6H_4-$ ir apima 1,4-fenileną, 10 1,3-fenileną ir panašius.

“Farmaciškai priimtini provaisto dariniai” reiškia I formulės junginių darinius, kurie yra farmaciškai priimtini, kaip apibrėžta aukščiau, ir kurie paverčiami *in vivo* į I formulės junginių atitinkamas nederivatizuotas formas. Tokie provaistai apima I formulės junginius, kurie turi N-acetilintą piperidilo (pvz., $N(P)C_5H_9-$), N-acilintą 15 azaalkileno (pvz., $-N(P)CH_2CH_2-$), N-acilintą amino (pvz., $-NH_2(P)$), N-acilintą amidino (pvz., $-C(NP)NHP$, $-C(NH)NHP$ arba $-C(NP)NH_2$), N-acilintą guanidino (pvz., $-NHC(NP)NHP$, $-NH'C(NH)NHP$ arba $-NH'C(NP)NH_2$) grupes, kuriose P yra grupė, parinkta iš $-C(O)R^{10}$, kurioje R^{10} gali būti (C_{1-10}) alkiloksi grupė arba *cis*-2- (C_{1-10}) alkanoiloksifenilvinilo grupė, 3- (C_{1-10}) alkanoiloksibutirilas, $R^{11}-X^{28}$ -, kurioje 20 R^{11} yra karbonilas ir X^{28} yra (C_{1-10}) alkilenas arba $-C(O)OCH(R^{12})OC(O)R^{13}$, kurioje R^{12} yra vandenilis, (C_{1-10}) alkilas arba (C_{3-10}) cikloalkilas ir R^{13} yra (C_{1-10}) alkilas.

“Blokuojančioji grupė” turi reikšmės, įprastai surištas su sintetinė organine chemija, t.y., grupė, kuri pasirinktinai blokuoja daugiafunkciniame junginyje vieną 25 reaktyviają vietą tam, kad galėtų įvykti pasirinkta cheminė reakcija neblokčiuotoje reaktyviojoje vietoje, ir kuri gali būti nuimta, kai bus įvykdyta atrankinė reakcija.

“Blokuojančysis agentas” reiškia agentą, kuris reaguos su daugiafunkciniu junginiu ir kuris sukurs blokuojančiąją grupę reaktyviojoje vietoje.

“Užblokuoti dariniai” nurodytam junginiui arba grupei reiškia junginio arba 30 grupės darinį, kuriuose reaktyvioji vieta arba vietos yra užblokuotos blokuojančiosios grupės. I formulės junginių užblokuoti dariniai patys yra aktyvūs

kaip triptazės inhibitoriai ir yra naudojami gaminti kitus I formulės junginius. Tinkamos blokuojančiosios grupės reaktyviajam azoto atomui apima tret-butoksikarbonilą, benziloksikarbonilą, ir bet kurią kitą tinkamą aminą blokuojančią grupę (pvz., žiūr. T. W. Greene, *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981).

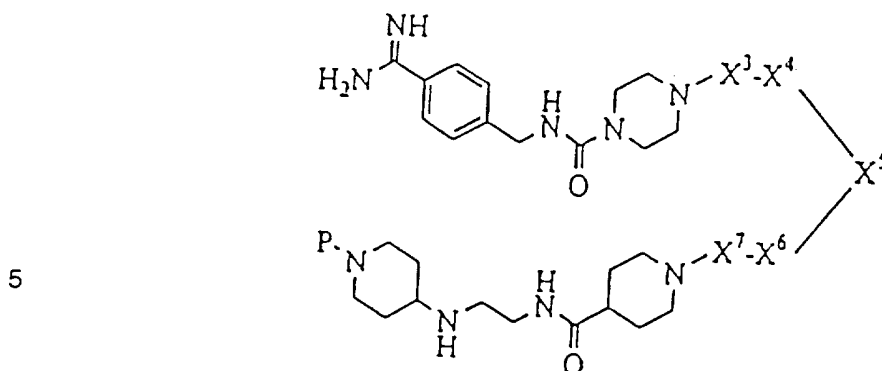
Ligos "simptomatologija" reiškia bet kurį kentėjimo fenomeną arba nukrypimą nuo normos stuktūroje, funkcijoje arba jutimuose, kurį patiria pacientas ir ligos nustatymą, jų produkciją ir indikacijas, kuriais jie aprūpina.

"Terapiškai efektyvus kiekis" reiškia tą kiekį, kuris skiriamas gyvūnui ligos gydymui, ir kuris yra pakankamas, kad paveiktų šią ligą.

Ligos "gydymas" arba "gydyti" apima gyvūno apsaugą nuo susirgimo, kuris turi polinkį į susirgimą, bet dar neturi tos ligos simptomų, ligos sustabdymą (pvz., jos vystymosi sustabdymą) arba ligos palengvinimą (pvz., iššaukiant ligos regresiją).

Terminas "q. s" reiškia kiekybinį pridėjimą, pakankamą, kad būtų pasiekta nustatyta funkcija, pvz., pripilti tirpalo iki norimo tūrio (pvz., iki 100 %).

I formulės junginiai, tarpiniai junginiai ir pradinės medžiagos, naudojamos jų gamyboje yra vadinamos pagal IUPAC nomenklatūros taisykles, kuriose charakeringos grupės turi augantį prioritetą pavadinimuose pagal grupių vyresnybę, kaip antai: rūgštys, esteriai, amidai, amidinai. Toliau, šioje paraiškoje, kai aprašyme nurodoma į divalentinį radikalą, priešdėlių skaičius nurodo jo prisijungimo vietą. Dažniausiai, kai nurodoma į formulės divalentį radikalą, tai būdas pagal kurį formulė yra pateikiama, nurodo prisijungimo vietą. Pavyzdžiui, I formulės junginys, kuriame R^1 yra 4-amidinbenzilas, X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^2 yra 1,4-piperazinilenas, X^7 yra -C(O)-, X^8 yra 4,1-piperidilenas ir R^2 yra R^2-X^{21} , kuriame R^9 yra piperid-4-ilas ir X^{21} yra 3-azatrimetilenas, yra iliustruojamas šia formule:



o junginys turi tokį pavadinimą:

cis-1,5-ciklooktilen-4(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato

- 10 4-(2-piperid-4-ilaminoetilkarbamoil)-1-piperidinkarboksilatas, kai X^3 ir X^7 kiekvienas yra $-C(O)O-$, X^4 ir X^6 kiekvienas yra kovalentinė jungtis, X^5 yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir P yra vandenilis; 3-{4-[2-(1-{*cis*-5-[4-(4-amidino-benzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarboniloksi]ciklooktiloksikarbonil}piperid-4-ilkarbo-
- 15 nilamino)etilamino]piperid-1-ilkarbonil}propiono rūgštis, kai X^3 ir X^7 kiekvienas yra $-C(O)O-$, X^4 ir X^6 kiekvienas yra kovalentinė jungtis, X^5 yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir P yra 3-karboksipropionilas; 4-[4-(4-amidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]benzilo 4-(2-piperid-4-ilaminoetilkarbamoil)-1-piperadinkarboksilatas, kai X^3 yra $-C(O)-$, X^7 yra $-C(O)O-$, kai X^4 yra kovalentinė jungtis, X^6 yra metilenas, X^5 yra fenilenas ir P yra vandenilis; 1,4-tetrametilen-4-amidinobenzilkarbamoil-1-
- 20 piperazinkarboksilatas, kai X^3 ir X^7 kiekvienas yra $-C(O)O-$ ir $X^4-X^5-X^6$ yra 1,4-tetrametilenas (t. y., $-CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2-$); ir *N*-4-amidinobenzil-4-{5-[4-(2-piperid-4-ilaminoetilkarbamoil)piperid-1-ilkarbonil]vale-ril}-1-piperazinkarboksamidas, kai X^3 ir X^7 kiekvienas yra $-C(O)-$ ir $X^4-X^5-X^6$ yra 1,4-tetrametilenas (t. y., $-CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2-$).

25

Pageidautini įgyvendinimai:

- Kadangi plaučiausias išradimo apibūdinimas yra pateiktas skyriuje "Išradimo esmė", bet tam tikri I formulės junginiai yra ypač pageidautini. Pavyzdžiui, I formulės pageidautini junginiai yra tie, kuriuose X^5 yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir X^4 ir X^6 kiekvienas yra kovalentinė jungtis, $X^4-X^5-X^6$ drauge yra
- 30 (C_{4-8}) alkilenas arba X^5 yra 1,4-fenilenas ir X^4 ir X^6 yra (C_{0-1}) alkilenas; X^1 ir X^9

nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-N(CH_3)C(O)-$ arba $-S(O_2)NH-$, su sąlyga, kad X^1 ir X^9 abu nėra kovalentinė jungtis; X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$ arba $-C(O)O-$; X^2 ir X^8 nepriklausomai yra $-X^{10}-X^{11}-$, kuriame X^{10} yra kovalentinė jungtis arba metilenas ir X^{11} yra 4,1-piperidilenas arba
 5 1,4-piperazinilenas; R^1 yra $R^4-X^{12}-$ arba $R^5-X^{13}-$, kuriame R^4 yra amidinas, guanidinas arba metilaminas, X^{12} yra $X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kuriame X^{15} yra 1,4-fenilenas arba 1,4-piperidilenas, X^{14} yra (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1 arba 2, R^5 yra piperid-4-ilas ir X^{13} yra (C_{2-3}) alkilenas; R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba $R^9-X^{21}-$, kuriame R^8 yra aminos, amidinas, guanidinas,
 10 metilaminas arba 1-iminoetilas, X^{20} yra $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kuriame X^{23} yra *trans*-1,4-cikloheksilenas, 1,4-fenilenas, 4,1-piridilenas, 1,4-piperidilenas, X^{22} yra (C_{n22}) alkilenas ir X^{24} yra (C_{n24}) alkilenas, kuriame $n22$ ir $n24$ suma yra 1 arba 2, R^9 yra benzimidazol-5-ilas, imidazol-1-ilas, imidazol-4-ilas, 2-imidazolin-2-ilas, 4-metilimidazol-1-ilas, 5-metilimidazol-1-ilas, 1-metilpiperid-4-ilas, piperid-4-ilas,
 15 piperazin-1-ilas, pirid-3-ilas, pirid-4-ilas, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilas arba 1,4,5,6-tetrahidro-2-dioksopirimidin-5-ilas ir X^{21} yra (C_{1-6}) alkilenas, ω -aza (C_{2-5}) alkilenas, 3-oksotrimetilenas, ω -tia (C_{2-4}) alkilenas, 3-okso-2-azatrimetilenas, 3-aza-2-oksotrimetilenas arba $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, kuriame X^{26} yra 1,4-fenilenas, X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas, kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0 arba 1; jų
 20 farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, povaistų driniai ir jų blokuoti dariniai.

Labiau pageidautini I formulės junginiai yra tie, kuriuose X^5 yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir X^4 ir X^6 kiekvienas yra kovalentinė jungtis arba $X^4-X^5-X^6$ drauge yra (C_{4-8}) alkilenas; X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, arba $-S(O_2)NH-$, su sąlyga, kad X^1 ir X^9 abu nėra kovalentinė jungtis; X^3
 25 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$ arba $-C(O)O-$; X^2 ir X^8 nepriklausomai yra $-X^{10}-X^{11}-$, kuriame X^{10} yra kovalentinė jungtis arba metilenas ir X^{11} yra 4,1-piperidilenas arba 1,4-piperazinilenas; R^1 yra $R^4-X^{12}-$, kuriame R^4 yra amidinas arba guanidinas ir X^{12} yra $X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kuriame X^{15} yra 1,4-fenilenas arba 1,4-piperidilenas, X^{14} yra (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1 arba 2;
 30 R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba $R^9-X^{21}-$, kuriame R^8 yra aminos arba metilaminas, X^{20} yra $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kuriame X^{23} yra *trans*-1,4-cikloheksilenas arba 1,4-fenilenas, X^{22} yra

(C_{n22})alkilenas ir X²⁴ yra (C_{n24})alkilenas, kuriame n22 ir n24 suma yra 1 arba 2, R⁹ yra imidazol-1-ilas, imidazol-4-ilas, 4-metilimidazol-1-ilas, 5-metilimidazol-1-ilas, piperid-4-ilas arba pirid-4-ilas ir X²¹ yra (C₁₋₅)alkilenas arba 3-azatrimetilenas; ir jų farmaciškai priimtinos druskos, N-oksidai, povaistų driniai ir jų blokuoti dariniai.

5 Ypatingai pageidautini I formulės junginiai yra tie, kuriuose X⁵ yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis; X¹ ir X⁹ nepriklausomai yra -C(O)- arba -NHC(O)-; X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-; X² ir X⁸ nepriklausomai yra -X¹⁰-X¹¹-, kuriame X¹⁰ yra kovalentinė jungtis ir X¹¹ yra 1,4-piperazinilenas; R¹ yra R⁴-X¹²-, kuriame R⁴ yra amidinas arba guanidinas ir X¹² yra X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-,
10 kuriame X¹⁵ yra 1,4-fenilenas, X¹⁴ yra kovalentinė jungtis ir X¹⁶ yra metilenas; ir R² yra R⁸-X²⁰- arba R⁹-X²¹-, kuriame R⁸ yra aminos, X²⁰ yra -X²²-X²³-X²⁴-, kuriame X²³ yra *trans*-1,4-cikloheksilenas, X²² yra kovalentinė jungtis ir X²⁴ yra metilenas, R⁹ yra piperid-4-ilas ir X²¹ yra etilenas arba trimetilenas; ir jų farmaciškai priimtinos druskos, N-oksidai, povaistų driniai ir jų blokuoti dariniai.

15 Ypatingai pageidautini I formulės junginiai yra tie, kuriuose X⁴-X⁵-X⁶ kartu yra (C₄₋₈)alkilenas; X¹ ir X⁹ nepriklausomai yra -C(O)- arba -NHC(O)-; X³ ir X⁷ nepriklausomai yra -C(O)- arba -C(O)O-; X² ir X⁸ kiekvienas yra -X¹⁰-X¹¹-, kuriame X¹⁰ yra kovalentinė jungtis ir X¹¹ yra 1,4-piperazinilenas; R¹ yra R⁴-X¹²-, kuriame R⁴ yra amidinas arba guanidinas ir X¹² yra X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-, kuriame X¹⁵ yra 1,4-fenilenas,
20 X¹⁴ yra kovalentinė jungtis ir X¹⁶ yra metilenas; ir R² yra R⁸-X²⁰-, kuriame R⁸ yra amidinas ir guanidinas ir X²⁰ yra -X²²-X²³-X²⁴-, kuriame X²³ yra 1,4-fenilenas, X²² yra kovalentinė jungtis ir X²⁴ yra metilenas; ir jų farmaciškai priimtinos druskos, N-oksidai, povaistų driniai ir jų blokuoti dariniai.

Labiausiai pageidautini I formulės junginiai yra šie:

25 4-guanidinobenzilo 4{7-[4(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]heptanoil}-1-piperazinkarboksamidas;

4-guanidinobenzilo 4{8-[4(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]oktanoil}-1-piperazinkarboksamidas;

30 4-guanidinobenzilo 4{9-[4(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]nonanoil}-1-piperazinkarboksamidas;

4-amidinobenzilo 4{7-[4(4-amidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]heptanoil}-1-piperazinkarboksamidas;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

5 1,5-pentametileno di-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas;

cis-1,5-ciklooktileno *trans*-4-(4-aminocikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas;

1,4-tetrametileno di-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas];

15 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

4-guanidinobenzilo 4{6-[4(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]heksanoil}-1-piperazinkarboksamidas;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas;

25 4-guanidinobenzilo 4{5-[4(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]valeril}-1-piperazinkarboksamidas;

3-oksa-1,5-pentametileno di-[4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazin-1-ilkarbonilas]; ir

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas; ir jų farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, poveikio driniai ir jų blokuoti dariniai.

Farmakologija ir panaudojimas:

Šio išradimo junginiai yra triptazės inhibitoriai. Kaip tokie, I formulės junginiai yra panaudojami gydyti ligas, ypatingai imunomedijuotas uždegimines ligas, kurių metu triptazės aktyvumas prisideda prie ligos patologijos ir/arba simptomatologijos. Pavyzdžiui, imunomedijuoti uždegiminiai susirgimai, kuriuose triptazės aktyvumas prisideda prie jų patologijos ir/arba simptomatologijos apima astmą, alerginį rinitą, reumatinį spondilitą, osteoartritą, podagrinį artritą, reumatinį artritą, bendrą artrito būseną, urtikariją, angioedemą, egzeminį dermatitą, anafilaksiją, padidintos proliferacijos odos ligą, peptinę opą, žarnų uždegimą, akių ir pavasarinį konjunktivitą, odos uždegiminę būseną ir panašias.

Tinkami *in vitro* tyrimai, skirti išmatuoti triptazės aktyvumą ir jos inhibavimą junginiais, yra žinomi (pvz., žiūr. Sturzebecher *et al.* (1992), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 373:1025-1030). Dažniausiai, tyrimų metu išmatuojama triptazės indukuota peptido bazės substrato hidrolizė. Detaliau triptazės aktyvumo matavimo *in vitro* tyrimas yra pateiktas 33 pavyzdyje, gale.

Tinkamas *in vivo* uždegimo modelis yra žinomas tiems, kurie yra patyrę šioje srityje. Pavyzdžiui, yra žinomas *in vivo* astmos modelis (pvz., žiūr. Larsen (1991), *Experimental Models of Reversible Airway Obstruction*. kn. West *et al.*, leid. *The Lung: Scientific Foundations*, Raven Press, New York). Detaliau apie astmos *in vitro* tyrimo modelį žiūr 2 pavyzdyje, gale. Toliau, yra žinomi: odos uždegiminės būsenos *in vivo* modelis (Walsh *et al.* (1995), *Br. J. Pharmacol.*, 114:1343:1350; ir Armstrong *et al.* (1995), *Prostaglandins*, 49:205-224), artrito būsenos (Peacock *et al.* (1995), *Cell Immunol.*, 160:178-184; ir Hourii *et al.* (1995), *Curr. Opin. Rheumatol.*, 7:201-205) ir skrandžio-žarnyno ligų (Anthony *et al.* (1995), *Int. J. Exp. Pathol.*, 76: 215-224; ir Carter *et al.* (1995), *Dig. Dis. Sci.*, 40:192-197). Detaliau *in vivo* tyrimai astmatinio atsako matavimui pateikti 34 pavyzdyje, gale.

Vaistų skyrimas ir farmacinės kompozicijos:

Benrai, I formulės junginiai bus skiriami terapiškai efektyviais kiekiais bet kuriuo įprastu ir tinkamu būdu, žinomam specialistams, arba vieni, arba kartu su kitu terapiniu agentu. Terapiškai efektyvus kiekis gali kisti labai plačiai, priklausomai

nuo ligos sunkumo, nuo subjekto amžiaus ir santykinės ligos būsenos, nuo naudojamo junginio efektyvumo ir kitų faktorių. Pavyzdžiui, I formulės junginio terapiškai efektyvus kiekis astmos gydymui gali kisti nuo 0,1 mikrogramo/kilogramui kūno svorio ($\mu\text{g/kg}$) per dieną iki 1 miligramo/kilogramui kūno svorio (mg/kg) per dieną, dažniausiai nuo 1 $\mu\text{g/kg/dienai}$ iki 0,1 mg/kg/dienai ribose. Taip, 80 kg sveriančiam astmatikui terapiškai efektyvus kiekis gali kisti nuo 10 $\mu\text{g/dienai}$ iki 10 mg/dienai, dažniausiai nuo 0,1 mg/dienai iki 10 mg/dienai ribose.

Terapiniai agentai, kurie gali būti naudingi skyrimui derinant su I formulės junginiais astmos gydymui, apima β -adrenerginius agonistus (pvz., albuterolį, terbutaliną, formoterolį, fenoterolį, prenaliną ir panašius), metilksantinus (pvz., kofeiną, teofiliną, aminofiliną, teobrominą ir panašius), kromoglikatus (pvz., kromoliną, nedokromilą ir panašius) ir kortikosteroidus (pvz., beklometazoną, triamsinoloną, flurizolidą, deksametazoną ir panašius). Bendrai, asmuo, patyręs šioje srityje, veikiantis pagal savo žinias, galės įsitikinti I formulės junginių efektyviu terapiniu efektu gydant duotą uždegiminį susirgimą.

I formulės junginiai gali būti pateikiami kaip farmacinės kompozicijos vienu iš šių būdų: per burną, sisteminiu (pvz., per odą, per nosį, žvakutėmis) arba parenteraliniu būdu (pvz., švirkščiant į raumenis, veną arba į poodį). Kompozicijos gali turėti tabletes, piliules, kapsulės formą, būti pusiau kietos, miltelių pavidalu, sulėtinto atpalaidavimo vaisto formos, tirpalo, suspensijos, eliksyro, aerozolio arba bet kurios kitos prieinamos vaisto formos, ir bendrai, apima I formulės junginius derinyje su bent vienu farmaciškai priimtiniu užpildu. Priimtini užpildai yra netoksiški, padeda vaisto pateikimui ir neveikia į aktyvaus ingrediento terapinį efektą. Tokie užpildai gali būti kieti, skysti, pusiau kieti, arba aerozolių kompozicijose - dujiniai užpildai, kurie iš esmės prieinami patyrusiems šioje srityje.

Kieti farmaciniai užpildai apima krakmolą, celiuliozę, talką, gliukozę, laktozę, sacharozę, želatiną, salyklą, ryžius, miltus, kreidą, silikagelį, magnio stearatą, natrio stearatą, glicerolio monostearatą, natrio chloridą, lieso pieno

miltelius ir panašius. Skysti ir pusiau skysti užpildai gali būti parinkti iš vandens, etanolio, glicerolio, propileno glikolio, ir įvairių aliejų, apimant benzina, gyvulinės, augalinės ir sintetinės kilmės (pvz., žemės riešutų aliejus, sojos pupelių aliejus, mineralinis aliejus, sezamo aliejus ir kt.). Pirmenybė teikiama skystiems
 5 nešikliams, ypatingai injekciniams tirpalams, įskaitant vandenį, fiziologinį druskos tirpalą, vandeninę dekstrozę ir glikolius.

Suspaustos dujos gali būti naudojamos disperguoti aktyvųjį ingredientą į aerozolio formą. Šiems tikslams tinkamos inertinės dujos yra azotas, anglies dioksidas, azoto oksidas ir kt. Kiti tinkami farmaciniai nešikliai ir vaisto formos yra
 10 aprašyti A. R. Alfonso, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1985, 17-tas leid. Easton, Pa: Mack Publishing Company.

I formulės junginio kiekis kompozicijoje gali kisti labai plačiose ribose, priklausomai nuo vaisto formos tipo, dozuoto vieneto dydžio, užpildo rūšies ir kitų faktorių, žinomų farmacijos mokslo specialistui. Bendrai, I formulės junginio
 15 kompozicija, skirta astmos gydymui aktyvaus ingrediento apima nuo 0,01 masės % iki 10 masės % , geriau, kai nuo 0,3 masės % iki 1 masės % su liekana, kurią sudaro užpildas arba užpildai. Pageidautina farmacinė kompozicija pateikiama viengubos dozės vieneto formoje nuolatiniam gydymui, arba viengubos dozės vieneto formoje vartojimui pagal reikalą, kai reikia atpalaiduoti specifinių poreikių
 20 simptomus. Farmacinės kompozicijos atstovas, turintis I formulės junginį, yra aprašytas 35 pavyzdyje.

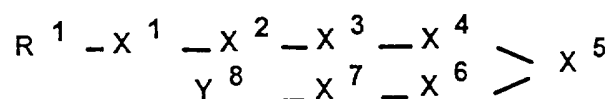
Chemija:

Šio išradimo junginiai yra sudaryti iš penkių skirtingų subvienetų (t. y, R^1 -,
 25 $-X^2$ -, $-X^4-X^5-X^6$ -, $-X^8$ - ir R^2 -), kurie yra sujungti per karbonilo, formiloksi, amido, sulfonamido, karbamato ir karbamido jungtis (t.y., $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O_2)N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O$). Būdai gauti šias jungiančias grupes yra žinomi, o tinkami reagentai yra prieinami gatavi (pvz., žiūr. March, *Advanced Organic*
 30 *Chemistry*, 4-tas leid. (Wiley 1992): Larock, *Comprehensive Organic*

Transformations (VCH 1989); ir Furniss *et al.*, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5-tas leid. (Longman 1989).

Subvienetai, apimantys I formulės junginius, gali būti pateikti individualiai arba didesniais subvienetų deriniais. Sekančios reakcijų schemas pateikia I formulės junginių gavimo būdus. Aišku, kad I formulės junginiai gali būti gauti ir kitais analogiškais būdais.

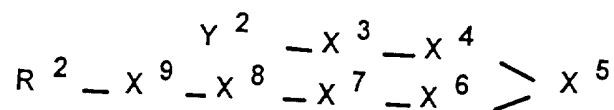
I formulės junginiai, kurioje X^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^9 yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$ arba $-N(R^3)C(O)-$ arba kurioje X^8 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^9 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$, gali būti gauti reaguojant I formulės junginiui:



(1),

arba jo blokuotajam dariniui su $R^2-Y^9-C(O)L$ formulės junginiu arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^9 yra jungtis, $-O-$ arba $-N(R^3)-$, Y^8 yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas, atitinkamai, ir kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 ir X^7 yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir jeigu reikia, tai deblokuojama. Alternatyviai, I formulės junginiai, kurioje Y^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^9 yra $-NHC(O)-$ arba kurioje R^8 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^9 yra $-NHC(O)N(R^3)-$, gali būti gauti reaguojant atitinkamam I formulės junginiui, arba jo blokuotam dariniui, ir po to jeigu reikia - deblokuojama (kitos detalės -žiūr. 8 pavyzdį, gale).

Analogišku atveju, I formulės junginiai, kurioje X^2 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^1 yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$ arba $-N(R^3)C(O)-$ arba kurioje X^2 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^1 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ gali būti gauti reaguojant 2 formulės junginiui:

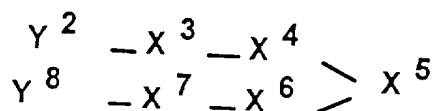


(2),

arba jo blokuotam dariniui su $R^1-Y^1-C(O)L$ formulės junginiu arba su jo
 5 blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^1 yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, Y^2 yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba HN(R³)-(C₁₋₈)alkilas, atitinkamai, ir kiekvienas R¹, R², R³, X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ ir X⁹ yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir jeigu reikia, tai deblokuojama. Alternatyviai, I formulės junginiai, kurioje X² yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X¹ yra -NHC(O)- arba kurioje X²
 10 yra (C₁₋₈)alkilenas ir X¹ yra -NHC(O)N(R³)- gali būti gauti reaguojant atitinkamam 2 formulės junginiui, arba jo blokuotam dariniui su R¹-NC(O) formulės izocianatu, arba su jo blokuotu dariniu, ir po to jeigu reikia - deblokuojama (kitos detalės -žiūr. 14(b) pavyzdį, gale).

I formulės junginiai, kurioje R¹ lygus R²; X² ir/arba X⁸ yra 1,4-piperazinilenas
 15 arba 1,4-piperidilenas; X¹ yra -C(O)-, -C(O)O- arba -N(R³)C(O)-; ir X⁹ yra -C(O)-, -C(O)O- arba -N(R³)C(O)- ir/arba kurioje X² ir/arba X⁸ yra (C₁₋₈)alkilenas; X¹ yra -C(O)N(R³)-, -OC(O)N(R³)- arba -N(R³)C(O)N(R³)-; ir X⁹ yra -C(O)N(R³)-, -OC(O)N(R³)- arba -N(R³)C(O)N(R³)- gali būti gauti reaguojant 3 formulės junginiui:

20

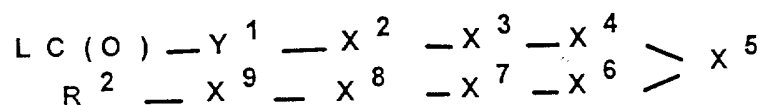


(3),

arba jo blokuotam dariniui su 2 arba daugiau molinių ekvivalentų R¹-Y¹-
 25 C(O)L formulės junginio arba jo blokuoto darinio, kurioje L yra pasišalinanti grupė,

Y¹ yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, Y² ir Y⁸ nepriklausomai yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba HN(R³)-(C₁₋₈)alkilas, ir kiekvienas R¹, R³, X³, X⁴, X⁵, X⁶ ir X⁷ yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir jeigu reikia, tai deblokuojama. Alternatyviai, I formulės junginiai, kurioje R¹ yra lygus R²; X² ir/arba X⁸ yra 1,4-
 5 piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas; X¹ yra -NHC(O)- ir/arba X⁹ yra -NHC(O)- ir/arba kurioje X² ir/arba X⁸ yra (C₁₋₈)alkilenas ir X¹ yra -NHC(O)N(R³)- ir/arba X⁹ yra -NHC(O)N(R³)- gali būti gauti reaguojant atitinkamam 3 formulės junginiui, arba jo blokuotam dariniui su dviem arba daugiau molinių ekvivalentų R¹-NC(O) formulės izocianato arba jo blokuoto darinio, ir po to jeigu reikia - deblokuojama (kitos
 10 detalės - žiūr. 10 pavyzdį, gale).

I formulės junginiai, kurioje X¹ yra -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)O-, arba -N(R³)C(O)N(R³)- gali būti gauti reaguojant R¹-N(R³)H formulės aminui arba jo blokuotam dariniui su 4 formulės junginiu:



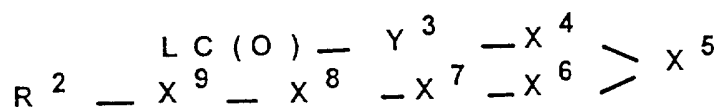
15

(4),

arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y¹ yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, o kiekvienas R¹, R², R³, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ ir X⁹ yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" (detaliau žiūr. 20 pavyzdį, gale).

20

I formulės junginiai, kurioje X² yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X³ yra -C(O)-, -C(O)O- arba -C(O)N(R³)- arba kurioje X² yra (C₁₋₈)alkilenas ir X³ yra -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)O- arba -N(R³)C(O)N(R³)- gali būti gauti reaguojant R¹-X¹-Y¹ formulės junginiui arba jo blokuotam dariniui su 5 formulės junginiu:



25

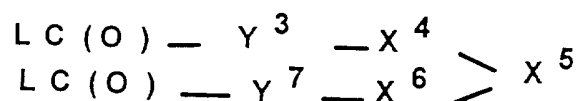
(5),

arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^3 yra jungtis, -O- arba $-N(R^3)-$, Y^2 yra piperazin-1-ilas, piperid-1-ilas arba $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas, atitinkamai, o kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ir X^9 yra tokie, kaip

5 nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" (detaliau žiūr. 31 pavyzdį, gale).

I formulės junginiai, kurioje X^2 ir X^8 kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas arba 4,1-piperidilenas ir X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $C(O)-$, $-C(O)O-$ arba $-C(O)N(R^3)-$ arba kurioje X^2 ir X^8 kiekvienas yra (C_{1-8}) alkilenas arba hetero (C_{1-8}) alkilenas, o X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)O-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ gali būti

10 gauti reaguojant dviems arba daugiau molinių ekvivalentų $R^1-X^1-Y^1$ formulės junginio arba jo blokuoto darinio su 6 formulės junginiu:



(6),

15 arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^3 ir Y^7 nepriklausomai yra jungtis, -O- arba $-N(R^3)-$, Y^2 yra piperazin-1-ilas, piperid-1-ilas, $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas arba hetero (C_{1-8}) alkilas, atitinkamai, o kiekvienas R^1 , X^1 , X^4 , X^5 ir X^6 yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" (detaliau žiūr. 32 pavyzdį, gale).

20 Acilinimo reakcijos, aprašytos aukščiau, gal būti vykdomos reaguojant kartu aktyvuotam esterui (pvz., rūgšties chlorido dariniui) ir atitinkamam nukleofilui, dalyvaujant tinkamai organinei bazei (pvz., *N,N*-diizopropiletilaminui (DIEA), *N*-metilmorfolinui, ir kt. pageidautiniams DIEA) tinkamame tirpiklyje (pvz., *N,N*-dimetilformamide (DMF), tetrahidrofurane (THF), dichlormetane ir kt.) nuo 20

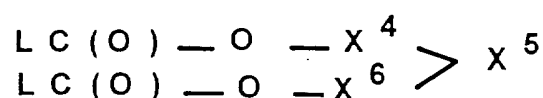
25 iki 30 °C, dažniausiai 23 °C, nuo kelių minučių iki 24 valandų. Alternatyviai, acilinimas gali būti įgyvendintas reaguojant drauge atitinkamai karboksirūgščiai ir nukleofilui, dalyvaujant tinkamam kopuliuojančiam reagentui (pvz., 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimidui, ir kt.) tinkamame tirpiklyje (pvz., DMF) nuo

20 iki 30 °C, dažniausiai 23 °C, nuo kelių valandų iki kelių dienų. Reakcijos, aprašytos aukščiau gauti I formulės junginius ir sąlygos, įgyvendinančios reakcijas yra aiškiai iliustratyvios ir bet kuris patyręs šioje srityje specialistas atpažins, kad ir kitos reakcijos sąlygos gali būti pritaikytos, ir gali būti panaudotos
5 kitos pradinės medžiagos, kad būtų gauti šio išradimo junginiai.

Deblokavimas gali būti įgyvendintas bet kuriomis priemonėmis, kurios pašalina blokuojančiąją grupę ir duoda pageidautinos išeigos norimą produktą. Technikos, taikomos blokuojančių grupių sukūrimo detalai aprašytos T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley Sons, Inc.1981.

10 Bendrai, pradinės medžiagos, naudojamos I formulės junginiams gauti ir tarpiniai produktai, naudojami I formulės junginiams gauti yra prekyboje prieinami arba juos lengvai gali gauti asmenys, patyrę šioje srityje. Pavyzdžiui, tarpinės medžiagos, naudojamos I formulės junginiams gauti, yra įprastai gaunamos pagal acilinimo reakcijas, aprašytas aukščiau. Reikalinga tinkama blokavimo chemija,
15 kuri naudojama tiesiogiai reakcijoje norimai reaktyviai vietai, kai yra daug reaktyvių vietų pradinėse medžiagose.

Įprastos pradinės medžiagos, kurios naudojamos I formulės junginiams gauti, kurioje X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)O- yra 7 formulės junginys:



20

(7),

kurioje kiekvienas X^4 , X^5 ir X^6 yra tokie, kaip nurodyta skyriuje "Išradimo esmė". Pavyzdžiui, 6 formulės junginiai, kurioje L yra chloras, gali būti gauti reaguojant atitinkamam dioliui (pvz., *cis*-1,5-ciklooktandiolui, *trans*-1,4-cikloheksilendimetanolui, 1,4-fenilendimetanolui ir kt.) su trifosgenu (detaliau
25 žiūr. 15 pavyzdį, gale).

Tarpinės medžiagos, naudojamos I formulės junginiams gauti, kurioje toks tarpinis junginys turi amidino grupę, gali būti gautas veikiant atitinkamą nitrilą vandenilio chloridu, o po to - amoniaku.

Papildomi procesai, taikomi I formulės junginiams gauti:

I formulės junginiai, kurioje R^4 yra guanidinas, gali būti gauti reaguojant atitinkamam I formulės junginiui, kurioje R^4 yra aminogrupė su cianamidu. Reakcija vyksta paveikiant aminą vandenilio chloridu, o po to reaguojant išvalytam produktui su cianamido pertekliumi maždaug 65 °C temperatūroje apie 2 valandas (detaliau žiūr. 15 pavyzdį, gale).

I formulės junginiai gali būti paruošti kaip farmaciškai priimtinos rūgščių prijungimo druskos reaguojant I formulės junginiams laisvos bazės formoje su farmaciškai priimtina neorganine arba organine rūgštimi. Arba, farmaciškai priimtinos I formulės junginių bazių prijungimo druskos gali būti gautos reaguojant I formulės junginiams laisvos rūgšties formoje su farmaciškai priimtinomis neorganinėmis arba organinėmis bazėmis. Neorganinės ir organinės rūgštys ir bazės, tinkamos I formulės junginių farmaciškai priimtinių druskų gamybai yra pateiktos paraiškos dalyje, kurioje nurodoma terminologija. Arba, I formulės junginių druskų formos gali būti gautos naudojant pradinių medžiagų arba tarpinių junginių druskas.

I formulės junginių laisvų rūgščių arba laisvų bazių formos gali būti gautos iš atitinkamų bazių prijungimo druskų arba rūgščių prijungimo druskų formų. Pavyzdžiui, I formulės junginiai rūgščių prijungimo druskų formoje gali būti paversti į atitinkamas laisvas bazes paveikiant tinkama baze (pvz., amonio hidroksido tirpalu, natrio hidroksidu ir kt.). I formulės junginiai bazių prijungimo druskų formoje gali būti paversti į atitinkamas laisvas rūgštis paveikiant tinkama rūgštimi (pvz., vandenilio chlorido ir pan.).

I formulės junginių *N*-oksidai gali būti gauti pagal būdus, kuriuos žino asmenys, patyrę šioje srityje. Pavyzdžiui, *N*-oksidus galima gauti paveikiant I formulės junginio neoksiduotą formą oksiduojančiu agentu (pvz., trifluorperoksiacto rūgštimi, peroksimaleino rūgštimi, peroksibenzoine rūgštimi, peroksiacto rūgštimi, *meta*-chloroksiperacto rūgštimi ir kt.) tinkamame inertiniame organiniame tirpiklyje (pvz., halogenintame angliavandenilyje, tokiame kaip metileno chloridas) apie 0 °C temperatūroje. Arba, I formulės junginių *N*-oksidai gali būti gauti iš atitinkamų *N*-oksidus turinčių pradinių medžiagų.

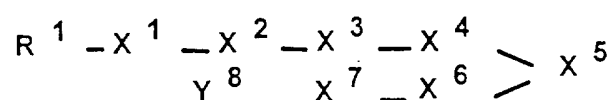
Neoksiduotos formos I formulės junginiai gali būti gauti iš I formulės junginių *N*-oksidų paveikiant juos redukuojančiu agentu (pvz., siera, sieros dioksidu, trifenilfosfinu, ličio borhidridu, natrio borhidridu, fosforo trichloridu, tribromidu ir kt.) tinkamame inertiniame organiniame tirpiklyje (pvz., acetonitrile, etanolyje, vandeniniame dioksane ir kt.) nuo 0 iki 80 °C temperatūroje.

I formulės junginių provaistų dariniai gali būti gaunami būdais, kuriuos žino eiliniai šios srities specialistai (pvz., detaliau žiūr. Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4:1985). Pavyzdžiui, atitinkamas provaistas gali būti gaunamas reaguojant nederivatizuotam I formulės junginiui su tinkamu karbamilinimo agentu (pvz., 1,1-aciloksiakilkarbonchloridatu, *para*-nitrofenilo karbonatu, ir kt.).

I formulės junginių blokuotieji dariniai gali būti pagaminti būdais, kuriuos žino eiliniai šios srities specialistai. Detaliau blokavimo grupių ir deblokavimo grupių taikymo technika gali būti rasta T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Sumoje, šio išradimo aspektu yra I formulės junginių gavimo būdas, kuris apima:

(a) I formulės junginio:



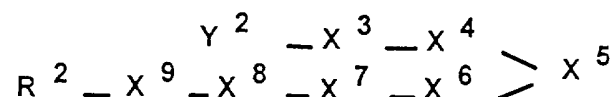
(1),

arba jo blokuoto darinio reakciją su $R^2-Y^9-C(O)L$ formulės junginiu arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^9 yra jungtis, -O- arba -N(R^3)-, Y^8 yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba HN(R^3)-(C₁₋₈)alkilas, atitinkamai, ir kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 ir X^7 yra kaip nurodytas skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje Y^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^9 yra -C(O)-, -OC(O)-

arba $-N(R^3)C(O)-$ arba kurioje R^8 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^9 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

(b) 1 formulės junginio arba jo blokuoto darinio reakciją su $R^2-NC(O)$ formulės izocianatu, arba su jo blokuotu dariniu, ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^9 yra $-NHC(O)-$ arba kurioje X^8 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^9 yra $-NHC(O)N(R^3)-$;

(c) 2 formulės junginio:



10

(2),

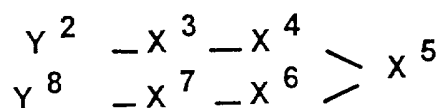
arba jo blokuoto darinio reakciją su $R^1-Y^1-C(O)L$ formulės junginiu arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^1 yra jungtis, $-O-$ arba $-N(R^3)-$, Y^2 yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas, atitinkamai, ir kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ir X^9 yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X^2 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^1 yra $-C(O)-$, $-OC(O)-$ arba $-N(R^3)C(O)-$ arba kurioje X^2 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^1 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

20

(d) 2 formulės junginio arba jo blokuoto darinio reakciją su $R^1-NC(O)$ formulės izocianatu, arba su jo blokuotu dariniu, ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X^2 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^1 yra $-NHC(O)-$ arba kurioje X^2 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^1 yra $-NHC(O)N(R^3)-$;

25

(e) 3 formulės junginio:

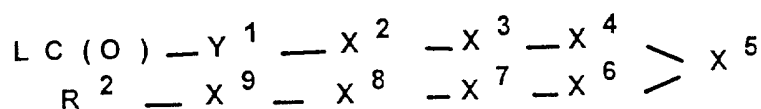


(3),

arba jo blokuoto darinio reakciją su 2 arba daugiau molinių ekvivalentų R^1 -
 5 Y^1 -C(O)L formulės junginio arba jo blokuoto darinio, kurioje L yra pasišalinanti
 grupė, Y^1 yra jungtis, -O- arba -N(R^3)-, Y^2 ir Y^8 nepriklausomai yra piperazin-1-ilas,
 piperid-4-ilas arba HN(R^3)-(C₁₋₈)alkilas ir kiekvienas R^1 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , ir X^7 yra
 tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą,
 gaunant I formulės junginį, kurioje R^1 lygus R^2 ; X^2 ir/arba X^8 yra 1,4-piperazinilenas
 10 arba 1,4-piperidilenas; X^1 yra -C(O)-, -OC(O)- arba -N(R^3)C(O)-; ir X^9 yra -C(O)-,
 -OC(O)- arba -N(R^3)C(O)- ir/arba kurioje X^2 ir/arba X^8 yra -(C₁₋₈)alkilenas; X^1 yra
 -C(O)N(R^3)-, -OC(O)N(R^3)- arba -N(R^3)C(O)N(R^3)-; ir X^9 yra -C(O)N(R^3)-,
 -OC(O)N(R^3)- arba -N(R^3)C(O)N(R^3)-;

(f) 3 formulės junginio arba jo blokuoto darinio reakciją su dviem arba
 15 daugiau molinių ekvivalentų R^1 -NC(O) formulės izocianato, arba jo blokuoto
 darinio, ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje
 kurioje R^1 lygus R^2 ; X^2 ir/arba X^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas; X^1
 yra -NHC(O)- ir/arba X^9 yra -NHC(O)- ir/arba kurioje X^2 ir/arba X^8 yra (C₁₋₈)alkilenas
 ir X^1 yra -NHC(O)N(R^3)- ir/arba X^9 yra -NHC(O)N(R^3)-;

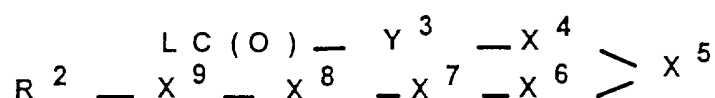
20 (g) R^1 -N(R^3)H formulės amino arba jo blokuoto darinio reakciją su 4
 formulės junginiu:



(4),

arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y¹ yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, ir kiekvienas R¹, R², R³, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ ir X⁹ yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X¹ yra -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)O- arba -N(R³)C(O)N(R³)-;

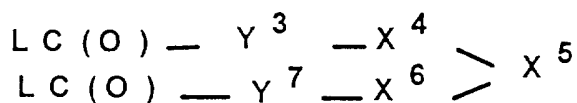
- 5 (h) R¹-X¹-Y² formulės junginio arba jo blokuoto darinio reakciją su 5 formulės junginiu:



(5),

- arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y³ yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, Y² yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba HN(R³)-(C₁₋₈)alkilas, atitinkamai, ir kiekvienas R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ ir X⁹ yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X² yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X³ yra -C(O)-, -C(O)O- arba -C(O)N(R³)-; -N(R³)C(O)-, arba kurioje X² yra (C₁₋₈)alkilenas ir X³ yra -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)O- arba -N(R³)C(O)N(R³)-;
- 15

- (i) R¹-X¹-Y² formulės junginio arba jo blokuoto darinio 2 arba daugiau molinių ekvivalentų reakciją su 6 formulės junginiu:



(6),

20

- arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y³ ir Y⁷ nepriklausomai yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, Y² yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas, HN(R³)-(C₁₋₈)alkilas arba HN(R³)-hetero(C₁₋₈)alkilas ir kiekvienas R¹, X¹, X⁴, X⁵, ir X⁶ yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-
- 25

piperazinilenas arba 4,1-piperidilenas ir X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$ arba $-C(O)N(R^3)-$ arba kurioje X^2 ir X^8 kiekvienas yra (C_{1-8}) alkilenas arba hetero (C_{1-8}) alkilenas ir X^3 ir X^2 nepriklausomai yra $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)O-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$, atitinkamai;

5 (j) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio, kurioje R^4 yra aminas reagavimą su cianamidu, gaunant I formulės junginį, kurioje R^4 yra guanidinas;

(k) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio pavertimą į farmaciškai priimtina druską;

10 (l) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio druskos pavertimą į nedruskos formą;

(m) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio neoksiduotos formos pavertimą į farmaciškai priimtina *N*-oksida;

(n) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio *N*-oksido formos pavertimą į neoksiduotą formą;

15 (o) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio nederivatizuotos formos pavertimą į farmacinį provaisto darinį; ir

(p) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio provaisto darinio pavertimą į jo nederivatizuotą formą.

20 Bet kuriame aukščiau minėtame gavimo būde nuorodos į I formulę reiškia tokią formulę, kurioje kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ir X^9 yra tokie, kaip nurodyti jų plačiaja prasme skyriuje "Išradimo esmė", o taip pat suderinti su būdais, taikomais geriausiems įgyvendinimams.

Pavyzdžiai:

25

1 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-aminobenzilkarbamato hidrochloridas

30 4-Aminobenzilaminas (50,34 g, 0,412 mol) dichlormetane (200 ml) patalpinamas į apvaliadugnę 3-gurklę kolbą, sujungtą su mechanine maišykle ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. di-*tret*-Butilo dikarbonatas (89,9 g, 0,412 mol)

dichlormetane (200 ml) per 30 minučių sulašinama į tirpalą, susidariusi suspensija maišoma 2 valandas 0 °C temperatūroje, duodama beveik homogeninį tirpalą. Dichlormetano tirpalas palaipsniui perplaunamas vandeniniu natrio hidroksidu (1,0 M, 500 ml), o po to vandeniu (500 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas vakuume, duoda geltonos spalvos alyvą. Alyva užpilama etilo eteriu:metanoliu (2:1,225 ml) ir gautas tirpalas atšaldomas iki 0 °C, parūgštinamas vandenilio chloridu/dioksane (4,0 M, 115 ml, 0,412 mol) ir sujungtas su eteriu (200 ml), duoda smulkias šviesiai geltonas nuosėdas. Nuosėdos nufiltruojamos ir papildomai perplaunamos etilo eteriu (500 ml). Išdžiovinus vakuume, gaunamas *tret*-butilo 4-aminobenzilkarbamato hidrochloridas (100,23 g, 0,387 mol, 94 % išeiga) kaip šviesiai geltona kieta medžiaga; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10,40-10,20 (pl s, 3H), 7,40 (tr, 1H), 7,30 (s, 4H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

15

2 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-guanidinobenzilkarbamatas

Cianamidas (100 g, 2,4 mol) patalpinamas į 500 ml apvaliadugnę kolbą ir šildomas 60-65 °C temperatūroje iki kol medžiaga visiškai išsilydo, ir po to į cianamido skystį pridedamas 1 pavyzdyje pagamintas *tret*-butilo 4-aminobenzilkarbamato hidrochloridas (25,3 g, 97, 8 mmol), duoda geltoną tirpalą. Tirpalas maišomas 2 valandas 60-65 °C temperatūroje, o po to pripilama vandens (100 ml). Vandeninis mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir perplaunams etilo acetatu (1 l). Organinė fazė išekstahuojama vandeniu (2x, 100 ml), o sujungti vandeniniai sluoksniai perplaunami etilo acetatu (500 ml), atšaldomi ledinio vandens vonioje ir pašarminami vandeniniu natrio hidroksidu (10 M, 100 ml), duoda netirpią alyvą, kuri lėtai kristalizuojasi. Kristalai surenkami filtruojant, o po to perplaunami vandeniu. Išdžiovinus vakuume, gaunamas *tret*-butilo 4-guanidinobenzilkarbamatas (18,3 g, 69,24 mol, 70,8 % išeiga); ¹H-BMR

(300 MHz, DMSO- d_6): 9,70 (s, 1H), 7,42 (tr, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

3 PAVYZDYS

5 *tret*-Butilo 4-chlorkarbonil-1-piperazinkarboksilatas

Trifosgenas (25 g, 84,2 mmol) patalpinamas į dichlormetaną (200 ml) ir susidaręs tirpalas atšaldomas iki 0 °C. *tret*-Butilo 1-piperazinkarboksilato (40 g, 214,8 mmol) ir piridino (35 ml, 432,7 mmol) mišinys dichlormetane (100 ml) 10 sulašinamas į trifosgeno tirpalą, o po to 30 minučių paliekamas sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys užgesinamas vandenine vandenilio chlorido rūgštimi (0,1 N, 200 ml), ir vandeninė fazė perplaunama dichlormetanu (50 ml). Sujungti organiniai skuoksniai džiovinami ($MgSO_4$) ir nufiltruojami. Sukoncentravus vakuume, gaunamas *tret*-butilo 4-chlorkarbonil-1-piperazinkarboksilatas (45,6 g, 15 71,6 mmol, 85 % išeiga) kaip geltona kieta medžiaga; 1H -BMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

4 PAVYZDYS

20 *tret*-Butilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato trifluoracetatas

tret-Butilo 4-guanidinobenzilkarbamatas (41,77 g, 0,158 mol), gautas 2 pavyzdyje, kambario temperatūroje 30 minučių veikiamas trifluoracto rūgštimi (TFA) (100 ml). Susidaręs beveik bespalvis skystis sukonzentruojamas vakuume 25 45 °C temperatūroje, o gautos nuosėdos apdorojamos etilo eteriu (3x, 400 ml) ir išdžiovinamos vakuume iki bespalvių putų. Liekana ištirpinama metanolyje (200 ml), o po to į tirpalą sudedamas DIEA (55 ml, 0,32 mol, kiekis, paremtas apskaičiuotam TFA pertekliui). Mišinys atšaldomas iki 0 °C ir tada pridedama *tret*-butilo 4-chlorkarbonil-1-piperazinkarboksilato (39,3 g, 0,158 mol), gauto 3 30 pavyzdyje, dichlormetane (120 ml). Pridedamas papildomas kiekis DIEA (30 ml),

o reakcijos mišinys paliekamas įšilti iki kambario temperatūros, maišomas 12 valandų, sukonzentruojamas vakuume, duoda oranžinę alyvą. Alyva paveikiama vandeniu (200 ml), duoda smulkių nuosėdų. Nuosėdos perkristalinamos iš acetonitrilo ir eterio duoda *tret*-butilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato trifluoracetatą (62,0 g, 0,126 mol, 80 % išeiga) kaip geltoną kietą medžiagą; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 10,15 (s, 1H), 9,10 (pl s, 2H), 7,65 (s, 4H), 7,40 (tr, 1H), 7,25 (dd AB, 4H), 4,25 (d, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,10 (s, 4H); Elektropurškimo LRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Išskaičiuota: MH^+ : 277,4; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 139,2; Rasta: MH^+ : 277,4; $\text{MH}_2^{+2}/2$: 139,3.

10

5 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno di(chlorformiatas)

cis-1,5-Ciklooktandiolis (20,2 g, 0,14 mol) sudedamas į acetonitrilą (250 ml) ir į mišinį pridedama kalio karbonato (41,4 g, 0,3 mol), gaunant suspensiją. Ši suspensija atšaldoma iki 0 °C azoto atmosferoje ir po to per 1 valandą sulašinama fosgeno (1,9 M toluene, 220 ml, 0,42 mol). Suspensija įšildoma iki kambario temperatūros ir maišoma 12 valandų, o po to pridedama eterio (1 l). Suspensija nufiltruojama nuo netirpių druskų ir sukonzentruojama. Nuosėdos perkristalinamos iš heksano ir gaunamas *cis*-1,5-ciklooktileno di(chlorformiatas) kaip bespalvė kristalinė medžiaga. Toliau gryninimas gali būti atliekamas naudojant silikagelio sparčiąją chromatografiją, eliuentu vartojant heksaną:eterį (10:1); ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 5,00-4,85 (m, 2H), 2,20-1,60 (m, 12H).

25

6 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilato chlorformiatas

cis-1,5-Ciklooktileno di(chlorformiatas) (1,91 g, 7,1 mmol), gautas 5 pavyzdyje, dichlormetane (25 ml) sulašinamas į mišinį, sudarytą iš 4-*tret*-butilo 1-piperazinkarboksilato (1,3 g, 7,1 mmol) ir DIEA (1,3 ml, 7,1 mmol) dichlormetane

30

(25 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių, o po to apdorajamas 0,1 M vandeninės vandenilio chlorido rūgštimi. Dichlormetano sluoksnis džiovinamas (MgSO_4), nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Nuosėdos gryninamos silikagelio staigiąja chromatografija, vartojant eterį ir heksaną kaip eliuventus, gaunant *cis*-1,5-ciklooktileno 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilato chlorformiatą (660 mg, 1,6 mmol, 22 % išeiga); ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 5,00-4,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 3,40 (s, 8H), 2,05-1,40 (m, 12H), 1,40 (s, 9H).

7 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas

tret-Butilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato

trifluoracetatas (383,7 mg, 1,06 mmol), gautas kaip 4 pavyzdyje, paveikiamas kambario temperatūroje trifluoracto rūgštimi (1 ml) tiksliai 10 minučių. Mišinys sukonzentruojamas vakuume, gaunant bespalvę alyvą. Ši alyva užpilama vandeniu (15 ml), o vandeninio tirpalo pH supusiusvyrinamas tarp 7 ir 8 5M vandeninio natrio hidroksidu, kuris pridedamas lašais. *cis*-1,5-Ciklooktileno 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinilkarboksilato chlorformiatas (444,7 mg, 1,06 mmol), gautas kaip 6 pavyzdyje, tetrahidrofurane (10 ml) sudedamas į vandeninį tirpalą ir pH supusiusvyrinama 1 M vandeninio natrio hidroksidu, pridedamo lašais iki kol nebepastebimas pH pasikeitimas. Mišinys sukonzentruojamas vakuume nudistiliuojant THF, o po to pridedama etilo eterio (5 ml) ir 5 M vandeninio natrio hidroksido (tam, kad pH taptų 14), gaunant baltą suspensiją. Suspensija paliekama stovėti kambario temperatūroje 15-30 minučių, o po to nuosėdos surenkamos filtruojant, plaunant vandeniu (2x, 15 ml). Džiovinimas vakuume duoda *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatą (527 mg, 0,82 mmol, 77 % išeiga) kaip bespalvę kietą medžiagą; ^1H -BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

7,05 (d, 2H), 7,00 (tr, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,10 (pl s, 3H), 4,65 (m, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,30 (s, 16H), 1,90-1,40 (m, 12H), 1,40 (s, 9H).

8 PAVYZYS

- 5 *cis*-1,5-Ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletikarbamoil)-1-piperazinkarboksilato trifluoracetatas
(1 junginys)

10 Čia yra pateikiamas I formulės junginio gavimo būdas, kurioje R¹ yra 4-guanidinobenzilas, R² yra 2-piperid-4-iletis, X¹ ir X⁹ kiekvienas yra -NHC(O)-, X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas, X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-, X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis ir X⁵ yra *cis*-1,5-ciklooktilenas.

- 15 *cis*-1,5-Ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas (818, mg, 1,24 mmol), gautas kaip 7 pavyzdyje, tiksliai 10 minučių paveikiamas TFA (2 ml). Mišinys sukonzentruojamas vakuume ir gaunama bespalvė alyva. Liekana apdorojama etilo eteriu (2x, 10 ml) ir išdžiovinta vakuume, duoda bespalvės putas. Liekana užpilama DMF (2 ml) ir po to pridedama DIEA (700 ml, 4,00 mmol) ir *tret*-butilo 4-(2-izocianatetil)-1-1-piperidinkarboksilato (3,2 ml, 0,39 M/DMF, 1,25 mmol).
20 Mišinys maišomas 12 valandų, o po to sukonzentruojamas vakuume. Liekana apdorojama vandeniu (2x, 5 ml) ir po to išdžiovinama vakuume, gaunant geltoną kietą medžiagą. Ši medžiaga paveikiama su TFA (2 ml) ir mišinys
25 sukonzentruojamas vakuume. Liekana perdedama į vandenį. Gryninama iš vandeninio mišinio preparatyvine atvirkščių fazių sparčiąja chromatografija (HPLC), duoda *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletikarbamoil)-1-piperazinkarboksilato trifluoracetatą kaip amorfinę bespalvę kietą medžiagą. Plazmos desorbcijos
30 LRMS: C₃₅H₅₅N₁₀O₆. Išskaičiuota: MH⁺: 712,9; Rasta: MH⁺: 713,2.

Sintetinant pagal 8 pavyzdį ir pakeičiant skirtingas pradines medžiagas, buvo susintetinti:

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (2 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$.

5 Išskaičiuota: MH^+ : 707,9; Rasta: MH^+ : 707,7;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperidilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (3 junginys); $C_{34}H_{53}N_{10}O_6$.
Išskaičiuota: MH^+ : 698,9; Rasta: MH^+ : 699,7;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(trans-4-aminocikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (4 junginys); $C_{35}H_{55}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 712,9; Rasta: MH^+ : 713,6;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 3-piperid-4-ilpropilkarbamoil-1-piperazinkarboksilatas (5 junginys); $C_{36}H_{58}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 727,9; Rasta: MH^+ : 727,9;

15 4-[4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]benzilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (6 junginys); $C_{34}H_{48}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 677,8; Rasta: MH^+ : 677,6;

20 4-[4-(3-piperid-4-ilpropilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]benzilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (7 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 691,9; Rasta: MH^+ : 691,5;

4-[4-(4-piperid-4-ilbutilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]benzilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (8 junginys); $C_{36}H_{52}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 705,9; Rasta: MH^+ : 705,9;

25 4-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]benzilo 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (9 junginys); $C_{34}H_{48}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 677,8; Rasta: MH^+ : 677,7;

4-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]benzilo 4-(3-piperid-4-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (10 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 691,9; Rasta: MH^+ : 691,3;

4-[4-(2-piperid-4-iletikarbamoil)piperazin-1-ilkarbonilmetil]benzilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (11 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 691,9; Rasta: MH^+ : 692,1;

4-[4-(3-piperid-4-ilpropilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonilmetil]benzilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (12 junginys); $C_{36}H_{52}N_{10}O_5$.
Išskaičiuota: MH^+ : 705,9; Rasta: MH^+ : 705,6;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobezilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-metilaminometilbenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (13 junginys); $C_{37}H_{54}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 735,9; Rasta: MH^+ : 735,7;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletikarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (14 junginys); $C_{35}H_{55}N_9O_6$.
Išskaičiuota: MH^+ : 698,9; Rasta: MH^+ : 698,2;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-piperid-4-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (15 junginys); $C_{36}H_{57}N_9O_6$.
15 Išskaičiuota: MH^+ : 712,9; Rasta: MH^+ : 712,3;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobezilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazol-1-ilbutilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (16 junginys); $C_{35}H_{53}N_{11}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 724,9; Rasta: MH^+ : 724,5;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobezilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazolin-2-ilaminobutilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (17 junginys); $C_{35}H_{56}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 741,9; Rasta: MH^+ : 741,7;

cis-1,5-ciklooktileno 2-(*trans*-4-aminocikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (18 junginys); $C_{35}H_{56}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 713,9; Rasta: MH^+ : 714,1;

25 *cis*-1,5-ciklooktileno 2-(1-*tret*-butiriloksimetoksikarbonilpiperid-4-il)etikarbamoil-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (19 junginys); $C_{42}H_{66}N_{10}O_{10}$. Išskaičiuota: MH^+ : 872,1; Rasta: MH^+ : 871,8;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobezilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-[2-(1-metilpiperid-4-il)etikarbamoil]-1-piperazinkarboksilatas (20 junginys); $C_{36}H_{58}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: $MH_2^{2+}/2$: 364,0; Rasta: $MH_2^{2+}/2$: 364,3;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazolin-2-ilaminopropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (21 junginys); $C_{34}H_{54}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 727,9; Rasta: MH^+ : 728,0;

5 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-[1-(1-iminoetil)piperid-4-ilmetilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilatas (22 junginys); $C_{36}H_{57}N_{11}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 740,9; Rasta: MH^+ : 740,5;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobezoilaminometil)-1-piperidin-karboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (23 junginys); $C_{36}H_{57}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 712,9; Rasta: MH^+ : 711,6;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 2-(1-metoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil-1-piperazinkarboksilatas (24 junginys); $C_{37}H_{57}N_9O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 756,9; Rasta: MH^+ : 756,7; ir

3-{4-[2-(4-{*cis*-5-[4-(4-amidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil-oksi]ciklooktiloksikarbonil}piperazin-1-ilkarbonilamino)etil]piperid-1-ilkarbonil}propiono rūgštis (25 junginys); $C_{39}H_{60}N_9O_9$. Išskaičiuota: MH^+ : 799,0; Rasta: MH^+ : 798,6.

Sintetinant kaip 8 pavyzdyje ir pakeičiant izocianatą aktyvuotu esteriu, gauti šie I formulės junginiai:

20

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazin-karboksilato 4-imidazol-4-ilacetil-1-piperazinkarboksilatas (26 junginys); $C_{32}H_{46}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 667,8; Rasta: MH^+ : 667,7;

25 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksi-lato 4-(*E*-3-imidazol-4-ilakriloil)-1-piperazinkarboksilatas (27 junginys); $C_{33}H_{46}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 679,9; Rasta: MH^+ : 679,8;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksi-lato 4-(3-imidazol-4-ilpropionil)-1-piperazinkarboksilatas (28 junginys); $C_{33}H_{48}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 681,8; Rasta: MH^+ : 681,7;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(5-imidazol-4-ilvaleril)-1-piperazinkarboksilatas (29 junginys); $C_{35}H_{52}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 709,9; Rasta: MH^+ : 709,5;

5 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (30 junginys); $C_{36}H_{54}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 723,9; Rasta: MH^+ : 723,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazol-1-ilmetilfenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas (31 junginys); $C_{39}H_{52}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 757,9; Rasta: MH^+ : 757,2;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazol-1-ilmetilbenzoil)-1-piperazinkarboksilatas (32 junginys); $C_{38}H_{50}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 743,9; Rasta: MH^+ : 743,7;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-1-ilmetilbenzoil)-1-piperazinkarboksilatas (33 junginys); $C_{38}H_{50}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 743,9; Rasta: MH^+ : 743,6;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(7-imidazol-1-ilheptanoil)-1-piperazinkarboksilatas (34 junginys); $C_{37}H_{56}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 737,9; Rasta: MH^+ : 737,6;

20 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-[6-(2-metilimidazol-1-il)heksanoil]-1-piperazinkarboksilatas (35 junginys); $C_{37}H_{56}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 737,9; Rasta: MH^+ : 737,3;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazol-1-ilfenoksiacetil)-1-piperazinkarboksilatas (36 junginys); $C_{38}H_{50}N_{10}O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 759,9; Rasta: MH^+ : 759,3;

25 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-[6-(4-metilimidazol-1-il)heksanoil]-1-piperazinkarboksilato

ir *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-[6-(5-metilimidazol-1-il)heksanoil]-1-piperazinkarboksilato mišinys (37 junginys); $C_{37}H_{56}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 737,9; Rasta: MH^+ : 738,2;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas (38 junginys); $C_{36}H_{57}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 712,9; Rasta: MH^+ : 712,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas (39 junginys); $C_{36}H_{56}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 697,9; Rasta: MH^+ : 697,5;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletil)(metil)karbamoil-1-piperazinkarboksilatas (40 junginys); $C_{36}H_{58}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 727,9; Rasta: MH^+ : 727,6;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletil)(metil)karbamoil-1-piperazinkarboksilatas (41 junginys); $C_{36}H_{57}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 712,9; Rasta: MH^+ : 712,7;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletoksikarbonil)-1-piperazinkarboksilatas (42 junginys); $C_{35}H_{55}N_9O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 714,9; Rasta: MH^+ : 714,5;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazol-1-ilfenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas (43 junginys); $C_{38}H_{50}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 743,9; Rasta: MH^+ : 743,6;

20 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (44 junginys); $C_{36}H_{53}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 708,9; Rasta: MH^+ : 708,8;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-pirid-4-iltiopropionil)-1-piperazinkarboksilatas (45 junginys); $C_{35}H_{49}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 724,9; Rasta: MH^+ : 724,4;

25 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-pirid-4-iltioacetil-1-piperazinkarboksilatas (46 junginys); $C_{34}H_{47}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 710,9; Rasta: MH^+ : 710,8;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-pirid-4-iltiopropionil)-1-piperazinkarboksilatas (47 junginys); $C_{35}H_{48}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 709,9; Rasta: MH^+ : 709,3;

- cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (48 junginys); $C_{36}H_{54}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 723,9; Rasta: MH^+ : 723,5;
- 5 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(benzoimidazol-6-ilkarbonil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (49 junginys); $C_{35}H_{47}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 703,8; Rasta: MH^+ : 703,4;
- cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (50 junginys); $C_{36}H_{53}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 708,9; Rasta: MH^+ : 708,6;
- 10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (51 junginys); $C_{37}H_{54}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 707,9; Rasta: MH^+ : 707,5;
- cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (52 junginys); $C_{35}H_{52}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 708,9; Rasta: MH^+ : 708,4;
- 15 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-pirid-4-ilkarbamoilacetil)-1-piperazinkarboksilatas (53 junginys); $C_{35}H_{47}N_9O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 706,8; Rasta: MH^+ : 706,3;
- cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-pirid-4-ilpropionil)-1-piperazinkarboksilatas (54 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 707,9; Rasta: MH^+ : 707,3;
- cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-[pirid-4-il-(tret-butoksikarbonil)amino]propionil-1-piperazinkarboksilatas (55 junginys); $C_{40}H_{58}N_{10}O_8$. Išskaičiuota: $MH_2^{2+}/2$: 404,5; Rasta: $MH_2^{2+}/2$: 404,2;
- 25 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-piperazin-4-ilkarbonilpropionil)-1-piperazinkarboksilatas (56 junginys); $C_{35}H_{54}N_{10}O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 727,9; Rasta: MH^+ : 727,5;
- cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-piperid-4-ilkarbonilaminoacetil)-1-piperazinkarboksilatas (57 junginys); $C_{35}H_{54}N_{10}O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 727,9; Rasta: MH^+ : 727,5;
- 30

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(5-imidazol-4-ilvaleril)-1-piperazinkarboksilatas (58 junginys); $C_{35}H_{52}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 708,9; Rasta: MH^+ : 709,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-piperazin-4-ilkarbonilpropionil)-1-piperazinkarboksilatas (59 junginys); $C_{36}H_{54}N_8O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 711,9; Rasta: MH^+ : 711,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperazinkarboksilato 4-piperid-4-ilkarbonilaminoacetil)-1-piperazinkarboksilatas (60 junginys); $C_{36}H_{54}N_8O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 711,9; Rasta: MH^+ : 711,4;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-[3-(2-aminopirimidin-5-il)propionil]-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (61 junginys); $C_{34}H_{49}N_{11}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 708,8; Rasta: MH^+ : 708,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-[6-(2-aminopirid-3-il)propionil]-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (62 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 707,8; Rasta: MH^+ : 707,4;

15 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-[4-(4-pirid-4-iltio)butiril]-1-piperazinkarboksilatas (63 junginys); $C_{36}H_{51}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 738,9; Rasta: MH^+ : 738,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-[3-(2-amino-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)propionil]-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (64 junginys); $C_{34}H_{48}N_{10}O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 725,8; Rasta: MH^+ : 725,2;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-pirperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas (65 junginys); $C_{36}H_{56}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 697,9; Rasta: MH^+ : 697,4;

25 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperidinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas (66 junginys); $C_{37}H_{57}N_7O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 696,9; Rasta: MH^+ : 696,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(1-amidinopiperid-4-ilacetil)-1-piperidinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (67 junginys); $C_{35}H_{57}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 700,9; Rasta: MH^+ : 700,5;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidin-4-piperidilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-1-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas (68 junginys); $C_{35}H_{60}N_8O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 689,9; Rasta: MH^+ : 689,4;

5 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(1-amidin-4-piperidilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (69 junginys); $C_{35}H_{57}N_9O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 700,9; Rasta: MH^+ : 700,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (70 junginys); $C_{36}H_{53}N_9O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 708,9; Rasta: MH^+ : 708,4;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(amidinobenzoilaminometil)-1-piperidinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (71 junginys); $C_{37}H_{54}N_8O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 707,9; Rasta: MH^+ : 707,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-1-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (72 junginys); $C_{36}H_{52}N_8O_6$.

15 Išskaičiuota: MH^+ : 693,9; Rasta: MH^+ : 693,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas (73 junginys); $C_{36}H_{55}N_7O_6$. Išskaičiuota:

MH^+ : 682,9; Rasta: MH^+ : 682,4;

20 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(6-imidazol-4-ilheksanoil)-1-piperazinkarboksilatas (74 junginys); $C_{36}H_{52}N_8O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 693,9; Rasta: MH^+ : 693,4; ir

cis-1,5-ciklooktileno 4-(amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-[4-(2-(1-*tret*-butilkarboniloksimetoksikarbonil)piperid-4-iletilkarbamoil)-1-

piperazinkarboksilatas (75 junginys); $C_{42}H_{65}N_9O_{10}$. Išskaičiuota: MH^+ : 857,0;

25 Rasta: MH^+ : 856,6.

9 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno di(4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas)

30 *cis*-1,5-Ciklooktileno di(chlorformiatas) (3,69 g, 13,7 mmol), gautas kaip 5 pavyzdyje, ir DIEA (7,2 ml, 41 mmol) sudėti į DMF (25 ml) ir pridėta *tret*-butilo 1-

piperazinkarboksilato (5,1 g, 27,4 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų, po to sukonzentruojamas vakuume ir gaunamos pusiau-kietos nuosėdos. Jos paskirstomos tarp dichlormetano (50 ml) ir vandens (50 ml), dichlormetano sluoksnis perplaunamas 0,1 N vandenine vandenilio chlorido rūgštimi (2x, 25 ml), išdžiovinamas (MgSO₄) ir nufiltruojamas. Nugarinus vakuume, gaunamas *cis*-1,5-ciklooktileno di(4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas) kaip amorfinė kieta medžiaga; ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 4,80 (m, 2H), 3,40 (pl s, 16H), 2,00-1,40 (m, 12H), 1,40 (s, 18H).

10 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno di[4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas]
(76 junginys)

Toliau pateikiamas I formulės junginių, kurioje R¹ ir R² kiekvienas yra 2-piperid-4-iletilas, X¹ ir X⁹ kiekvienas yra -NHC(O), X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas, X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-, X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis ir X⁵ yra *cis*-ciklooktilenas, gavimo būdas.

cis-1,5-Ciklooktileno di(4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas) (47,9 mg, 0,088 mmol), gautas kaip 9 pavyzdyje, paveikiamas TFA (1 ml) tiksliai 10 minučių, duoda bespalvę alyvą. Mišinys sukonzentruojamas vakuume, o liekana ištrinama su etilo eteriu (2x, 5 ml) ir pakartotinai džiovinama vakuume, duoda amorfinę kietą medžiagą. Kietos nuosėdos paveikiamos DMF (5 ml) ir DIEA (100 ml, 0,5 mmol), o po to į tirpalą pridedama *tret*-butilo 4-(2-izocianatetil)-1-piperidinkarboksilato (460 ml, 0,39 M/DMF, 0,18 mmol). Mišinys maišomas 12 valandų ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištrinama vandenyje (2x, 5 ml) ir išdžiovinama vakuume, duoda geltonas nuosėdas. Nuosėdos paveikiamos TFA (2 ml) ir mišinys sukonzentruojamas vakuume. Liekana sudėta į vandenį. Gryninama iš vandeninio mišinio preparatyvine atvirkščių fazių HPLC, o po to liofilizuojama, gaunant *cis*-1,5-ciklooktileno di[4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-

piperazinkarboksilata] kaip bespalvę amorfinę kietą medžiagą; Elektropurškimo LRMS: $C_{34}H_{60}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 677,9; Rasta: 677,6.

Sintetinant kaip 10 pavyzdyje ir pakeičiant skirtingas pradines medžiagas, buvo gautas *cis*-1,5-ciklooktileno di[4-(4-metilaminometilbenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas] (77 junginys); $C_{38}H_{56}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 721,9; Rasta: 721,7.

Sintetinant kaip 10 pavyzdyje ir pakeičiant izocianatą į aktyvuotąjį esterį, gauti sekantys I formulės junginiai:

cis-1,5-ciklooktileno di[4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas] (78 junginys); $C_{36}H_{62}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 675,9; Rasta: 675,6; ir

para-dimetilenfenileno di[4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatas] (79 junginys); $C_{36}H_{56}N_6O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 669,9; Rasta: 669,4.

11 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas

tret-Butilo 4-chlorkarbonil-1-piperazinkarboksilatas (188 mg, 0,76 mmol), gautas kaip 3 pavyzdyje, sudedamas į dichlormetaną (10 ml) ir pridedama DIEA (150 ml), 0,86 mmol). 1-(3-Aminopropil)imidazolas (100 ml, 0,84 mmol) sušvirkščiamas švirkštu, ir mišinys maišomas 12 valandų. Į mišinį pridedama dichlormetano (10 ml), o organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (1x, 10 ml), džiovinamas ($MgSO_4$) ir filtruojamas. Sukoncentravus, gaunamas *tret*-butilo 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (230 mg, 0,68 mmol, 90 % išeiga) kaip bespalvė alyva; 1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,60 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (tr, 1H), 3,95 (tr, 2H), 3,30 (s, 8H), 3,00 (kv, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

12 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-aminometil-1-benzenkarbamato hidrochloridas

4-Aminobenzilaminas (5,56 g, 45,6 mmol) sudedamas į vandenį (45 ml) ir į gautą tirpalą pridedama citrinų rūgšties (9,63 g, 50 mmol). Į tirpalą sulašiamas di-*tret*-butilo dikarbonato (9,94 g, 45,5 mmol) tirpalas dioksane (20 ml) ir mišinys kambario temperatūroje maišomas 48 valandas, gaunant geltoną suspensiją.

5 Suspensija perfiltruojama ir vandeninis tirpalas pašarminamas pertekliumi kieto natrio karbonato, o po to ekstrahuojamas etilo acetatu (3x, 35 ml). Sujungti ekstraktai perplaunami sočiu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinami (MgSO_4), perfiltruojami ir sukonzentruojami vakuume, gaunant baltą kietą medžiagą. Kietą medžiagą sudedama į metanolį (30 ml), tirpalas parūgštinamas

10 vandenilio chloridu dioksane (4 M, 8,4 ml, 33,6 mmol), o po to įpilama etilo eterio (100 ml), ir gaunama suspensija. Susidariusi medžiaga nufiltruojama. Išdžiovinus vakuume, gaunamas *tret*-butilo 4-aminometil-1-benzenkarbamato hidrochloridas (7,2 g, 27,8 mmol, 61 % išeiga) kaip bespalvė kietą medžiaga; ^1H -BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,43 (s, 1H), 8,20 (pl s, 3H), 7,40 (dd AB, 4H), 3,92 (m, 2H), 1,50 (s,

15 9H).

13 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-izocianatometil-1-benzenkarbamatas

20 *tret*-Butilo 4-aminometil-1-benzenkarbamato hidrochloridas (3,39 g, 13,1 mmol), gautas kaip 12 pavyzdyje, sudedamas į dichlormetaną (120 ml) 0 °C temperatūroje, o po to pridedama piridino (4,3 ml, 53 mmol) ir trifosgeno (1,3 g, 4,4 mmol). Per 30 minučių mišiniui leidžiama įšilti iki kambario temperatūros, o po to pridedama vandeninės vandenilio chlorido rūgšties (0,5 N, 100 ml). Organinis

25 sluoksnis džiovinamas (MgSO_4) ir perfiltruojamas. Sukonzentravus, gaunamas *tret*-butilo 4-izocianatometil-1-benzenkarbamatas (2,7 g, 11 mmol, 84 % išeiga) kaip geltona kietą medžiaga; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,29 (dd AB, 4H), 6,55 (pl s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

14 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato
4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas
(80 junginys).

5

Toliau pateikiamas I formulės junginių, kurioje R¹ yra 4-aminobenzilas, R² yra 3-imidazol-1-ilpropilas, X¹ ir X⁹ kiekvienas yra -NHC(O)-, X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas, X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-, X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis ir X⁵ yra *cis*-ciklooktilenas, gavimo būdas.

10 (a) *tret*-Butilo 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (225 mg, 0,67 mmol), gautas kaip 11 pavyzdyje, paveikiamas TFA (1 ml) tiksliai 10 minučių. Mišinys sukonzentruojamas vakuume, o liekana užpilama dichlormetanu (10 ml), ir į tirpalą pridedamas DIEA perteklius (1,0 ml). Į gautą tirpalą pridedamas *cis*-1,5-ciklooktileno chlorformiato 4-*tret*-butoksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas
15 (279 mg, 0,67 mmol), gautas kaip 6 pavyzdyje, dichlormetane (5 ml) ir mišinys maišomas 1 valandą. Pridedama dichlormetano (10 ml), o organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (1x, 10 ml), džiovinamas (MgSO₄) ir perfiltruojamas. Sukonzentravus, gaunamas nevalytas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato *tret*-
20 butoksikarbonil-1-benzenkarbamato aduktas kaip bespalvės putos.

(b) Aduktas, gautas (a) dalyje, paveikiamas TFA (1 ml) tiksliai 10 minučių ir po to mišinys sukonzentruojamas vakuume. Liekana sudėta į DMF (10 ml) ir pridedami DIEA (1,5 ml) perteklius, bei *tret*-butilo 4-izocianatometil-1-benzenkarbamatas (165 mg, 0,67 mmol), gautas kaip 13 pavyzdyje. Mišinys
25 maišomas 12 valandų ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana sudedama į vandenį (15 ml), o vandeninis tirpalas išekstrahuojamas etilo acetatu (1x, 15 ml). Vandeninis sluoksnis pašarminamas 1,0 M vandeninio natrio hidroksido tirpalu, o po to išekstrahuojamas dichlormetanu. Dichlormetano tirpalas išdžiovinamas (MgSO₄) ir perfiltruojamas. Sukonzentravus vakuume, gaunamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas kaip bespalvės putos; ¹H-BMR (300
30

MHz, CDCl₃): 7,45 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 4,85-4,70 (m, 4H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (tr, 2H), 3,50-3,30 (m, 18H), 2,00 (m, 2H), 1,90-1,50 (m, 12H).

5 Sintetinant kaip 14 pavyzdyje ir pakeičiant atitinkamas pradines medžiagas, gauti šie I formulės junginiai:

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-pirid-4-iletikarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (81 junginys);

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-piperid-4-ilpropil)-1-piperazinkarboksilatas (82 junginys); ir

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutil)-1-piperazinkarboksilatas (83 junginys).

15 15 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (84 junginys)

20 Toliau pateikiamas I formulės junginio, kurioje R¹ yra 4-guanidinobenzilas, R² yra 3-imidazol-1-ilpropilas, X¹ ir X⁹ kiekvienas yra -NHC(O)-, X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas, X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-, X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis ir X⁵ yra *cis*-ciklooktilenas, gavimo būdas.

25 *cis*-1,5-Ciklooktileno 4-(4-aminobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas, gautas 14 pavyzdyje, sudėtas į metanolį, į kuriuos pridedama etilo eterio ir perteklius vandenilio chlorido (4 M/dioksane). Mišinys sukonzentruojamas ir išdžiovinamas vakuume. Pridedamas cianamido perteklius (1,0 g) ir mišinys šildomas 2 valandas 65 °C temperatūroje, gaunant geltoną tirpalą. Mišinys paliekamas atšalti iki kambario 30 temperatūros ir po to ištrinamas su etilo acetatu (3x, 10 ml). Netirpios nuosėdos sudedamos į vandenį. Gryninant iš vandeninio mišinio preparatyvine atvirkščių

fazių HPLC, gaunamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-1-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas kaip bespalvė amorfinė medžiaga; Elektropurškimo LRMS: $C_{34}H_{51}N_{11}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 710,9; Rasta: MH^+ : 710,6.

5

Sintetinant kaip 15 pavyzdyje ir keičiant skirtingas pradines medžiagas, buvo gauti šie I formulės junginiai:

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-pirid-4-iletikarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (85 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 707,9; Rasta: MH^+ : 707,6;

cis-1,5-ciklooktileno 3-piperid-4-ilpropil-1-piperidinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (86 junginys); ir

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-piperid-4-ilbutil)-1-piperidinkarboksilatas (87 junginys); $C_{37}H_{60}N_8O_5$. Išskaičiuota: MH^+ : 697,9; Rasta: MH^+ : 697,7.

15

16 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilato chlorformiatas

20

Benzilo 1-piperazinkarboksilatas (1,0 g, 4,53 mmol, 1,0 ekv.) ir DIEA (0,88 ml, 4,98 mmol, 1,1 ekv.) sulašinami 0 °C temperatūroje į *cis*-1,5-ciklooktileno di(chlorformiatą) (1,2 g, 4,53 mmol, 1,0 ekv.), gautą kaip 5 pavyzdyje, dichlormetane (25 ml). Reakcijos mišinys maišomas 22 valandas, o po to paliekamas įšilti iki kambario temperatūros. Mišinys padalinamas tarp dichlormetano, 0,05 N vandeninės vandenilio chlorido rūgšties ir sotaus vandeninio natrio chlorido tirpalo. Vandeninis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Nuosėdos gryninamos sparčiąja kolonėlių chromatografija, eliuojant su 20 % ir 30 % etilo acetatu/heksane, gaunant *cis*-1,5-ciklooktileno 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilato chlorformiatą (0,81 g, 1,81 mmol, 40 %

30

išeiga) kaip geltoną alyvą; IR: 2939 (s), 2863 (m), 1770 (s), 1732 (s), 1696 (s); ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,45 (s, 8H), 1,50-2,05 (m, 12H).

5

17 PAVYZDYS

1-[*cis*-5-(4-Benziloksikarbonilpiperazin-1-ilkarboniloksi)ciklooktiloksikarbonil]-4-piperidinkarboksirūgštis

Heksahidroizonikotino rūgštis (75 mg, 0,58 mmol, 1,1 ekv.) ir DIEA (0,23 ml, 1,33 mmol, 2,5 ekv.) sudedami 0 °C temperatūroje į *cis*-1,5-ciklooktileno 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilato chlorformiatą (0,24 g, 0,53 mmol, 1,0 ekv.), gautą kaip 16 pavyzdyje, dichlormetane (10 ml), gaunant baltą suspensiją. Suspensija maišyta 18 valandų, o po to paliekama įšilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys padalinamas tarp dichlormetano ir 0,05 N vandeninės vandenilio chlorido rūgšties. Sukoncentravus organinį sluoksnį, gaunama nevalyta 1-[*cis*-5-(4-benziloksikarbonilpiperazin-1-ilkarboniloksi)ciklooktiloksikarbonil]-4-piperidinkarboksirūgštis (0,36 g) kaip bespalvė alyva; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,45 (s, 8H), 2,75 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,50-1,90 (m, 16H).

20

18 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilato 4-[2-(1-*tret*-butoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilatas

25

1-Hidroksibenzotriazolo hidratas (80 mg, 58,3 mmol, 1,1 ekv.), *tret*-butilo 4-(2-aminoetil)-1-piperidinkarboksilatas (0,14 g, 0,53 mmol, 1,0 ekv.) ir 4-metilmorfolinas (0,15 ml, 1,33 mmol, 2,5 ekv.) sudedami į nevalytą 1-[*cis*-5-(4-benziloksikarbonilpiperazin-1-ilkarboniloksi)ciklooktiloksikarbonil]-4-piperidinkarboksirūgštį (0,36 g, 0,53 mol, 1,0 ekv.), gautą kaip 17 pavyzdyje, dimetilformamide (5 ml). Į reakcijos mišinį 0 °C temperatūroje sudedamas 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas (0,13 g, 0,66 mmol, 1,25

30

ekv.). Tirpalas 0 °C temperatūroje maišomas 1,5 valandos ir 3 dienas 23 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys padalinamas tarp dichlormetano ir 0,05 N vandeninės vandenilio chlorido rūgšties, sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, vandens (dvi porcijos) ir sotaus natrio chlorido tirpalo. Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir sukonzentruojamas. Nuosėdos gryninamos sparčiąja kolonėlių chromatografija, eliuojant su 3 % metanolio/dichlormetane, gaunant *cis*-1,5-ciklooktileno 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilato 4-[2-(*tret*-butoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilatą (0,15 g, 0,2 mmol, 37 % išeiga per dvi stadijas) kaip geltoną alyvą; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,45 (m, 10H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,50-1,90 (m, 23H), 1,45 (s, 9H); Elektropurškimo LRMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_9$. Išskaičiuota: MH^+ : 756,97; Rasta: MH^+ : 757,0.

19 PAVYZDYS

15 *cis*-1,5-Ciklooktileno 1-piperazinkarboksilato 4-[2-(1-*tret*-butoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilatas

Etanolis (3 ml) azoto atmosferoje užpilamas ant *cis*-1,5-ciklooktileno 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilato 4-[2-(*tret*-butoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilato (0,15 g, 0,20 mmol, 1,0 ekv.), gauto kaip 18 pavyzdyje, ir 5 % paladžio ant anglies (75 mg, 0,50 masės ekv.). Mišinys maišomas leidžiant vandenilį (1 atm) 17 valandų 23 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys vėl patalpinamas į azoto atmosferą ir perfiltruojamas. Sukonzentravus gaunamas *cis*-1,5-ciklooktileno 1-piperazinkarboksilato 4-[2-(*tret*-butoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilatas (110 mg, 0,18 mmol, 90 % išeiga) kaip bespalvė alyva; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 5,5 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,1 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,60-2,85 (m, 8H), 2,10 (m, 1H), 1,50-1,95 (m, 23H), 1,45 (s, 9H); Elektropurškimo LRMS: $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 622,83; Rasta: MH^+ : 622,7.

20 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperidinkarboksilatas
(88 junginys)

5

Toliau pateikiamas I formulės junginio, kurioje R¹ yra 4-guanidinobenzilas, R² yra 2-piperid-1-iletilas, X¹ ir X⁹ kiekvienas yra -NHC(O), X² yra 1,4-piperazinilenas, X⁸ yra 4,1-piperidilenas, X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-, X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis ir X⁵ yra *cis*-ciklooktilenas, gavimo būdas.

10 Trifosgenas (30 mg, 0,10 mmol, 0,58 ekv.) ir piridinas (30 ml, 0,39 mmol, 2,1 ekv.) supilami 0 °C temperatūroje į *cis*-1,5-ciklooktileno 1-piperazinkarboksilato 4-[2-(*tert*-butoksikarbonilpiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilatą (0,11 g, 0,18 mmol, 1,0 ekv.), gautą 19 pavyzdyje, dichlormetane (2 ml). reakcijos mišinys maišomas 3 valandas 0 °C temperatūroje.

15 Reakcijos mišinys padalinamas tarp dichlormetano, 0,05 N vandeninės vandenilio chlorido rūgšties, ir sotaus natrio chlorido tirpalo. Organinis sluoksnis išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir sukonzentruojamas, gaunant rudas aliejeingas nuosėdas. 4-Guanidinbenzilamino dihidrochloridas (43 mg, 0,20 mmol, 1,1 ekv.) ir DIEA (0,16 ml, 0,90 mmol, 5,0 ekv.) dimetilformamide (2ml) sudedami į nuosėdas, 20 gaunant suspensiją. Suspensija maišoma 18,5 valandos 23 °C temperatūroje, o po to sukonzentruojama. Nuosėdos sudedamos į 50 % TFA/dichlormetane (4 ml) ir mišinys maišomas 45 minutes 23 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, o liekana apdorojama eteriu ir išdžiovinama vakuume. Nuosėdos gryninamos preparatyvine atvirkšių fazių HPLC ir liofilizuojamos, duoda 25 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperidinkarboksilatas kaip bespalvę amorfinę medžiagą; Elektropurškimo LRMS: C₃₆H₅₈N₉O₆. Išskaičiuota: MH⁺: 712,91; Rasta: MH⁺: 712,8.

Sintetinant kaip 20 pavyzdyje ir pakeičiant skirtingas pradines medžiagas, gaunami šie I formulės junginiai:

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinoftenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-4-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (89 junginys); $C_{34}H_{50}N_{10}O_6$.

5 Išskaičiuota: MH^+ : 695,9; Rasta: MH^+ : 695,4;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinoftenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-imidazol-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (90 junginys); $C_{33}H_{48}N_{10}O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 681,3; Rasta: MH^+ : 680,9;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinoftenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-4-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (91 junginys); $C_{34}H_{50}N_{10}O_6$.

10 Išskaičiuota: MH^+ : 695,9; Rasta: MH^+ : 694,9;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinoftenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-imidazol-4-ilbutilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (92 junginys); $C_{35}H_{53}N_{10}O_6$.

Išskaičiuota: MH^+ : 709,9; Rasta: MH^+ : 709,4; ir

15 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(3-imidazol-4-ilpropilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (93 junginys); $C_{35}H_{51}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 709,9; Rasta: MH^+ : 710,4.

21 PAVYZDYS

20 3-Piperid-4-ilpropiono rūgšties hidrochloridas

4-Piridinakrilo rūgšties hidrochloridas (12,0 g, 64,6 mmol) ir 1,37 g platinos oksido suspenduojami acto rūgštyje (80 ml) ir hidrogeninama 12 valandų nuo 345 iki 414 kPa slėgyje. Mišinys praskiedžiamas vandeniu ir perfiltruojamas per celitą.

25 Kietos nuosėdos perplaunamos vandeniu (200 ml), o sujungti filtratai ir nuoplovos sukonzentruojami vakuume, gaunant baltą kietą medžiagą. Ši medžiaga suspenduojama mažame kiekyje metanolio ir gautas mišinys praskiedžiamas etilo eteriu (200 ml). Iškritusi medžiaga nufiltruojama ir perplaunama dietilo eteriu ir heksanu. Išdžiovinus ore, gaunamas 3-piperid-4-ilpropiono rūgšties
30 hidrochloridas (11,3 g, 58,1 mmol, 90 % išeiga) kaip bespalvė kietą medžiagą; 1H -

BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,75 (pl s, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,2 (t, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,25 (pl kv, 2H).

22 PAVYZDYS

5 3-(*tret*-Butoksikarbonil-4-il)propiono rūgštis

3-Piperid-4-ilpropiono rūgštis (5,07 g, 26,2 mmol), gauta kaip 21 pavyzdyje, ištirpinama 2N vandeniniame NaOH (40 ml, 80 mmol). THF (40 ml), o po to di(*tret*-butil)dikarbonatas (6,21 g, 28,4 mmol) sudedami, gaunant suspensiją. Suspensija
10 maišoma 22 valandas, praskiedžiama vandeniu ir sukonzentruojama vakuume. Liekana perplaunama dietilo eteriu (2x, 100 ml) ir vandeninė fazė parūgštinama iki pH 2-3 su 0,1 N vandeniniu KHSO_4 ir ekstrahuojama etilo acetatu (3x, 200 ml). Sujungtos organinės fazės perplaunamos sūrymu ir išdžiovinamos (Na_2SO_4). Sukonzentravus vakuume, gaunama 3-[4-(1-*tret*-butoksikarbonil)-4-
15 piperidil]propiono rūgštis (6,21 g, 24,1 mmol, 92 % išeiga) kaip bespalvė alyva, kuri bestovėdama išsikristalina; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 4,10 (pl d, 2H), 2,65 (pl t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,20-0,95 (m, 2H).

23 PAVYZDYS

20 *tret*-Butilo 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas

tret-Butilo 1-piperazinkarboksilatas (2,01 g, 10,8 mmol) ir DIEA (2,0 ml, 1,48 g, 11,5 mmol) 50-tyje ml ledu atšaldytame dichlormetane paveikiamas benzilo chlorformiatu (2,0 ml, 2,39 g, 14,0 mmol). Mišinys maišomas 42 valandas ir po to
25 padalinamas tarp etilo acetato ir 0,5 N KHSO_4 . Vandeninė fazė ekstrahuojama etilo acetatu, o sujungti organiniai sluoksniai perplaunami vandeniu ir sūrymu, išdžiovinami (MgSO_4) ir sukonzentruojami. Nuosėdos gryninamos chromatografiškai per silikagelį (etilo acetatas: heksanas, 1:3), duoda *tret*-butilo 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilatą (3,33 g, 10,4 mmol, 96 % išeiga) kaip
30 bespalvę kietą medžiagą; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (pl s, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,55-3,25 (m, 8H), 1,45 (s, 9H).

24 PAVYZDYS

Benzilo 1-piperazinkarboksilato hidrochloridas

tret-Butilo 4-benziloksikarbonil-1-piperazinkarboksilatas (1,01 g, 3,16 mmol), gautas kaip 23 pavyzdyje, suspenduojamas 4-se ml etilo acetato. Suspensija atšaldoma ledinio vandens vonioje ir į ją pridedama 4 N vandenilio chlorido (12 ml 1,4-dioksane). Gautas tirpalas ledo vonioje maišomas 30 minučių, o po to 30 minučių kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas dietilo eteriu (75 ml) ir iškrenta nuosėdos. Nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos dietilo eteriu. Išdžiovinus vakuumu, gaunamas benzilo 1-piperazinkarboksilato hidrochloridas (740 mg, 2,78 mmol, 88 % išeiga) kaip bespalvė kieta medžiaga; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9,25 (pl s, 2H), 7,33 (s, 5H), 5,06 (s, 2H), 3,58 (pl s, 4H), 3,04 (t, 4H).

15

25 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-[2-(4-benziloksikarbonilpiperazin-1-ilkarbonilamino)etil]-1-piperidinkarboksilatas

3-[4-(1-*tret*-Butoksikarbonil)-4-piperidil]propiono rūgštis (2,16 g, 8,4 mmol), gauta kaip 22 pavyzdyje, sausame benzene (28 ml) paveikiama trietilaminu (1,35 ml, 951 mg, 9,40 mmol) ir difenilfosforilazidu (2,05 ml, 2,62 g, 9,53 mmol). Reakcijos mišinys palaipsniui įšildomas iki užvirimo ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 3,5 valandos. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir po to sulašinamas į suspensiją, sudarytą iš benzilo 1-piperazinkarboksilato hidrochlorido (2,44 g, 9,19 mmol), gauto kaip 24 pavyzdyje, ir trietilamino (1,40 ml, 1,02 g, 10,0 mmol) sausame dichlormetane (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas 43 valandas ir praskiedžiamas etilo acetatu ir 0,5 N KHSO_4 . Organinis sluoksnis perplautas vandeniu, vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir sūrymu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir sukonzentruojamas. Nuosėdos gryninamos chromatografiškai per silikagelį (etilo acetatas: heksanas, 4:1; po to grynas etilo acetatas), duoda *tret*-butilo 4-[2-(4-benziloksikarbonilpiperazin-1-

ilkarbonilamino)etil]-1-piperidinkarboksilatą (3,84 g, 8,1 mmol, 96 % išeiga) kaip baltą kietą medžiagą; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (pl t, 1H), 4,05 (pl s, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,25 (kv, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,45 (s, 11H), 1,20-1,00 (m, 2H).

5

26 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-[2-(4-*tret*-butoksikarbonilpiperidin-4-il)etilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilato chlorformiatas

10 *tret*-Butilo 4-[2-(4-benziloksikarbonilpiperazin-1-ilkarbonilamino)etil]-1-piperidinkarboksilatas (2,03 g, 4,28 mmol), gautas kaip 25 pavyzdyje, ir 10 % paladžio ant anglies (570 mg) suspenduoti etanolyje (19 ml) hidrogeninami per naktį atmosferos slėgyje. Reakcijos mišinys perfiltruojamas, o katalizatorius perplaunamas etanolu. Filtratas ir nuoplovos sukonzentruojami vakuume, gauta

15 liekana ištirpinama dichlormetane (30 ml) ir paveikiama DIEA (500 ml). gautas tirpalas sulašinamas į *cis*-1,5-ciklooktileno di(chlorformiatą) (4,15 g, 15,4 mmol), gautą 5 pavyzdyje, ledo šaltumo dichlormetane (75 ml). Reakcijos mišinys maišomas per naktį ir praskiedžiamas vandeniniu KHSO_4 ir dichlormetanu. Vandeninė fazė išekstrahuojama dichlormetanu, o sujungti organiniai sluoksniai

20 perplaunami sūrymu, išdžiovinami (Na_2SO_4) ir sukonzentruojami. Nuosėdos gryninamos chromatografiškai per silikagelį (etilo acetatas: heksanas, 3:1; po to grynas etilo acetatas), duoda *cis*-1,5-ciklooktileno 4-[2-(4-*tret*-butoksikarbonilpiperidin-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilato chlorformiatą (1,02 g, 1,8 mmol, 42 % išeiga) kaip šviesiai geltoną alyvą; ^1H -BMR (300 MHz,

25 CDCl_3): 5,00-4,90 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,35 (pl t, 1H), 4,05 (pl d, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 4H), 3,25 (kv, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,05-1,55 (m, 17H), 1,40 (s, 9H), 1,25-1,00 (m, 2H).

27 PAVYZDYS

4-Cianofenilacto rūgštis

30

2-(4-Cianofenil)etanolis (5,00g, 34,0 mmol) ištirpinamas acetone (140 ml) ir atšaldomas iki 10-15 °C. Palaikant vidinę temperatūrą žemiau 30 °C, sulašinamas tirpalas, sudarytas iš CrO_3 vandeninėje H_2SO_4 , kol oranžinė spalva išlieka, gaunant suspensiją. Suspensija maišoma 45 minutes ir nufiltruojama. Kieta dalis
5 perplaunama acetonu (150 ml), o sujungti filtratai ir nuoplovos 30 minučių maišomi su 2-propanoliu (20 ml). Mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana sudedama į etilo acetatą, o tirpalas perplaunamas su 0,5 N vandeniniu KHSO_4 , vanduo ir sūrymas sukonzentruojami. Liekana ištirpinama dichlormetane, o tirpalas paveikiamas natrio hidroksidu (1,56
10 g) vandenyje (100 ml). Vandinė fazė išekstrahuojama dichlormetanu ir parūgštinama koncentruota druskos rūgštimi iki pH 1-2, gaunant nuosėdas. Nuosėdos perplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos ore. Išdžiovinus vakuume, gaunama 4-cianofenilacto rūgštis (3,36 g, 20,7 mmol, 61 % išeiga) kaip balti milteliai; $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,63 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,72 (s, 2H).

15

28 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-(4-cianofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas

Mišinys, susidedantis iš 4-cianofenilacetilacto rūgšties (890 mg, 5,52
20 mmol), gautos 27 pavyzdyje, etileno dichlorido (1,16 g, 6,07 mmol) ir 1-hidroksibenzotriazolo hidrato (820 mg, 6,07 mmol) suspenduojamas tetrahidrofurane (18 ml), o po to pridedami 1-piperazinkarboksilatas (1,04g, 5,60 mmol) ir DIEA, ir susidaro homogeninis tirpalas. Šis tirpalas sukonzentruojamas vakuume, o liekana paveikiama 0,2 N KHSO_4 . Mišinys perfiltruojamas, o gauta
25 kieta medžiaga perplaunama vandeniu. Išdžiovinus vakuume, gaunasi *tret*-butilo 4-(4-cianofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas (1,68 g, 5,1 mmol, 92 % išeiga) kaip kieta medžiaga. $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,70 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

29 PAVYZDYS

tret-Butilo 4-[(4-(N-hidroksiamidino)fenilacetil)]-1-piperazinkarboksilatas

tret-Butilo 4-(4-cianofenilacetil)-1-piperazinkarboksilatas (1,68 g, 5,1 mmol),
5 gauto kaip 28 pavyzdyje, sausame etanolyje (10 ml) paveikiamas hidroksilamino
hidrochloridu (461 mg, 6,63 mmol) ir trietilaminu (924 ml, 671 mg, 6,63 mmol).
Mišinys virinamas su gįžtamuoju šaldytuvu 3,5 valandos, atšaldomas iki kambario
temperatūros, o po to sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama
etanolyje, perfiltruojama ir filtratas, šaldomas per naktį, duoda kristalinį produktą.
10 Kristalai nufiltruojami ir perplaunami šaltu etanolium. Išdžiovinus ore, gaunasi *tret*-
butilo 4-[(4-(N-hidroksiamidino)fenilacetil)]-1-piperazinkarboksilatas (1,62 g, 4,5
mmol, 88 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,60 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,20
(d, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (pl s, 4H), 3,25 (pl s, 4H), 1,40 (s, 9H).

15

30 PAVYZDYS

4-Piperazin-1-ilkarbonilmetilbenzamidino bis(trifluoracetatas)

tret-Butilo 4-[(4-(N-hidroksiamidino)fenilacetil)]-1-piperazinkarboksilatas
(635 mg, 1,81 mmol), gautas kaip 29 pavyzdyje, ir 10 % paladžio ant anglies (200
20 mg) suspenduojami acto rūgštyje (12 ml), ir į gautą suspensiją per naktį
barbatuojamas vandenilis. Reakcijos mišinys perfiltruojamas, o katalizatorius
perplaunamas acto rūgštimi. Sujungti filtratai ir nuoplovos sukonzentruojami
vakuume ir liekana ištirpinama TFA. Tirpalas laikomas 1 valandą, o po to
sukonzentruojamas vakuume. Liekana nugarinama nuo dichlormetano ir
25 metanolio mišinio ir po to suspenduojama dietilo etryje. Iškritę dalelės
nufiltruojamos. Išdžiovinus, gaunamas 4-piperazin-1-ilkarbonilmetilbenzamidino
bis(trifluoracetatas) (1,04 g, 1,81 mmol, 100 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-
d₆): 9,30 (d, 4H), 9,15 (pl s, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (pl d,
4H), 4,20-3,90 (m, 4H).

30

31 PAVYZDYS

cis-1,5-Ciklooktileno 4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas
(94 junginys)

5

Toliau pateikiamas I formulės junginio, kurioje R¹ yra 4-amidinobenzilas, R² yra 2-piperid-1-iletilas, X¹ yra -C(O)- ir X⁹ yra -NHC(O)-, X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas, X³ ir X⁷ kiekvienas yra -C(O)O-, X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis ir X⁵ yra *cis*-ciklooktilenas, gavimo būdas.

10 4-Piperazin-1-ilkarbonilmetilbenzamidino bis(trifluoracetatas) (80 mg, 0,17 mmol), gautas kaip 30 pavyzdyje, ištirpinamas DMF (1,0 ml), o gautas tirpalas paveikiamas DIEA (150 ml). Pridedamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-[2-(4-tret-butoksikarbonilpiperidin-4-il)etilkarbamoil]-1-piperidinkarboksilato chlorformiatas (100 mg), gautas kaip 26 pavyzdyje, DMF-e (1,0 ml) ir mišinys maišomas per
15 naktį, o po to sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama dichlormetane ir TFA (1:1) ir mišinys sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištrinama su dietilo eteriu, gaunant į putas panašias liekanas. Išgryninus liekaną atvirkščių fazių preparatyvine HPLC ir grynas frakcijas liofilizavus, gaunamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-
20 piperazinkarboksilatas kaip bespalvė kietą medžiagą; Elektropurškimo LRMS: C₃₅H₅₄N₈O₈. Išskaičiuota: MH⁺: 683,9; MH₂⁺²/2: 342,5; Rasta: MH⁺: 683,8. MH₂⁺²/2: 342,3.

Sintetinant kaip 31 pavyzdyje ir pakečiant skirtingas pradines medžiagas,
25 buvo gauti šie I formulės junginiai:

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinopiperid-4-ilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas (95 junginys); C₃₄H₅₉N₉O₆. Išskaičiuota: MH⁺: 690,9; Rasta: MH⁺: 690,6;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzoilaminometil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkaroksilatas (96 junginys); $C_{36}H_{56}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 697,9; Rasta: MH^+ : 697,7;

5 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkaroksilatas (97 junginys); $C_{35}H_{55}N_9O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 698,9; Rasta: MH^+ : 698,7;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilsulfonilaminometil)-1-piperidinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkaroksilatas (98 junginys); $C_{35}H_{56}N_8O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 733,9; Rasta: MH^+ : 733,4;

10 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-[2-(1-amidinopiperid-4-il)etilkarbamoil]-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkaroksilatas (99 junginys); $C_{35}H_{62}N_{10}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 719,9; Rasta: MH^+ : 719,5;

15 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilkarbamoilmetil)-1-piperidinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkaroksilatas (100 junginys); $C_{36}H_{56}N_8O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 697,9; Rasta: MH^+ : 695,6;

cis-1,5-ciklooktileno 4-(4-N-metoksikarbonilamidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkaroksilatas (101 junginys); $C_{37}H_{57}N_9O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 756,9; Rasta: MH^+ : 756,4; ir

20 *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 3-piperid-4-ilpropil)-1-piperidinkaroksilatas (102 junginys); $C_{36}H_{58}N_8O_5$. Išskaičiuota: MH^+ : 683,9; Rasta: MH^+ : 683,3.

32 PAVYZDYS

25 1,5-Pentametileno di[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatas]
(103 junginys)

30 Pateikiamas I formulės junginio, kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, X^1 ir X^9 kiekvienas yra $-NHC(O)-$, X^2 ir X^8 kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas, X^3 ir X^7 kiekvienas yra $-C(O)O-$, $X^4-X^6-X^5$ drauge yra 1,5-pentametilenas, gavimo būdas.

5 *tert*-Butilo 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato
 trifluoracetatas (306 mg, 0,62 mmol) paveikiamas švaria trifluoracto rūgštimi (1 ml)
 kambario temperatūroje 10 minučių, gaunant bespalvį homogeninį tirpalą. Skystis
 sukonzentruojamas, ir alyvos pavidalo nuosėdos ištrinamos su eteriu (3x, 10 ml),
 10 o po to išdžiovinamos vakuume iki bespalvių putų. Deblokuota piperazino druska
 sudedama į DMF (2,5 ml), o po to pridedama diizopropiletilamino (0,5 ml, 3,1
 mmol) ir 1,5-n-pentileno di(chlorformiato) (70 mg, 0,31 mmol), ir gautas mišinys
 maišomas vieną valandą kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys
 sukonzentruojamas, gauta liekana ištrinama su dietilo eteriu (3x, 10 ml), po to
 išdžiovinama vakuume. Nevalytas produktas sudedamas į vandenį (5 ml) ir
 gryninamas preparatyvine atvirkščių fazių HPLC ir liofilizuojamas, gaunant 1,5-
 pentametileno di[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatą] kaip
 bespalvę amorfinę medžiagą.; Elektropurškimo LRMS: $C_{33}H_{48}N_{12}O_6$. Išskaičiuota:
 MH^+ : 709,8; Rasta: MH^+ : 709,3.

15

Sintetinant kaip 32 pavyzdyje ir pakečiant skirtingas pradines medžiagas,
 buvo gauti šie I formulės junginiai:

20 1,4-tetrametileno di[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazin-
 karoksilatas] (104 junginys); $C_{32}H_{46}N_{12}O_6$. Išskaičiuota: MH^+ : 695,8; Rasta: MH^+ :
 695,8;

4-guanidinobenzilo 4-{5-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-
 ilkarbonil]valeril}-1-piperazinkarboksamidas (105 junginys); $C_{32}H_{46}N_{12}O_4$.
 Išskaičiuota: MH^+ : 663,8; Rasta: MH^+ : 663,4;

25 4-guanidinobenzilo 4-{6-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-
 ilkarbonil]heksanoil}-1-piperazinkarboksamidas (106 junginys); $C_{33}H_{48}N_{12}O_4$.
 Išskaičiuota: MH^+ : 677,8; Rasta: MH^+ : 677,4;

30 4-guanidinobenzilo 4-{7-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-
 ilkarbonil]heptanoil}-1-piperazinkarboksamidas (107 junginys); $C_{34}H_{50}N_{12}O_4$.
 Išskaičiuota: MH^+ : 691,9; Rasta: MH^+ : 691,5;

4-guanidinobenzilo 4-{8-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]oktanoil}-1-piperazinkarboksamidas (108 junginys); $C_{37}H_{57}N_9O_8$. Išskaičiuota: MH^+ : 756,9; Rasta: MH^+ : 756,4;

5 4-guanidinobenzilo 4-{9-[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]nonanoil}-1-piperazinkarboksamidas (109 junginys); $C_{36}H_{54}N_{12}O_4$. Išskaičiuota: MH^+ : 719,9; Rasta: MH^+ : 719,5;

4-amidinobenzilo 4-{7-[4-(4-amidinobenzilkarbamoil)piperazin-1-ilkarbonil]heptanoil}-1-piperazinkarboksamidas (110 junginys); $C_{34}H_{48}N_{10}O_4$. Išskaičiuota: MH^+ : 661,8; Rasta: MH^+ : 661,3;

10 1,5-pentametileno di[4-(4-guanidinofenilacetil)piperazin-1-ilkarbonilas] (111 junginys); $C_{33}H_{46}N_{10}O_4$. Išskaičiuota: MH^+ : 647,8; Rasta: MH^+ : 647,3;

1,6-heksametileno di[4-(4-guanidinofenilacetil)piperazin-1-ilkarbonilas] (112 junginys); $C_{34}H_{48}N_{10}O_4$. Išskaičiuota: MH^+ : 661,8; Rasta: MH^+ : 661;

15 1,7-heptametileno di[4-(4-guanidinofenilacetil)piperazin-1-ilkarbonilas] (113 junginys); $C_{35}H_{50}N_{10}O_4$. Išskaičiuota: MH^+ : 675,9; Rasta: MH^+ : 675,4; ir

3-oksa-1,5-pentametileno di[4-(4-guanidinofenilacetil)piperazin-1-ilkarbonilas] (114 junginys); $C_{32}H_{44}N_{10}O_7$. Išskaičiuota: MH^+ : 681,8; Rasta: MH^+ : 681,4.

20

33 PAVYZDYS

Triptazės inhibavimo tyrimas *in vitro*

Žmogaus triptazės (15 $\mu\text{g/ml}$) ir tiriamo junginio (įvairių koncentracijų) mišinys Tris buferyje (turinčio: NaCl, 100 mM; Tris, 50 mM; 2-[N-morfolino]etano-
 25 sulfonrūgšties, 2,5 mM, CaCl_2 , 0,5 mM; DMSO, 10 %, glicerolio, 5 %, polioksietilensorbitanomonolaureato (Tween-20), 0,05 %; heparino, 25 ng/ml; ir pH 8,2) inkubuojamas 1 valandą kambario temperatūroje ir po to pridedama Tosyl-Gly-pro-Lys-*para*-nitroanilido tiek, kad galutinė bandinio mišinio koncentracija būtų 0,5 mM. Po to 5 minutes vykdoma substrato
 30 spektrofotometrinė (prie 405 nm) hidrolizė. Tiriamos inhibavimo konstantos (K_i)

išskaičiuojamos iš fermentinės reakcijos kreivių, naudojant standartinius matematinius modelius.

Žmogaus triptazė gali būti išgauta iš žmogaus plaučių ir odos audinio pavyzdžių (pvz., žiūr. Smith *et al.* (1984), *J. Biol. Chem.* 59:11046-11051; ir Braganza *et al.* (1991), *Biochem.* 30:4997-5007) ir žmogaus kamieninių ląstelių linijų arba gaunama prekyboje (pvz., ICN Biomedicals, Irvine California; Athens Research & Technology, Athens, Georgia). Kiaulės žarnų gleivinės heparinas ir Tosyl-Gly-pro-Lys-*para*-nitroanilidas gali būti gauti iš Sigma Chemical kompanijos.

10 Dirbant kaip aprašyta šioje paraiškoje arba metodais, kuriuos žino patyrę šios srities specialistai, šie I formulės junginiai buvo susintetinti ir ištirtas jų triptazę inhibuojantis aktyvumas:

1 junginys, $K_i = 0,003 \mu\text{M}$; 2 junginys, $K_i = 0,8 \mu\text{M}$; 3 junginys, $K_i = 0,07 \mu\text{M}$; 4 junginys, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; 5 junginys, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; 6 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 7 junginys, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; 8 junginys, $K_i = 4 \mu\text{M}$; 9 junginys, $K_i = 0,4 \mu\text{M}$; 10 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 11 junginys, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; 12 junginys, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; 13 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 14 junginys, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; 15 junginys, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; 16 junginys, $K_i = 0,9 \mu\text{M}$; 17 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 18 junginys, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; 19 junginys, $K_i = 1,2 \mu\text{M}$; 20 junginys, $K_i = 3,4 \mu\text{M}$; 21 junginys, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; 22 junginys, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; 23 junginys, $K_i = 4 \mu\text{M}$; 24 junginys, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; 25 junginys, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$; 26 junginys, $K_i = 19 \mu\text{M}$; 27 junginys, $K_i = 2 \mu\text{M}$; 28 junginys, $K_i = 4 \mu\text{M}$; 29 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 30 junginys, $K_i = 0,031 \mu\text{M}$; 31 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 32 junginys, $K_i = 2 \mu\text{M}$; 33 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 34 junginys, $K_i = 3 \mu\text{M}$; 35 junginys, $K_i = 0,8 \mu\text{M}$; 36 junginys, $K_i = 0,6 \mu\text{M}$; 37 junginys, $K_i = 0,07 \mu\text{M}$; 38 junginys, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; 39 junginys, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; 40 junginys, $K_i = 4 \mu\text{M}$; 41 junginys, $K_i = 0,7 \mu\text{M}$; 42 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 43 junginys, $K_i = 0,4 \mu\text{M}$; 44 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 45 junginys, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; 46 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 47 junginys, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; 48 junginys, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; 49 junginys, $K_i = 2 \mu\text{M}$; 50 junginys, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; 51 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 52 junginys, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; 53 junginys, $K_i = 6 \mu\text{M}$; 54 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 55 junginys, $K_i = 2 \mu\text{M}$; 56 junginys, $K_i = 10 \mu\text{M}$; 57 junginys, $K_i = 2$

μM ; 58 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 59 junginys, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; 60 junginys, $K_i = 5 \mu\text{M}$; 61
 junginys, $K_i = 41 \mu\text{M}$; 62 junginys, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; 63 junginys, $K_i = 2 \mu\text{M}$; 64 junginys,
 $K_i = 1 \mu\text{M}$; 65 junginys, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; 66 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 67 junginys, $K_i =$
 3 μM ; 68 junginys, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; 69 junginys, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; 70 junginys, $K_i = 0,05$
 5 μM ; 71 junginys, $K_i = 0,8 \mu\text{M}$; 72 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 73 junginys, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$;
 74 junginys, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; 75 junginys, $K_i = 0,01 \mu\text{M}$; 76 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 77
 junginys, $K_i = 6 \mu\text{M}$; 78 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 79 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$; 84 junginys,
 $K_i = 0,06 \mu\text{M}$; 85 junginys, $K_i = 0,9 \mu\text{M}$; 86 junginys, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; 87 junginys, $K_i =$
 0,05 μM ; 88 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 89 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 90 junginys, $K_i = 1 \mu\text{M}$;
 10 91 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 92 junginys, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; 93 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 94
 junginys, $K_i = 0,007 \mu\text{M}$; 95 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 96 junginys, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; 97
 junginys, $K_i = 0,0009 \mu\text{M}$; 98 junginys, $K_i = 0,03 \mu\text{M}$; 99 junginys, $K_i = 0,05 \mu\text{M}$; 100
 junginys, $K_i = 0,009 \mu\text{M}$; 101 junginys, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; 102 junginys, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$;
 103 junginys, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; 104 junginys, $K_i = 0,003 \mu\text{M}$; 105 junginys, $K_i = 0,04$
 15 μM ; 106 junginys, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; 107 junginys, $K_i = 0,0001 \mu\text{M}$; 108 junginys, $K_i =$
 0,0005 μM ; 109 junginys, $K_i = 0,0007 \mu\text{M}$; 110 junginys, $K_i = 0,0008 \mu\text{M}$; 111
 junginys, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; 112 junginys, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; 113 junginys, $K_i = 0,005 \mu\text{M}$; ir
 114 junginys, $K_i = 0,058 \mu\text{M}$.

20

34 PAVYZDYS

Astmos tyrimai in vivo

Alerginė avis, charakterizuojama kaip dviguba imunokomponentinė ląstelė
 (t. y. rodanti ankstyvą ir vėlyvą bronchostenozės fazes), stimuliuojama antigenų
 25 (pvz., *Ascaris suum*). Aviai įvedamas tiriamasis junginys arba inhaliavimo įtaisu
 aerozolis 0,5 valandos prieš, ir 4 ir 24 valandos po stimuliavimo antigenų.
 Specifinis plaučių pasipriešinimas (SR_L) stebimas per stemplėje įtaisytą kateterį
 tuoju pat prieš pirmąjį tiriamąjį junginį arba gydomąjį įrenginį ir po to kas 0,5
 valandos ir 1 valandą.

Priedo, kvėpavimo takų atsakas yra stebimas 1 ir 2 dienas prieš stimuliavimą antigenų ir tuoju pat po to, kai įvedamas tiriamas junginys arba įrenginys, ir 24 valandos po stimuliavimo antigenų. Pagal šio išradimo tikslus, kvėpavimo takų atsakas yra nustatomas kaip karbacholio kumuliacinė dozė, kuri

5 reikalinga padidinti SR_L iki 400 % (PC_{400}). PC_{400} reikšmės gaunamos skiriant nuo 0 iki 30 kvėpavimo dozių 1 % karbacholio (10 mg/1ml PBS) aerozolio inhaliacijos būdu, kad SR_L pakiltų iki 400 %.

Avis, gydyta įtaisu, rodo ankstyvą bronchostenozės fazę nuo 0 iki 4 valandų po stimuliavimo antigenų ir vėlyvąją bronchostenozės fazę nuo 4 iki daugiau nei 8 valandų po stimuliavimo antigenų. Priedo, įtaisu gydyta avis rodo padidintą atsaką karbacholiui (t. y., stebimas PC_{400} 60 % sumažėjimas).

10

Avis, gydyta triptazės inhibitoriais, nerodo vėlyvos bronchostenozės fazės (t. y., nuo 4 iki 8 valandų po stimuliavimo antigenų, SR_L pasilieka baziniuose lygiuose). Toliau, avis gydyta triptazės inhibitoriais, nerodo padidinto atsako į karbacholį.

15

35 PAVYZDYS

Būdingos farmacinės kompozicijos, turinčios I formulės junginį

20

PERORALINĖ KOMPOZICIJA

	I formulės junginys	10-100 mg
	Citrinų rūgšties monohidratas	105 mg
25	Natrio hidroksidas	18 mg
	Prieskonis	
	Vanduo	q. s iki 100 ml.

30

INTRAVENINĖ VAISTO FORMA

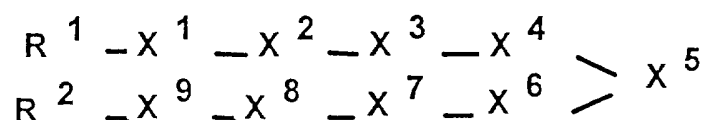
I formulės junginys	0,1-10 mg
Dekstrozės monohidratas	q. s., kuris padaro
	izotoninį tirpalą
Citrinų rūgšties monohidratas	1,05 mg
Natrio hidroksidas	0,18 mg
Vanduo injekcijoms	q. s. iki 1,0 ml.

TABLETĖS VAISTO FORMA

I formulės junginys	1 %
Mikrokristalinė celiuliozė	73 %
Stearino rūgštis	25 %
Koloidinis silicio oksidas	1 %.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

5 1. Junginys, turintis I formulę:



(I),

kurioje:

10 X^5 yra (C_{3-14}) cikloalkilenas, hetero (C_{3-14}) cikloalkilenas, (C_{6-14}) arilenas arba hetero (C_{5-14}) arilenas;

X^4 ir X^6 nepriklausomai yra (C_{0-2}) alkilenas;

X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra
15 vandenilis, (C_{1-3}) alkilas arba (C_{3-8}) cikloalkilas, su sąlyga, kad abu X^1 ir X^9 nėra kovalentinė jungtis;

X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose R^3 yra kaip nurodyta aukščiau;

20 X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8}) alkilenas, hetero (C_{1-8}) alkilenas, $-X^{10}-X^{11}-$ arba $X^{11}-X^{10}-$, kur X^{10} yra (C_{0-4}) alkilenas arba hetero (C_{3-4}) alkilenas ir X^{11} yra (C_{3-8}) cikloalkilenas arba hetero (C_{3-8}) cikloalkilenas;

R^1 yra $R^4-X^{12}-$ arba $R^5-X^{13}-$, kuriuose

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

25 X^{12} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kur X^{15} yra (C_{3-6}) cikloalkilenas, hetero (C_{5-6}) arilenas, hetero (C_{3-6}) cikloalkilenas arba fenilenas, X^{14} yra

(C_{n14})alkilenas ir X¹⁶ yra (C_{n16})alkilenas, kuriuose n14 ir n16 suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R⁵ yra grupė, parinkta iš azetidin-3-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-imidazolin-2-ilo, 2-imidazilin-3-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-1-ilo, 1-metilpiperid-3-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, piperid-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirolidin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, ir 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio, kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo, (C₆₋₁₄)arilo, (C₆₋₁₄)aril(C₁₋₄)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₁₋₈)alkiloksi, (C₆₋₁₄)ariloksi, (C₃₋₁₄)cikloalkiloksi, (C₁₋₄)alkiloksi, (C₁₋₈)alkiltio, (C₃₋₁₄)cikloalkiltio, (C₆₋₁₄)ariltio, ir -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C₁₋₈)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo arba (C₆₋₁₄)arilo ir X¹³ yra (C₀₋₆)alkilenas, hetero(C₂₋₆)alkilenas, heterookso(C₃₋₆)alkilenas, okso(C₂₋₆)alkilenas arba -X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-, kur X¹⁸ yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X¹⁷ yra (C_{n17})alkilenas ir

X¹⁹ yra (C_{n19})alkilenas, kur n17 ir n19 suma yra 0,1 arba 2; ir R² yra R⁸-X²⁰- arba R⁹-X²¹-, kur:

R⁸ yra amino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X²⁰ yra (C₄₋₆)alkilenas, hetero(C₄₋₆)alkilenas, heterookso(C₄₋₆)alkilenas, okso(C₄₋₆)alkilenas arba -X²²-X²³-X²⁴-, kur X²³ yra kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X²² yra (C_{n22})alkilenas ir X²⁴ yra (C_{n24})alkilenas, kur n22 ir n24 suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4, su sąlyga, kad kai R⁸ yra aminogrupė, tai X²⁰ nėra (C₄₋₆)alkilenas arba oksa(C₄₋₆)alkilenas ir n22 nėra 1, 2, 3 arba 4,

R⁹ yra kaip nurodyta aukščiau dėl R⁵ ir

X²¹ yra (C₀₋₆)alkilenas, hetero(C₂₋₆)alkilenas, heterookso(C₃₋₆)alkilenas,

okso(C₂₋₆)alkilenas arba -X²⁵-X²⁶-X²⁷-, kur X²⁶ yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X²⁵ yra (C_{n25})alkilenas ir X²⁷ yra (C_{n27})alkilenas, kur n25 ir n27 suma yra 0,1 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heteroalkilenas, heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau,

yra pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir

5 -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ yra nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidaro viduje tarp R¹, X², X⁴, X⁶, X⁸ ir R² ir kitų heteroatomų, esančių tarp X³, X⁵, X⁷ ir X⁹;

ir jo farmaciškai priimtinos druskos, N-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

10

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

X⁵ yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir X⁴ ir X⁶ kiekvienas yra kovalentinė jungtis arba X⁵ yra 1,4-fenilenas ir X⁴ ir X⁶ yra (C_{0-1}) alkilenas;

X¹ ir X⁹ yra nepriklausomai kovalentinė jungtis, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-,

15 -N(CH₃)C(O)- arba -S(O)₂NH-;

X³ ir X⁷ yra nepriklausomai -C(O)-, arba -C(O)O-;

X² ir X⁸ yra nepriklausomai -X¹⁰-X¹¹, kur:

X¹⁰ yra kovalentinė jungtis arba metilenas ir

X¹¹ yra 4,1-piperidilenas arba 1,4-piperazinilenas;

20 R¹ yra R⁴-X¹²- arba R⁵-X¹³-, kur:

R⁴ yra amidinas, guanidinas arba metilaminas,

X¹² yra X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-, kur X¹⁵ yra 1,4-fenilenas arba 1,4-piperidilenas, X¹⁴ yra (C_{n14}) alkilenas ir X¹⁶ yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose n14 ir n16 suma yra 0, 1 arba 2,

R⁵ yra piperid-4-ilas ir

25 X¹³ yra (C_{2-3}) alkilenas; ir

R² yra R⁸-X²⁰- arba R⁹-X²¹-, kur:

R⁸ yra aminas, metilaminas arba 1-iminoetilas,

X²⁰ yra -X²²-X²³-X²⁴-, kur X²³ yra *trans*-1,4-cikloheksilenas, 1,4-fenilenas, 4,1-piridilenas, 1,4-piperidilenas, X²² yra (C_{n22}) alkilenas ir X²⁴ yra (C_{n24}) alkilenas, kur

30 n22 ir n24 suma yra 1 arba 2,

R^9 yra benzoimidazol-5-ilas, imidazol-1-ilas, imidazol-4-ilas, 2-imidazolin-2-ilas, 4-metilimidazol-1-ilas, 5-metilimidazol-1-ilas, 1-metilpiperid-4-ilas, piperid-4-ilas, piperazin-1-ilas, pirid-3-ilas, pirid-4-ilas, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilas arba 1,4,5,6-tetrahidro-2-dioksopirimidin-5-ilas ir

5 X^{21} yra (C_{1-6}) alkilenas, ω -aza (C_{2-5}) alkilenas, 2-aza-3-oksotrimetilenas, 3-aza-2-oksotrimetilenas, 3-oksotrimetilenas, ω -tia (C_{2-4}) alkilenas arba $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, kur X^{26} yra 1,4-fenilenas, X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas, kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0 arba 1; ir

jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

X^5 yra *cis*-1,5-ciklooktilenas ir X^4 ir X^6 kiekvienas yra kovalentinė jungtis; X^1 ir X^9 yra nepriklausomai kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, arba
15 $-S(O)_2NH-$; X^3 ir X^7 yra nepriklausomai $-C(O)-$ arba $-C(O)O-$; R^1 yra $R^4-X^{12}-$, kur R^4 yra amidinas arba guanidinas; ir R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba $R^9-X^{21}-$, kur R^8 yra aminas, arba metilaminas, X^{23} yra *trans*-1,4-cikloheksilenas arba 1,4-fenilenas, R^9 yra imidazol-1-ilas, imidazol-4-ilas, 4-metilimidazol-1-ilas, 5-metilimidazol-1-ilas, 1-piperid-4-ilas arba pirid-4-ilas ir X^{21} yra (C_{1-5}) alkilenas arba 3-azatrimetilenas; ir jo
20 farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

X^1 ir X^9 yra nepriklausomai $-C(O)-$ arba $-NHC(O)-$; X^3 ir X^7 kiekvienas yra $-C(O)O-$; X^2 ir X^8 kiekvienas yra $-X^{10}-X^{11}-$, kur X^{10} yra kovalentinė jungtis ir X^{11} yra
25 1,4-piperazinilenas; R^1 yra $R^4-X^{12}-$, kur R^4 yra amidinas arba guanidinas; ir X^{12} yra $X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kur X^{15} yra 1,4-fenilenas, X^{14} yra kovalentinė jungtis ir X^{16} yra metilenas; ir R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba $R^9-X^{21}-$, kur R^8 yra aminas, X^{20} yra $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kur X^{23} yra *trans*-1,4-cikloheksilenas, X^{22} yra kovalentinė jungtis ir X^{24} yra metilenas, R^9 yra piperid-4-ilas ir X^{21} yra etilenas arba trimetilenas; ir jo farmaciškai
30 priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 ir X^9 kiekvienas yra $-NHC(O)-$, R^1 yra 4-amidinobenzilas ir R^2 yra 2-piperid-4-iletilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

6. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 yra $-NHC(O)-$, X^9 yra $-C(O)-$, R^1 yra 4-amidinobenzilas ir R^2 yra 3-piperid-4-ilpropilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

7. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 ir X^9 kiekvienas yra $-NHC(O)-$, R^1 yra 4-guanidinobenzilas ir R^2 yra *trans*-4-aminocikloheksilmetilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno *trans*-4-(4-aminocikloheksilmetilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

8. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 ir X^9 kiekvienas yra $-C(O)-$, R^1 yra 4-amidinobenzilas ir R^2 yra 3-piperid-4-ilpropilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

9. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 ir X^9 kiekvienas yra $-NHC(O)-$, R^1 yra 4-guanidinobenzilas ir R^2 yra 2-piperid-4-iletilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

10. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 yra -NHC(O)-, X^9 yra -C(O)-, R^1 yra 4-guanidinobenzilas ir R^2 yra 3-piperid-4-ilpropilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

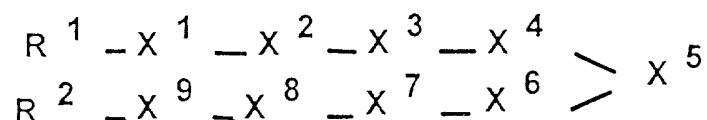
11. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 yra -C(O)-, X^9 yra -NHC(O)-, R^1 yra 4-guanidinobenzilas ir R^2 yra 2-piperid-4-iletilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

12. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 ir X^9 kiekvienas yra -C(O)-, R^1 yra 4-guanidinobenzilas ir R^2 yra 3-piperid-4-ilpropilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-guanidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(4-piperid-4-ilbutiril)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

13. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 yra -C(O)-, X^9 yra -NHC(O)-, R^1 yra 4-amidinobenzilas ir R^2 yra 2-piperid-4-iletilas, vadinamas *cis*-1,5-ciklooktileno 4-(4-amidinofenilacetil)-1-piperazinkarboksilato 4-(2-piperid-4-iletilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

14. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji sudaryta iš terapiškai efektyvaus I formulės junginio kiekio derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu.

15. Junginys, turintis I formulę:



(I),

kurioje:

5 X^5 yra (C_{3-14}) cikloalkilenas, hetero (C_{3-14}) cikloalkilenas, (C_{6-14}) arilenas arba hetero (C_{5-14}) arilenas;

X^4 ir X^6 nepriklausomai yra (C_{0-2}) alkilenas;

X^1 ir X^3 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra

10 vandenilis, (C_{1-3}) alkilas arba (C_{3-8}) cikloalkilas;

X^7 ir X^9 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose R^3 yra kaip nurodyta aukščiau;

X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8}) alkilenas, hetero (C_{1-8}) alkilenas, $-X^{10}-X^{11}-$ arba $X^{11}-X^{10}-$, kur X^{10} yra (C_{0-4}) alkilenas arba hetero (C_{3-4}) alkilenas ir X^{11} yra

15 (C_{3-8}) cikloalkilenas arba hetero (C_{3-8}) cikloalkilenas;

R^1 yra $R^4-X^{12}-$ arba $R^5-X^{13}-$, kuriuose

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X^{12} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas,

20 okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kur X^{15} yra (C_{3-6}) cikloalkilenas, hetero (C_{5-6}) arilenas, hetero (C_{3-6}) cikloalkilenas arba fenilenas, X^{14} yra (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R^5 yra grupė, parinkta iš azetidin-3-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-imidazolin-2-ilo, 2-imidazilin-3-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-1-ilo, piperid-3-ilo,

25 piperid-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo,

pirimidin-5-ilo, pirolidin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, ir 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio, kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo, (C₆₋₁₄)arilo, (C₆₋₁₄)aril(C₁₋₄)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₁₋₈)alkiloksi, (C₆₋₁₄)ariloksi, (C₃₋₁₄)cikloalkiloksi, (C₁₋₄)alkiloksi, (C₁₋₈)alkiltio, (C₃₋₁₄)cikloalkiltio, (C₆₋₁₄)ariltio ir -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C₁₋₈)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo arba (C₆₋₁₄)arilo ir

X¹³ yra (C₀₋₆)alkilenas, hetero(C₂₋₆)alkilenas, heterookso(C₃₋₆)alkilenas, okso(C₂₋₆)alkilenas arba -X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-, kur X¹⁸ yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X¹⁷ yra (C_{n17})alkilenas ir X¹⁹ yra (C_{n19})alkilenas, kur n17 ir n19 suma yra 0,1 arba 2; ir R² yra R⁸-X²⁰- arba R⁹-X²¹, kur:

R⁸ yra amino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X²⁰ yra (C₄₋₆)alkilenas, hetero(C₄₋₆)alkilenas, heterookso(C₄₋₆)alkilenas, okso(C₄₋₆)alkilenas arba -X²²-X²³-X²⁴-, kur X²³ yra kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X²² yra (C_{n22})alkilenas ir X²⁴ yra (C_{n24})alkilenas, kur n22 ir n24 suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4, su sąlyga, kad kai R⁸ yra aminogrupė, tai X²⁰ nėra (C₄₋₆)alkilenas arba oksa(C₄₋₆)alkilenas ir n22 nėra 1, 2, 3 arba 4,

R⁹ yra kaip nurodyta aukščiau dėl R⁵ ir

X²¹ yra (C₀₋₆)alkilenas, hetero(C₂₋₆)alkilenas, heterookso(C₃₋₆)alkilenas, okso(C₂₋₆)alkilenas arba -X²⁵-X²⁶-X²⁷-, kur X²⁶ yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X²⁵ yra (C_{n25})alkilenas ir X²⁷ yra (C_{n27})alkilenas, kur n25 ir n27 suma yra 0,1 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau, yra pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo, (C₆₋₁₄)arilo, (C₆₋₁₄)aril(C₁₋₄)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₁₋₈)alkiloksi, (C₆₋₁₄)ariloksi, (C₃₋₁₄)cikloalkiloksi, (C₁₋₄)alkiloksi, (C₁₋₈)alkiltio, (C₃₋₁₄)cikloalkiltio, (C₆₋₁₄)ariltio ir -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ yra nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidro viduje tarp R¹, X², X⁴, X⁶, X⁸ ir R² ir kitų heteroatomų, esančių tarp X³, X⁵, X⁷ ir X⁹; arba jo farmaciškai priimtina druska, N-oksidas arba provaisto darinys,

skirtas gydyti ligą, kurioje triptazės aktyvumas prisideda prie ligos patologijos ir/arba simptomatologijos.

16. Junginys pagal 15 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis skirtas
5 gydyti ligą, parenkamą iš astmos, alerginio rinito, reumatinio spondilito, osteoartrito, podagrinio artrito, reumatinio artrito, bendros artrito būsenos, urtikarijos, angioedemos, egzeminio dermatito, anafilaksijos, padidintos proliferacijos odos ligos, peptinės opos, žarnų uždegimo, akių ir pavasarinio konjunktivito ir odos uždegiminės būsenos.

10

17. Junginys pagal 15 ir 16 punktus, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis skirtas gydyti ligą - astmą.

18. Junginys pagal 15 ir 17 punktus, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis
15 skirtas vartoti farmaciškai aerozolizuotame nešiklyje, tinkančiam inhaliacijai.

19. Junginys pagal 15-18 punktus, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis skirtas vartoti derinyje su β -adrenerginio agonisto, metilksantino, kromoglikato arba kortikosteroido terapiškai efektyviu kiekiu.

20

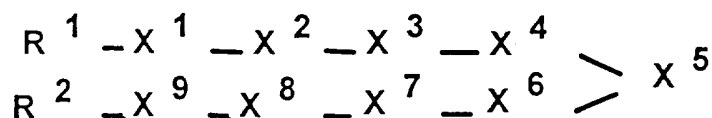
20. Junginys pagal 15-19 punktus, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad β -adrenerginis agonistas parenkamas iš albuterolio, terbuterolio, formoterolio ir prenalino, metilksantinas parenkamas iš kofeino, teofilino, aminofilino ir teobromino, kromoglikatas parenkamas iš kromolino ir nedokromilo, o
25 kortikosteroidas parenkamas iš beklametazomo, triamsinolono, flurizolido ir deksametazono.

21. Junginys pagal 15 ir 16 punktus, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad jis skirtas gydyti ligą - reumatinį artritą arba konjunktivitą.

30

22. Junginys pagal 15, 16 ir 21 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį vartoja farmaciškai priimtina nešiklyje, tinkančiam vietiniam vartojimui.

23. Junginys, turintis I formulę:



(I),

kurioje:

X^4 - X^5 - X^6 kartu yra (C_{2-12})alkilenas arba hetero(C_{3-12})alkilenas;

X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, -S(O)₂N(R^3)-, -N(R^3)S(O)₂-, -OC(O)N(R^3)-, -N(R^3)C(O)O-, -N(R^3)C(O)N(R^3)- arba -OC(O)O-, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra vandenilis, (C_{1-3})alkilas arba (C_{3-8})cikloalkilas, su sąlyga, kad X^1 ir X^9 abu nėra kovalentinė jungtis;

X^3 ir X^7 nepriklausomai yra -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, -S(O)₂N(R^3)-, -N(R^3)S(O)₂-, -OC(O)N(R^3)-, N(R^3)C(O)O-, -N(R^3)C(O)N(R^3)- arba -OC(O)O-, kuriuose R^3 yra kaip nurodytas aukščiau;

X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8})alkilenas, hetero(C_{1-8})alkilenas, - X^{10} - X^{11} - arba X^{11} - X^{10} -, kur X^{10} yra (C_{0-4})alkilenas arba hetero(C_{3-4})alkilenas ir X^{11} yra (C_{3-8})cikloalkilenas arba hetero(C_{3-8})cikloalkilenas;

R^1 yra R^4 - X^{12} - arba R^5 - X^{13} -, kuriuose

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X^{12} yra (C_{4-6})alkilenas, hetero(C_{4-6})alkilenas, heterookso(C_{4-6})alkilenas, okso(C_{4-6})alkilenas arba - X^{14} - X^{15} - X^{16} -, kur X^{15} yra (C_{3-6})cikloalkilenas, hetero(C_{5-6})arilenas, hetero(C_{3-6})cikloalkilenas arba fenilenas, X^{14} yra (C_{n14})alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16})alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R^5 yra grupė, parinkta iš azetidin-3-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-imidazolin-2-ilo, 2-imidazilin-3-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-1-ilo, 1-metilpiperid-3-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, piperid-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 5 pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirolidin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, ir 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio, kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkpto, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, 10 (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir $-NR^6R^7$, kur R^6 ir R^7 nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{3-14}) cikloalkilo arba (C_{6-14}) arilo ir

X^{13} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas, 15 okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{17}-X^{18}-X^{19}-$, kur X^{18} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{17} yra (C_{n17}) alkilenas ir X^{19} yra (C_{n19}) alkilenas, kur $n17$ ir $n19$ suma yra 0, 1 arba 2; ir R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba R^9-X^{21} , kur:

R^8 yra toks, kaip nurodytas dėl R^4 ,

X^{20} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, 20 okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kur X^{23} yra toks, kaip nurodytas aukščiau dėl X^{15} , X^{22} yra (C_{n22}) alkilenas ir X^{24} yra (C_{n24}) alkilenas, kur $n22$ ir $n24$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R^9 yra toks, kaip nurodytas aukščiau dėl R^5 ir

X^{21} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas, 25 okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, kur X^{26} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas, kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0, 1 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heteroalkilenas, heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau, yra pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, 30 hidroksilo, merkpto, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi,

(C₃₋₁₄)cikloalkiloksi, (C₁₋₄)alkiloksi, (C₁₋₈)alkiltio, (C₃₋₁₄)cikloalkiltio, (C₆₋₁₄)ariltio ir -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ yra tokie, kaip nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidaro viduje tarp R¹, X², X⁴, X⁶, X⁸ ir R² ir kitų heteroatomų, esančių tarp X³, X⁵, X⁷ ir X⁹; ir

5 jo farmaciškai priimtinos druskos, N-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

24. Junginys pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

X⁴-X⁵-X⁶ kartu yra (C₂₋₁₀)cikloalkilenas arba hetero(C₃₋₁₀)alkilenas;

10 X¹ ir X⁹ yra nepriklausomai kovalentinė jungtis, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -N(CH₃)C(O)- arba -S(O)₂NH-;

X³ ir X⁷ yra nepriklausomai -C(O)-, arba -C(O)O-;

X² ir X⁸ yra nepriklausomai -X¹⁰-X¹¹, kur X¹⁰ yra kovalentinė jungtis arba metilenas ir X¹¹ yra 4,1-piperidilenas arba 1,4-piperazinilenas;

15 R¹ yra R⁴-X¹²- arba R⁵-X¹³-, kur:

R⁴ yra amidinas, guanidinas arba metilaminas,

X¹² yra X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-, kur X¹⁵ yra 1,4-fenilenas arba 1,4-piperidilenas, X¹⁴ yra (C_{n14})alkilenas ir X¹⁶ yra (C_{n16})alkilenas, kuriuose n14 ir n16 suma yra 0, 1 arba 2,

R⁵ yra piperid-4-ilas ir

20 X¹³ yra (C₂₋₃)alkilenas; ir

R² yra R⁸-X²⁰- arba R⁹-X²¹-, kur:

R⁸ yra aminas, amidinas, guanidinas, metilaminas arba 1-iminoetilas,

X²⁰ yra -X²²-X²³-X²⁴-, kuriuose X²³ yra *trans*-1,4-cikloheksilenas, 1,4-fenilenas, 4,1-piridilenas, 1,4-piperidilenas, X²² yra (C_{n22})alkilenas ir X²⁴ yra (C_{n24})alkilenas, kur n22 ir n24 suma yra 1 arba 2,

R⁹ yra benzoimidazol-5-ilas, imidazol-1-ilas, imidazol-4-ilas, 2-imidazolin-2-ilas, 4-metilimidazol-1-ilas, 5-metilimidazol-1-ilas, 1-metilpiperid-4-ilas, piperid-4-ilas, piperazin-1-ilas, pirid-3-ilas, pirid-4-ilas, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilas arba 1,4,5,6-tetrahidro-2-dioksopirimidin-5-ilas ir

30 X²¹ yra (C₁₋₆)alkilenas, ω-aza(C₂₋₅)alkilenas, 2-aza-3-oksotrimetilenas, 3-aza-2-oksotrimetilenas, 3-oksotrimetilenas, ω-tia(C₂₋₄)alkilenas arba -X²⁵-X²⁶-X²⁷-,

kuriuose X^{26} yra 1,4-fenilenas, X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas, kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0 arba 1; ir

jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

5

25. Junginys pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

X^4 - X^5 - X^6 kartu yra (C_{4-8}) alkilenas arba hetero (C_{4-10}) alkilenas; X^1 ir X^9 yra nepriklausomai kovalentinė jungtis, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH- arba -S(O)₂NH-; X^3 ir X^7 yra nepriklausomai -C(O)-, arba -C(O)O-; R^1 yra R^4 - X^{12} - kur R^4 yra
10 amidinas arba guanidinas; ir R^2 yra R^8 - X^{20} - arba R^9 - X^{21} , kur R^8 yra aminos, amidinas, guanidinas arba metilaminas, X^{23} yra *trans*-1,4-cikloheksilenas arba 1,4-fenilenas, R^9 yra imidazol-1-ilas, imidazol-4-ilas, 4-metilimidazol-1-ilas, 5-metilimidazol-1-ilas, piperid-4-ilas arba piperid-4-ilas ir X^{21} yra (C_{1-5}) alkilenas arba 3-azatrimetilenas; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai
15 ir užblokuoti dariniai.

26. Junginys pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^1 ir X^9 yra nepriklausomai -C(O)- arba -NHC(O)-; X^3 ir X^7 yra nepriklausomai -C(O)- arba -C(O)O-; X^2 ir X^8 kiekvienas yra - X^{10} - X^{11} , kuriuose X^{10} yra kovalentinė jungtis ir X^{11}
20 yra 1,4-piperazinilenas; R^1 yra R^4 - X^{12} -, kur R^4 yra amidinas arba guanidinas ir X^{12} yra X^{14} - X^{15} - X^{16} -, kuriuose X^{15} yra 1,4-fenilenas, X^{14} yra kovalentinė jungtis ir X^{16} yra metilenas; R^2 yra R^8 - X^{20} -, kur R^8 yra amidinas arba guanidinas ir X^{20} yra - X^{22} - X^{23} - X^{24} -, kuriuose X^{23} yra 1,4-fenilenas, X^{22} yra kovalentinė jungtis ir X^{24} yra metilenas; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti
25 dariniai.

27. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra heksametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 4-
30 guanidinobenzilo 4-{7-[4-guanidinobenzilkarbamoi]piperazin-1-

ilkarbonil]heptanoil}-1-piperazinkarboksamidu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

28. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra heptametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 4-guanidinobenzilo 4-{8-[4-guanidinobenzilkarbamoil]piperazin-1-ilkarbonil]oktanoil}-1-piperazinkarboksamidu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

10

29. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra oktametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 4-guanidinobenzilo 4-{9-[4-guanidinobenzilkarbamoil]piperazin-1-ilkarbonil]nonanoil}-1-piperazinkarboksamidu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

15

30. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra heksametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-amidinobenzilas, vadinamas 4-amidinobenzilo 4-{7-[4-amidinobenzilkarbamoil]piperazin-1-ilkarbonil]heptanoil}-1-piperazinkarboksamidu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

20

31. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra pentametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)O- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 1,5-pentametileno di[4-(4-guanidinobenzilkarbamoil)-1-piperazinkarboksilatu]; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

25

30

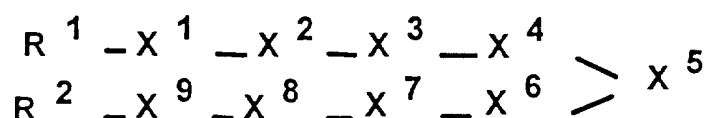
32. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra tetrametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)O- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 1,5-tetrametilenų di[4-(4-guanidinobenzilkarbamoyl)-1-piperazinkarboksilatu]; ir jo
5 farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

33. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra pentametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -NHC(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 4-guanidinobenzilo
10 4-{6-[4-(4-amidinobenzilkarbamoyl)piperazin-1-ilkarbonil]heksanoil}-1-piperazinkarboksamidu; ir jo farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

34. Junginys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X^4 - X^5 - X^6 kartu yra 3-oksitetrametilenas; X^1 ir X^9 kiekvienas yra -C(O)-, X^3 ir X^7 kiekvienas yra -C(O)- ir R^1 ir R^2 kiekvienas yra 4-guanidinobenzilas, vadinamas 3-oksa-1,5-pentametilenų di[4-(4-guanidinobenzilkarbamoyl)-1-piperazin-1-ilkarbonilu]; ir jo
15 farmaciškai priimtinos druskos, *N*-oksidai, provaistų dariniai ir užblokuoti dariniai.

35. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji sudaryta iš terapiškai efektyvaus junginio pagal 23 punktą kiekio derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu.
20

36. Junginys, turintis I formulę:



25

(I),

kurioje:

X^4 - X^5 - X^6 kartu yra (C_{2-12})alkilenas arba hetero(C_{3-12})alkilenas;

X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra vandenilis, (C_{1-3}) alkilas arba (C_{3-8}) cikloalkilas, su sąlyga, kad X^1 ir X^9 abu nėra

5 kovalentinė jungtis;

X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose R^3 yra kaip nurodytas aukščiau;

X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8}) alkilenas, hetero (C_{1-8}) alkilenas, $-X^{10}-X^{11}-$ arba $X^{11}-X^{10}-$, kur X^{10} yra (C_{0-4}) alkilenas arba hetero (C_{3-4}) alkilenas ir X^{11} yra (C_{3-8}) cikloalkilenas arba hetero (C_{3-8}) cikloalkilenas;

10

R^1 yra $R^4-X^{12}-$ arba $R^5-X^{13}-$, kuriuose:

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X^{12} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, kur X^{15} yra (C_{3-6}) cikloalkilenas, hetero (C_{5-6}) arilenas, hetero (C_{3-6}) cikloalkilenas arba fenilenas, X^{14} yra (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

15

R^5 yra grupė, parinkta iš azetidin-3-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-imidazolin-2-ilo, 2-imidazilin-3-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-1-ilo, 1-metilpiperid-3-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, piperid-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirolidin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo ir 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio,

20

kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkpto, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio ir

25

$-NR^6R^7$, kur R^6 ir R^7 nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{3-14}) cikloalkilo arba (C_{6-14}) arilo ir

30

X^{13} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas, okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{17}-X^{18}-X^{19}-$, kur X^{18} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{17} yra (C_{n17}) alkilenas ir X^{19} yra (C_{n19}) alkilenas, kur $n17$ ir $n19$ suma yra 0,1 arba 2; ir R^2 yra $R^8-X^{20}-$ arba R^9-X^{21} , kur:

5 R^8 yra toks, kaip nurodytas dėl R^4 ,

X^{20} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, kur X^{23} yra toks, kaip nurodytas aukščiau dėl X^{15} , X^{22} yra (C_{n22}) alkilenas ir X^{24} yra (C_{n24}) alkilenas, kur $n22$ ir $n24$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

10 R^9 yra toks, kaip nurodytas aukščiau dėl R^5 ir

X^{21} yra (C_{0-6}) alkilenas, hetero (C_{2-6}) alkilenas, heterookso (C_{3-6}) alkilenas,

okso (C_{2-6}) alkilenas arba $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, kur X^{26} yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X^{15} , X^{25} yra (C_{n25}) alkilenas ir X^{27} yra (C_{n27}) alkilenas, kur $n25$ ir $n27$ suma yra 0,1 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heteroalkilenas,

15 heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau, yra pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-8}) alkanoilo, (C_{1-8}) alkiloksi, (C_{6-14}) ariloksi, (C_{3-14}) cikloalkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-8}) alkiltio, (C_{3-14}) cikloalkiltio, (C_{6-14}) ariltio, ir
20 $-NR^6R^7$, kur R^6 ir R^7 yra tokie, kaip nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidaro viduje tarp R^1 , X^2 , X^4 , X^6 , X^8 ir R^2 ir kitų heteroatomų, esančių tarp X^3 , X^5 , X^7 ir X^9 ; ir jo farmaciškai priimtina druska, *N*-oksidai arba provaisto darinys, skirtas gydyti ligą, kurioje triptazės aktyvumas prisideda prie ligos patologijos ir/arba simptomatologijos.

25

37. Junginys pagal 36 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skirtas gydyti ligą, parenkamą iš astmos, alerginio rinito, reumatinio spondilito, osteoartrito, podagrinio artrito, reumatinio artrito, bendros artrito būsenos, urtikarijos, angioedemos, egzeminio dermatito, anafilaksijos, padidintos
30 proliferacijos odos ligos, peptinės opos, žarnų uždegimo, akių ir pavasarinio konjunktivito ir odos uždegiminės būsenos.

38. Junginys pagal 36 ir 37 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skirtas gydyti ligą - astmą.

5 39. Junginys pagal 36 ir 38 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skirtas vartoti farmaciškai aerosolizuotame nešiklyje, tinkančiam inhaliacijai.

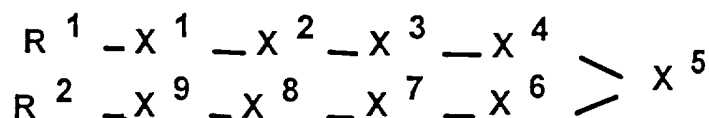
40. Junginys pagal 36 - 39 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skirtas vartoti derinyje su β -adrenerginio agonisto, metilksantino, kromoglikato
10 arba kortikosteroido terapiškai efektyviu kiekiu.

41. Junginys pagal 36 - 40 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad β -adrenergins agonistas parenkamas iš albuterolio, terbuterolio, formoterolio ir prenalino, metilksantinas parenkamas iš kofeino, teofilino, aminofilino ir
15 teobromino, kromoglikatas parenkamas iš kromolino ir nedokromilo, o kortikosteroidas parenkamas iš beklametazomo, triamsinolono, flurizolido ir deksametazono.

42. Junginys pagal 36 ir 37 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis
20 skirtas gydyti ligą - reumatinį artritą arba konjunktivitą.

43. Junginys pagal 36, 37 ir 42 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį vartoja farmaciškai priimtina nešiklyje, tinkančiam vietiniam vartojimui.

25 44. Junginio pagal I formulę:



(I),

kurioje:

X^5 yra (C_{3-14}) cikloalkilenas, hetero (C_{3-14}) cikloalkilenas, (C_{6-14}) arilenas arba hetero (C_{5-14}) arilenas ir X^4 ir X^6 yra nepriklausomai (C_{0-2}) alkilenas arba X^4 - X^5 - X^6 kartu yra (C_{2-12}) alkilenas arba hetero (C_{3-12}) alkilenas;

5 X^1 ir X^9 nepriklausomai yra kovalentinė jungtis, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose kiekvienas R^3 nepriklausomai yra vandenilis, (C_{1-3}) alkilas arba (C_{3-8}) cikloalkilas, su sąlyga, kad X^1 ir X^9 abu nėra kovalentinė jungtis;

10 X^3 ir X^7 nepriklausomai yra $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)O-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$ arba $-OC(O)O-$, kuriuose R^3 yra kaip nurodytas aukščiau;

X^2 ir X^8 nepriklausomai yra (C_{1-8}) alkilenas, hetero (C_{1-8}) alkilenas, $-X^{10}$ - X^{11} - arba X^{11} - X^{10} -, kuriuose X^{10} yra (C_{0-4}) alkilenas arba hetero (C_{3-4}) alkilenas ir X^{11} yra
15 (C_{3-8}) cikloalkilenas arba hetero (C_{3-8}) cikloalkilenas;

R^1 yra R^4 - X^{12} - arba R^5 - X^{13} -, kuriuose:

R^4 yra amino, amidino, guanidino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

X^{12} yra (C_{4-6}) alkilenas, hetero (C_{4-6}) alkilenas, heterookso (C_{4-6}) alkilenas, okso (C_{4-6}) alkilenas arba $-X^{14}$ - X^{15} - X^{16} -, kur X^{15} yra (C_{3-6}) cikloalkilenas,
20 hetero (C_{5-6}) arilenas, hetero (C_{3-6}) cikloalkilenas arba fenilenas,

X^{14} yra (C_{n14}) alkilenas ir X^{16} yra (C_{n16}) alkilenas, kuriuose $n14$ ir $n16$ suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4,

R^5 yra grupė, parinkta iš azetidino-3-ilo, benzoimidazolo-4-ilo, benzoimidazolo-5-ilo, imidazolo-1-ilo, imidazolo-2-ilo, imidazolo-4-ilo, 2-imidazolino-2-ilo, 2-imidazolino-3-ilo, 2-metilimidazolo-1-ilo, 4-metilimidazolo-1-ilo, 5-metilimidazolo-1-ilo, 1-metilpiperid-3-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, piperid-4-ilo, piperazino-1-ilo, piperazino-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidino-4-ilo, pirimidino-5-ilo, pirolidino-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidino-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidino-4-ilo, ir 1,4,5,6-tetrahidropirimidino-5-ilo ir bet kokio jų karbociklinio ketono arba tioketono darinio,
25 kurio grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkpto, (C_{1-8}) alkilo, (C_{3-14}) cikloalkilo, (C_{6-14}) arilo,
30

(C₆₋₁₄)aril(C₁₋₄)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₁₋₈)alkiloksi, (C₆₋₁₄)ariloksi, (C₃₋₁₄)cikloalkiloksi, (C₁₋₄)alkiloksi, (C₁₋₈)alkiltio, (C₃₋₁₄)cikloalkiltio, (C₆₋₁₄)ariltio ir -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio, (C₁₋₈)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo arba (C₆₋₁₄)arilo ir

5 X¹³ yra (C₀₋₆)alkilenas, hetero(C₂₋₆)alkilenas, heterookso(C₃₋₆)alkilenas, okso(C₂₋₆)alkilenas arba -X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-, kur X¹⁸ yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X¹⁷ yra (C_{n17})alkilenas ir X¹⁹ yra (C_{n19})alkilenas, kur n17 ir n19 suma yra 0,1 arba 2; ir R² yra R⁸-X²⁰- arba R⁹-X²¹, kur:

R⁸ yra amino, 1-iminoetilo arba metilamino grupės,

10 X²⁰ yra (C₄₋₆)alkilenas, hetero(C₄₋₆)alkilenas, heterookso(C₄₋₆)alkilenas, okso(C₄₋₆)alkilenas arba -X²²-X²³-X²⁴-, kur X²³ yra kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X²² yra (C_{n22})alkilenas ir X²⁴ yra (C_{n24})alkilenas, kur n22 ir n24 suma yra 0, 1, 2, 3 arba 4, su sąlyga, kad kai R⁸ yra aminogrupė, tai X²⁰ nėra (C₄₋₆)alkilenas arba oksa(C₄₋₆)alkilenas ir n22 nėra 1, 2, 3 arba 4,

15 R⁹ yra kaip nurodyta aukščiau dėl R⁵ ir

X²¹ yra (C₀₋₆)alkilenas, hetero(C₂₋₆)alkilenas, heterookso(C₃₋₆)alkilenas,

okso(C₂₋₆)alkilenas arba -X²⁵-X²⁶-X²⁷-, kur X²⁶ yra toks kaip nurodyta aukščiau dėl X¹⁵, X²⁵ yra (C_{n25})alkilenas ir X²⁷ yra (C_{n27})alkilenas, kur n25 ir n27 suma yra 0,1 arba 2; kuriuose kiekvienas alkilenas, cikloalkilenas, heteroalkilenas,

20 heterocikloalkilenas, fenilenas, arilenas ir heteroarilenas, kaip nurodyta aukščiau,

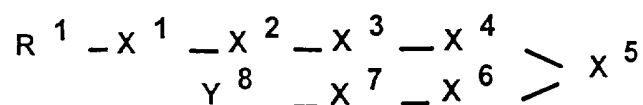
yra pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau radikalų, parinktų iš halogeno, hidroksilo, merkaptio, (C₁₋₈)alkilo, (C₃₋₁₄)cikloalkilo, (C₆₋₁₄)arilo,

(C₆₋₁₄)aril(C₁₋₄)alkilo, (C₁₋₈)alkanoilo, (C₁₋₈)alkiloksi, (C₆₋₁₄)ariloksi, (C₃₋₁₄)cikloalkiloksi, (C₁₋₄)alkiloksi, (C₁₋₈)alkiltio, (C₃₋₁₄)cikloalkiltio, (C₆₋₁₄)ariltio ir

25 -NR⁶R⁷, kur R⁶ ir R⁷ yra nurodyti aukščiau; su sąlyga, kad kovalentinė jungtis nesusidaro viduje tarp R¹, X², X⁴, X⁶, X⁸ ir R² ir kitų heteroatomų, esančių tarp X³, X⁵, X⁷ ir X⁹; ir

jo farmaciškai priimtinių druskų, N-oksido, provaistų darinių ir užblokuotų darinių gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

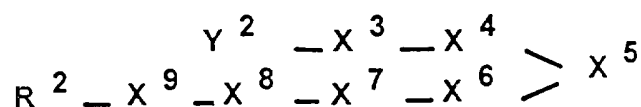
30 (a) 1 formulės junginio



arba jo blokuoto darinio reakciją su $R^2-Y^9-C(O)L$ formulės junginiu arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^9 yra jungtis, -O- arba -N(R³)-, Y^8 yra piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba HN(R³)-(C₁₋₈)alkilas, atitinkamai, ir kiekvienas R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ ir X⁷ yra kaip nurodyti skyriuje „Išradimo esmė“ ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje X⁸ yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X⁹ yra -C(O)-, -OC(O)- arba -N(R³)C(O)-, arba kurioje X⁸ yra (C₁₋₈)alkilenas ir X⁹ yra -C(O)N(R³)-, -OC(O)N(R³)- arba -N(R³)C(O)N(R³)-;

(b) 1 formulės junginio, arba jo blokuoto darinio reakciją su izocianatu, turinčiu $R^2\text{-NC(O)}$ formulę, arba jo blokuotu dariniu, ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje X^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^9 yra -NHC(O)- arba kurioje X^8 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^9 yra $\text{-NHC(O)N(R}^3\text{)-}$;

(c) 2 formulès junginio:



(2).

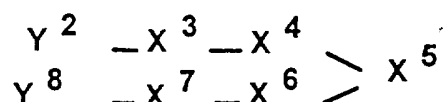
20

arba jo blokuoto darinio reakciją su junginiu, turinčiu $R^1-Y^1-C(O)L$ formulę arba su jo apsaugotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^1 yra jungtis, -O- arba $-N(R^3)-$, Y^2 yra, piperazin-1-ilas, piperid-4-ilas arba $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas, atitinkamai, o kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ir X^9 yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės

junginį, kurioje X^2 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^1 yra $-C(O)-$, $-OC(O)-$ arba $-N(R^3)C(O)-$, arba kurioje X^2 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^1 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

(d) 2 formulės junginio, arba jo blokuoto darinio reakciją su izocianatu, turinčiu $R^1-NC(O)$ formulę, arba su jo blokuotu dariniu, ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje X^2 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^1 yra $-NHC(O)-$, arba kurioje X^2 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^1 yra $-NHC(O)N(R^3)-$;

(e) 3 formulės junginio:



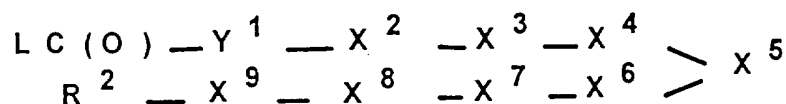
10

(3),

arba jo blokuoto darinio reakciją su 2 arba daugiau molinių ekvivalentų junginio, turinčio $R^1-Y^1-C(O)L$ formulę arba su jo apsaugoto darinio, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^1 yra jungtis, $-O-$ arba $-N(R^3)-$, Y^2 ir Y^8 yra nepriklausomai piperazin-1-ilas, piperid-1-ilas arba $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas ir kiekvienas R^1 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 ir X^7 yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje R^1 lygus R^2 ; X^2 ir/arba X^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas; X^1 yra $-C(O)-$, $-OC(O)-$ arba $-N(R^3)C(O)-$; ir X^9 yra $-C(O)-$, $-OC(O)-$ arba $-N(R^3)C(O)-$ ir/arba kurioje X^2 ir/arba X^8 yra (C_{1-8}) alkilenas; X^1 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$; ir X^9 yra $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

(f) 3 formulės junginio, arba jo blokuoto darinio reakciją su dviem arba daugiau molinių ekvivalentų izocianato, turinčio $R^1-NC(O)$ formulę arba su jo apsaugoto darinio, ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje R^1 lygus R^2 ; X^2 ir/arba X^8 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas; X^1 yra $-NHC(O)-$ ir/arba X^9 yra $-NHC(O)-$ ir/arba kurioje X^2 ir/arba X^8 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^1 yra $-NHC(O)N(R^3)-$ ir/arba X^9 yra $-NHC(O)N(R^3)-$;

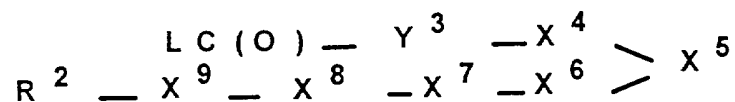
(g) amino, turinčio $R^1-N(R^3)H$ formulę, arba jo blokuoto darinio reakciją su junginiu, turinčiu 4 formulę:



(4),

- 5 arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^1 yra jungtis, -O- arba $-N(R^3)-$ ir kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ir X^9 yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje X^1 yra $-N(R^3)C(O)$, $-N(R^3)C(O)O-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

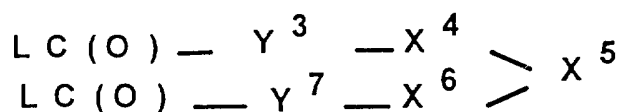
- 10 (h) junginio, turinčio $R^1-X^1-Y^2$ formulę arba jo blokuoto darinio reakciją su junginiu, turinčiu 5 formulę:



(5),

- 15 arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y^3 yra jungtis, -O- arba $-N(R^3)-$ Y^2 yra, atitinkamai, piperazin-1-ilas, piperid-1-ilas arba $HN(R^3)-(C_{1-8})$ alkilas, ir kiekvienas R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ir X^9 yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokuoja, gaunant I formulės junginį, kurioje X^2 yra 1,4-piperazinilenas arba 1,4-piperidilenas ir X^3 yra $-C(O)-$, $-OC(O)O-$ arba $-C(O)N(R^3)-$ arba kurioje X^2 yra (C_{1-8}) alkilenas ir X^3 yra $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)O-$ arba $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;
- 20

(i) 2 arba daugiau molinių ekvivalentų junginio, turinčio $R^1-X^1-Y^2$ formulę, arba jo blokuoto junginio reakciją su junginiu, turinčiu 6 formulę:



(6),

arba su jo blokuotu dariniu, kurioje L yra pasišalinanti grupė, Y³ ir Y⁷ yra
 5 nepriklausomai jungtis, -O- arba -N(R³)-, Y² yra piperazin-1-ilas, piperid-1-ilas arba
 HN(R³)-(C₁₋₈)alkilas arba HN(R³)-hetero(C₁₋₈)alkilas ir kiekvienas R¹, X¹, X⁴, X⁵ ir X⁶
 yra kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokuoja,
 gaunant I formulės junginį, kurioje X² ir X⁸ kiekvienas yra 1,4-piperazinilenas arba
 4,1-piperidilenas ir X³ ir X⁷ nepriklausomai yra -C(O)-, -OC(O)O- arba -C(O)N(R³)-,
 10 arba kurioje X² ir X⁸ kiekvienas yra (C₁₋₈)alkilenas arba hetero(C₁₋₈)alkilenas ir X³ ir
 X² nepriklausomai yra -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)O- arba -N(R³)C(O)N(R³)-,
 atitinkamai;

(j) pasirinktinai junginio, turinčio I formulę, kurioje R⁴ yra aminos reakciją su
 cianamidu, gaunant I formulės junginį, kurioje R⁴ yra guanidinas;

15 (k) tolimesnį pasirinktinai I formulės junginio pavertimą į jo farmaciškai
 priimtina druską;

(l) tolimesnį pasirinktinai I formulės junginio druskos pavertimą į jo ne-
 druskos formą;

(m) tolimesnį pasirinktinai I formulės junginio neoksiduotos formos
 20 pavertimą į jo farmaciškai priimtina N-oksida;

(n) tolimesnį pasirinktinai I formulės junginio N-oksido formos pavertimą į jo
 neoksiduotą formą;

(o) tolimesnį pasirinktinai I formulės junginio nederivatizuotos formos
 pavertimą į jo farmacinę provaisto formą; ir

25 (p) tolimesnį pasirinktinai I formulės junginio provaisto formos pavertimą į
 jo nederivatizuotą formą.