

Даний винахід відноситься до способу одержання N-[(аліфатична або ароматична група)карбоніл]-2-аміноацетамідів та їхніх циклічних сполук.

1,4-бензодіазепін-2,5-діони є важливим класом біологічно активних сполук. Сполуки зазначеного класу ідентифіковані, як такі, що мають інгібуючу активність відносно агрегації тромбоцитів, антиконвульсивну активність, анксиолітичну активність, і як протипухлинні засоби [Me Dowell, R.S., et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 5077; Cho, N.S., et al., J. Heterocycl. Chem., 1989, 26, 1807; Wright, W.B., et al., J. Med. Chem., 1978, 21, 1087; Jones, G.B., et al., Anti-Cancer Drug Des., 1990, 5, 249].

Відомо, що дикетопіперазини є лігандами рецепторів нейрокініну-2 та рецепторів нейрокініну-3 [Gordon, D.W.f Steele, J. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 47. (b) Terrett, N.K., Gardner, M.; Gordon, D.W.; Kobylecki, R.J.; Steeie, J. Tetrahedron, 1995, 51, 8135] і корисні при лікуванні астми, запалення, хвороби Паркінсона, страху, психозу, епілепсії та болю.

Повідомляється про біологічну корисність кетопіперазинів в окремих областях, у тому числі, про застосування їх у якості антагоністів тромбоцитарних глікопротеїнів IIb-IIIa [Takada, S.; Kurokawa, T.; Miyazaki, K.; Iwasa, S.; Ogawa, Y, Pharm. Res., 1997, 14, 1146] і субстанції P [Wright, H.B.; Martin, D.L, J. Med. Chem., 1968, 11, 390] та в якості гіпохолестеринемічних засобів [Piercey, M.F.; Moon, M.W.; Blinn, J.R, Brain Res, 1986, 385, 74].

Повідомляється про біологічну корисність дигідрохіноксалінонів (відомих також як бензопіперазинони) в окремих областях, в тому числі, про застосування їх у якості інгібіторів альдегідредуктази [Sarges, R.; Lyga, J.W, J. Heterocycl. Chem, 1988, 25, 1474], часткових агоністів комплексу g-аміномасляна кислота/бензодіазепінові рецептори та (GABA) [Tenbnnk, R.E.; Im, W.B.; Sethy, V.H.; Tang, A.H.; Carter, D.B, J. Med. Chem, 1994, 37, 758], антагоністів рецепторів ангіотензину II [Kim, K.S.; Qian, L.; Bird, J.E.; Dickinson, K.E.; Moreland, S, Schaeffer, T.R.; Waldron, T.L.; Delaney, C.L.; Weller, H.N.; Miller, A.V, J. Med. Chem., 1993, 36, 2335], і відомо, що вони мають протівірусну активність у зв'язку з ВІЛ [Meichsner, C; Riess, G.; Kleim, J.P.; Roesner, M.; Paessens, A.; Blunck, M., заявка на євр. патент EP 657166 A1 950614].

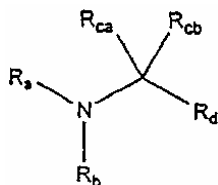
У ранніх роботах, вперше виконаних Freidinger [Freidinger, P.M.; Perlow, D.S.; Veber, D.F., J. Org. Chem., 1982, 47, 104], показано, що γ -лактами є корисним новим типом конформаційної напруженості в пептидах і корисні при синтезі ЛГ-рилізинг-фактора (LHRH) [Samenen, J.; Hempel, J.C.; Narindray, D.; Regoli, D., «Peptides. Chemistry and Biology», Proc. 10th Am. Peptide Symp., 1988, 137], ангіотензину II [Douglas, A.J.; Mulholland, G.; Walker, B.; Guthrie, D.J.S.; Elmore, D.T.; Murphy, R.F., Biochem. Soc. Trans., 1988, 16, 175], пентагастрину [Piercey, M.F.; Moon, M.W.; Blinn, J.R.; Dobry-Schreur, P.J.K., Brain Res., 1986, 385, 74] та аналогів субстанції P (речовина P). Описані тут лактами, зокрема, лактами, отримані за допомогою циклізації первинних амінів, дають потенційні інгібітори конкурентних АТФ-кіназ (АТФ), які мають функціональність, що може імітувати взаємодію N1-N6 при зв'язуванні АТФ із відповідною кіназою [Myers, M.R.; He, W.; Hulme, C, Curr. Pharm. Design., 1997, 3, 473].

Показано, що бензодіазепіни корисні в якості антагоністів GP1Ib/IIIa-рецепторів [Ku, T.W.; Miller, W.H.; Bondinell, W.E.I Erhard, K.F.; Keenan, R.M.; Nichols, A.J.; Peishoff, C.E.; Samenen, J.M.; Wong, A.S.; Huffman, W.F., J. Med. Chem., 1995, 38, 9-12] і можуть бути корисні для лікування гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії або тромботичного удару. Останні розробки розширили лікувальну корисність молекул такого класу, включаючи застосування в якості антагоністів інтегринів (наприклад, антагоністів вітронектинових рецепторів), корисність для стимулювання кісткоутворення (остеогенезу) і лікування кісткових переломів, остеопору та інших кісткових порушень [Drake, F.H., WO 98115278 A1, 1997].

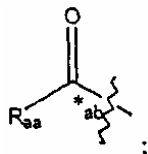
Показано, що дигідроімідазоли (або імідазоліни) мають біологічну корисність як антидепресанти, і, крім того, імідазолінові рецептори поширені як в периферичній, так і в центральній нервовій системі, граючи важливу роль у регуляції деяких фізіологічних дій [Pigini, M.; Bousquet, P.; Carotti, A.; Dontenwill, M.; Gianella, M.; Moriconi, R.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Tayebati, S.K.; Brasili, L.; Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 833; Harfenist, M.; Heuser, D.J.; Joyner, C.T.; Batchelor, J.F.; White, H.L.; J. Med. Chem., 1996, 39, 1857; Jackson, H.C.; Griffin, I.J.; Nutt, D.J.; Br. J. Pharmacol., 1991, 104, 258; i Tibirica, E.; Feldman, J.; Mermet, C; Gonon, F.; Bousquet, P., J. Pharmacol., 1987, 134, 1]. Імідазолінова група також інтенсивно досліджувана як заміна амінного зв'язку в біологічно активних пептидах [Gilbert, I.; Rees, D.C.; Richardson, R.S., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 2277; i Jones, R.C.F.; Ward, G.J., Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3853].

Тиск на фармацевтичну промисловість істотно зростає з метою задоволення вимог 1990-х років. Як наслідок, зусилля як в прикладному, так і в дослідницькому секторах зараз спрямовані на нові технології для активного пошуку лікарських засобів більш ефективним і більш економічним способом. Власне кажучи, такі останні новітні розробки комбінаторної хімії і високошвидкісного паралельного синтезу, свідчать про відродження інтересу до багатокomпонентних реакцій (MCR). На основі практичних спостережень вважається, що реакції в одному реакторі, такі як реакції Угі та Пассеріні, легко автоматизуються, і одержання випадкових або цільових бібліотек невеликих органічних молекул, таким чином, є як нескладним, так і високопродуктивним. Незважаючи на величезні можливості синтезу, реакція Угі обмежена одержанням продуктів, що мають гнучку і пептидоподібну структуру, які часто класифікуються як "несхожі на лікарські засоби", і для них мають місце проблеми біологічної доступності. Становлять інтерес останні повідомлення про деякі нові внутрішньомолекулярні похідні, які утворюються при даній універсальній реакції, де обмеження продуктів досягається за допомогою відділення проміжного іона нітрилію при реакції Угі. Інший підхід, і в тому числі підхід, описаний у даній заявці, полягає в тому, щоб обмежити продукти реакції Угі за допомогою так званої вторинної реакції після початкового утворення класичного продукту по Угі. Одержання похідних, описане тут, є нескладним і піддається автоматизації з досягненням високої продуктивності, що дозволяє одержувати велику кількість біологічно споріднених молекул (у кількості щонайменше 10000 молекул на матрицю і, як з'ясувалося, із гарною чистотою).

Даний винахід відноситься до способу одержання N-[(аліфатична або ароматична група)карбоніл]-2-аміноацетаміду формули:



де R_a являє собою

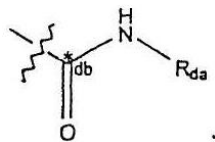


R_{aa} являє собою водень, необов'язково заміщену аліфатичну групу або необов'язково заміщену ароматичну групу;

R_b являє собою водень, необов'язково заміщену аліфатичну групу або необов'язково заміщену ароматичну групу;

R_{ca} і R_{cb} , незалежно, являють собою водень, необов'язково заміщену аліфатичну групу або необов'язково заміщену ароматичну групу;

R_d являє собою



R_{da} являє собою необов'язково заміщену аліфатичну групу або необов'язково заміщену ароматичну групу; і

R_{aa} заміщений первинною або вторинною захищеною аміногрупою, яка після відщеплення захисної групи може взаємодіяти з *ab- або *db-вуглицем або щонайменше з одним із R_b , R_{ca} або R_{cb} , де кожний із них заміщений щонайменше активованою карбоною кислотою, з утворенням 5-7-членного циклу; або

R_b заміщений первинною або вторинною захищеною аміногрупою, яка після відщеплення захисної групи може взаємодіяти з *ab- або *db-вуглицем або щонайменше з одним із R_{aa} , R_{ca} або R_{cb} , де кожний із них заміщений щонайменше активованою карбоною кислотою, з утворенням 5-7-членного циклу;

або

R_{ca} та R_{cb} , незалежно, заміщені первинною або вторинною захищеною аміногрупою, яка після відщеплення захисної групи може взаємодіяти з *ab- або *db-вуглицем або щонайменше з одним із R_{aa} , R_b , R_{ca} , R_{cb} або R_{da} , де кожний із них заміщений щонайменше активованою карбоною кислотою, з утворенням 5-7-членного циклу; або

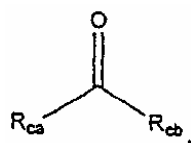
R_{da} заміщений первинною або вторинною захищеною аміногрупою, яка після відщеплення захисної групи може взаємодіяти щонайменше з одним із R_{ca} або R_{cb} , де кожний із них заміщений щонайменше активованою карбоною кислотою, з утворенням 5-7-членного циклу,

за умови, що коли R_{aa} заміщений первинною або вторинною захищеною аміногрупою, яка після відщеплення захисної групи може взаємодіяти з R_b , заміщеним, щонайменше, активованою карбоною кислотою, тоді R_{aa} є іншою групою, ніж заміщена аліфатична група,

який включає

взаємодію таких чотирьох сполук:

карбонільної сполуки формули:



аміну формули: NH_aR_b ,

ізонітрилу формули: NCR_{da} та

кислоти формули: R_aCO_2H ,

з утворенням N-[(аліфатична або ароматична група)карбоніл]-2-аміноацетаміду, та N-[(аліфатична або ароматична група)карбоніл]-2-аміноацетаміду. Винахід також відноситься до способу циклізації N-[(аліфатична або ароматична група)карбоніл]-2-аміноацетаміду до циклічної сполуки, обраної з групи, що складається з похідного 1,4-бензодіазепін-2,5-діону, похідного дикетопіперазину, похідного кетопіперазину, похідного лактаму, похідного 1,4-бензодіазепіну та похідного дигідроксиналінону, і до замкнутої в цикл сполуки.

Скрізь, де в описі винаходу вживаються відповідні терміни; їх варто розуміти як такі, що мають зазначені далі значення, якщо немає інших вказівок.

Термін "кислотна біоізостера" означає групу, яка має хімічну і фізичну подібність до карбоксильної групи, що служить причиною широкого ряду схожих із карбоксильною групою біологічних властивостей [див.

Lipinski. Annual Report5 in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p.283, "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, p.576-579, «Application Of Bioisosterism To New Drug Design»; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, p.34-38, "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, p.105-109, "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"]. Прикладами відповідних кислотних біоізостер є групи $-C(=O)-NHONH$, $-C(=O)-CH_2OH$, $-C(=O)-CH_2SH$, $-C(=O)-NH-CN$, сульфо, фосфоно, алкілсульфонілкарбамоїл, тетразоліл, арилсульфонілкарбамоїл, гетероарилсульфонілкарбамоїл, N-метоксикарбамоїл, 3-гідрокси-3-циклобутен-1,2-діон, 3,5-діоксо-1,2,4-оксадіазолідиніл або залишки гетероциклічних фенолів, такі як 3-гідроксиізоксазоліл та 3-гідрокси-1-метилпіразоліл.

Термін "кислотна функціональна група" означає групу, в якій є кислотний водень. "Відповідні захищені похідні" є похідними, де кислотний атом водню замінений відповідною захисною групою, яка блокує або захищає кислотну функціональну групу в той час, коли здійснюються взаємодії за участю інших функціональних груп сполуки. Такі захисні групи добре відомі фахівцям у цій області техніки, причому вони широко застосовуються при захисті карбоксильних груп в області пеніциліну та цефалоспоринової, як описано в патентах США №№ 3840556 та 3719667, включених у даний опис у якості посилань. Про відповідні захисні групи [див. у T.W. Green and P.G.M. Wuts у "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991]. Прикладами кислотних функціональних груп є карбоксил (і кислотні біоізостери), гідрокси, меркапто та імідазол. Прикладами захисних груп для карбоксильних груп є складноєфірні групи, такі як метоксиметил, метилтіометил, тетрагідропіраніл, заміщений і незаміщений фенацил, 2,2,2-трихлоретил, трет-бутил, цинаміл, діалкіламіноалкіл (наприклад, диметиламіноетил і т.п.), триметилсиліл і подібні групи, та аміді і гідразиди, які включають N,N-диметил, 7-нітроіндоліл, гідразид, N-фенілгідразид, нижчий (C_1-C_8) алкіл (наприклад, метил, етил або трет-бутил і т.п.); та їхні заміщені похідні, такі як алкоксибензильні або нітробензильні групи і т.п.; алканойлоксиалкільні групи, такі як півалоїлоксиметил або пропіонілоксиметил і т.п.; ароїлоксиалкіл, такий як бензоїлоксиметил і т.п.; алкоксикарбонілакіл, такий як метоксикарбонілакіл, циклогексикарбонілакіл і т.п.; алкоксикарбонілоксиалкіл, такий як трет-бутоксикарбонілоксиметил і т.п.; алкоксикарбоніламіноалкіл, такий як трет-бутоксикарбоніламіноетил і т.п.; алкіламінокарбоніламіноалкіл, такий як метиламінокарбоніламіноетил і т.п.; алканойламіноалкіл, такий як ацетиламіноетил і т.п.; гетероциклікалькілоксиалкіл, такий як 4-метилпіперазинілакілоксиметил і т.п.; діалкіламінокарбонілакіл, такий як диметиламінокарбонілакіл і т.п.; (5-(нижчий алкіл)-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)алкіл, такий як (5-трет-бутил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил і т.п.; та (5-феніл-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)алкіл, такий як (5-феніл-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил і т.п.

Термін "ацил" означає $H-CO-$ або алкіл- $CO-$ групу, де алкільна група має вказані тут значення. Кращий ацил містить нижчий алкіл. Прикладами ацильних груп є форміл, ацетил, пропаноїл, 2-метилпропаноїл, трет-бутилацетил, бутаноїл і пальмітоїл.

Термін "аліфатичний" ("аліфатична група") означає радикал, утворений від неароматичного $C-H$ зв'язку за допомогою видалення атома водню. Аліфатичний радикал також може бути заміщений додатковими аліфатичними або ароматичними радикалами, що мають вказані тут значення. Характерними аліфатичними групами є алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, аралкеніл, аралкілоксиалкіл, аралкілоксикарбонілакіл, аралкіл, аралкініл, аралкілоксиалкеніл, гетероаралкеніл, гетероаралкіл, гетероаралкілоксиалкеніл, гетероаралкілоксиалкіл, гетероаралкініл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований арилгетероцикліл, конденсований гетероарилгетероцикліл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл і подібні описані тут групи, що необов'язково є заміщеними, у тому числі, приєднаними безпосередньо до твердого носія (смола) або приєднані до твердого носія через лінкер. Використовуваний тут термін «аліфатичний» також охоплює залишкову, не карбоксильну частину природних або штучних амінокислот, визначення яких дається нижче.

Термін "ароматичний" ("ароматична група") означає радикал, утворений від ароматичного зв'язку $C-H$ за допомогою видалення атома водню. Ароматична група включає як арильні, так і гетероарильні цикли, що мають вказані тут значення. Арильний або гетероарильний цикл може бути додатково заміщений іншими аліфатичними або ароматичними радикалами, що мають вказані тут значення. Характерними ароматичними групами є арил, конденсований циклоалкеніларил, конденсований циклоалкіларил, конденсований гетероцикліларил, конденсований гетероцикленіларил, гетероарил, конденсований циклоалкілгетероарил, конденсований циклоалкенілгетероарил, конденсований гетероцикленілгетероарил, конденсований гетероциклілгетероарил та подібні групи, описані вище, що є необов'язково заміщеними, включаючи безпосередньо приєднані до твердого носія (смоли) або приєднані до твердого носія через лінкер.

"Ациламіно" являє собою групу ацил- $NH-$, де ацил має вказані вище значення.

Термін "алкеноїл" означає групу алкеніл- $CO-$, де алкеніл має вказані нижче значення.

Термін "алкеніл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і така група може бути лінійною або розгалуженою з 2-15 атомами вуглецю в ланцюзі. Кращі алкенільні групи містять від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі; а більш кращі - від 2 до 5 атомів вуглецю в ланцюзі. "Розгалужені" означає, що одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкенільного ланцюга. "Нижчий алкеніл" означає, що в ланцюзі, який може бути лінійним або розгалуженим, є від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкенільна група може бути заміщена одним або декількома "замісниками для алкенільної групи", які можуть бути однаковими або різними, і до яких відносяться галоген, алкенілокси, циклоалкіл, ціано, гідрокси, алкокси, карбокси, алкінілокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбоніл, алкілтіо, гетероаралкілокси, гетероцикліл, гетероциклілакілокси, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, гетероаралкілоксикарбоніл або Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- або $Y^1Y^2NSO_2-$, де Y^1 і Y^2 , незалежно, являють собою водень, алкіл, арил, аралкіл або гетероаралкіл, або, у випадку, коли замісником є Y^1Y^2N- , один із Y^1 та Y^2 може являти собою ацил або ароїл, які мають вказані тут значення, а інший з Y^1 та Y^2 має значення, вказані вище, або, у випадку, коли замісником є Y^1Y^2CO- або $Y^1Y^2SO_2-$, Y^1 і Y^2 також можуть бути взяті разом з атомом N, через який Y^1 і Y^2 зв'язані, з утворенням 4-7-членного

гетероциклілу або гетероцикленілу. Прикладами алкільних груп є метил, трифторметил, циклопропілметил, циклопентилметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиетил, карбоксиметил, метоксикарбонілетил, бензилоксикарбонілметил та піридилметилоксикарбонілметил. Прикладами алкенільних груп є етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, циклогексилбутеніл та деценіл.

"Алкенілокси" означає групу алкеніл-О-, де алкенільна група має вказані вище значення. Прикладами алкенілоксигруп є алілокси та 3-бутенілокси.

"Алкенілоксиалкіл" означає алкеніл-О-алкільну групу, де алкільна та алкенільна групи мають вказані нижче значення.

"Алкокси" означає групу алкіл-О-, де алкільна група має вказані нижче значення. Прикладами алкоксигруп є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси та гептокси.

"Алкоксиалкіл" означає групу алкіл-О-алкіл-, де алкільні групи незалежно мають вказані нижче значення. Прикладами алкоксиалкільних груп є метоксиетил, етоксиметил, н-бутоксиметил та циклопентилметоксиетил.

"Аміноімінометил" означає групу $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})$ -. Відомо, що така група може містити одну або дві захисні групи з утворенням, наприклад, (алкоксикарбоніламіно)імінометильних та (алкоксикарбоніламіно)алкоксикарбонілімінометильних груп.

"Алкоксикарбоніл" означає групу алкіл-О-СО-, де алкільна група має вказані нижче значення. Прикладами алкоксикарбонільних груп є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл.

"Алкоксикарбоніалкіл" означає групу алкіл-О-СО-алкіл-, де алкільні групи мають вказані нижче значення. Переважними групами є метокси- та етоксикарбонілметил і -карбонілетил.

Термін "алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що може бути лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 20 атомів вуглецю в ланцюзі. Кращі алкільні групи містять від 1 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі. "Розгалужені" означає, що одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкільного ланцюга. "Нижчий алкіл" означає, що в ланцюзі, який може бути лінійним або розгалуженим, міститься від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкіл може бути заміщений одним або декількома "замісниками для алкільної групи", які можуть бути однаковими або різними, і включають галоген, алкенілокси, циклоалкіл, ароіл, ціано, гідрокси, алкокси, карбокси, алкінілокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбоніл, алкілтіо, гетероарилтіо, аралкілтіо, арилсульфоніл, алкілсульфоніл, алкілфосфонат, гетероаралкілокси, гетероцикліл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикліл, конденсований арилгетероцикліл, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, (алкоксикарбоніламіно)імінометил, (алкоксикарбоніл-аміно)алкоксикарбонілімінометил, гетероаралкілоксикарбоніл або $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NCO}$ - або $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSC}_2$ -, де Y^1 і Y^2 , незалежно, представляють собою водень, алкіл, арил, гетероарил, аралкіл або гетероаралкіл, або, у випадку, коли замісником є $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -, один із Y^1 та Y^2 може являти собою ацил, алкоксикарбоніл або ароіл, що мають вказані вище значення, а інший з Y^1 та Y^2 має значення, вказані вище, або, у випадку, коли замісником є $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{CO}$ - або $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2$ -, Y^1 і Y^2 також можуть бути взяті разом з атомом N, через який Y^1 та Y^2 зв'язані, із утворенням 4-7-членного гетероциклілу або гетероцикленілу.

Прикладами алкільних груп є метил, трифторметил, циклопропілметил, циклопентилметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-ноніл, децил, 3-пентил, метоксиетил, карбоксиметил, метоксикарбонілетил, бензилоксикарбонілметил та піридилметилоксикарбонілметил. Кращими замісниками для алкільної групи є конденсований арилциклоалкеніл, ціано, конденсований арилциклоалкіл, аралкілтіо, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{CO}$ -, конденсований арилгетероцикліл, конденсований арилгетероцикліл, гідрокси, гетероцикліл, аралкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, арилокси, ароіл, гетероароіл, арилсульфоніл, гетероарилтіо, алкілфосфонат, алкілсульфоніл, (алкоксикарбоніламіно)імінометил, (алкоксикарбоніламіно)алкоксикарбонілімінометил та циклоалкіл.

"Алкілкарбамоіл" означає групу алкіл-NH-CO-, де алкільна група має вказані вище значення.

"Алкілфосфонат" означає групу (алкілO)₂P=O-, де алкільні групи є незалежними одна від одної і мають вказані вище значення.

"Алкілсульфініл" означає групу алкіл-SO-, де алкільна група має вказані вище значення. Кращими групами є групи, де алкільна група являє собою нижчий алкіл.

"Алкілсульфоніл" означає групу алкіл-SO₂-, де алкільна група має вказані вище значення. Кращими групами є групи, де алкільна група являє собою нижчий алкіл.

"Алкілсульфонілкарбамоіл" означає групу Алкіл-SO₂-NH-C(=O)-, де алкільна група має вказані вище значення. Кращими алкілсульфонілкарбамоїльними групами є групи, де алкільна група являє собою C₁₋₄-алкіл.

"Алкілтіо" означає групу алкіл-S-, де алкільна група має вказані вище значення. Прикладами алкілтіогруп є метилтіо, етилтіо, ізопропілтіо та гептилтіо.

"Алкініл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, і така група може бути лінійною або розгалуженою і містити від 2 до 15 атомів вуглецю в ланцюзі. Кращі алкінільні групи містять від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі; та більш кращі - від 2 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі. "Розгалужені" означає, що одна або декілька нижчих алкінільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднаний до лінійного алкінільного ланцюга. "Нижчий алкініл" означає, що в ланцюзі, який може бути лінійним або розгалуженим, міститься від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкінільна група може бути заміщена одним або декількома "замісниками для алкінільної групи", які можуть бути однаковими або різними, до яких відносяться галоген, алкенілокси, циклоалкіл, ціано, гідрокси, алкокси, карбокси, алкінілокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбоніл, алкілтіо, гетероаралкілокси, гетероцикліл, гетероцикліалкілокси, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, гетероаралкілоксикарбоніл або $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}$ - або $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2$ -, де Y^1 і Y^2 , незалежно, являють собою водень, алкіл, арил, аралкіл або гетероаралкіл, або, у випадку, коли замісником є $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -, один із Y^1 та Y^2 може являти собою ацил або ароіл, що мають вказані вище значення, а інший з Y^1 та Y^2 має значення, вказані вище, або, у випадку, коли замісником є $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NCO}$ - або $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2$ -, Y^1 і Y^2 також можуть, будучи взятими разом з атомом N, через який Y^1 і Y^2 зв'язані, утворювати 4-7-членний

гетероциклі або гетероциклені. Прикладами алкільних груп є метил, трифторметил, циклопропілметил, циклопентилметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиетил, карбоксиметил, метоксикарбонілетил, бензилоксикарбонілетил і піридилметилоксикарбонілетил. Прикладами алкінільних груп є етиніл, пропініл, н-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метилбутиніл, н-пентиніл, гептиніл, октиніл та дециніл.

"Алкінілокси" означає групу алкініл-О-, де алкінільна група має вказані вище значення. Прикладами алкінілоксигруп є пропінілокси та 3-бутинілокси.

Термін "амінокислота" означає амінокислоту, обрану з групи, що складається з описаних нижче природних і штучних амінокислот. Кращими амінокислотами є амінокислоти, які містять α -аміногрупу. Амінокислоти можуть бути нейтральними, позитивними або негативними, залежно від замісників у бічному ланцюзі. "Нейтральна амінокислота" означає амінокислоту, що містить незаряджені замісники в бічному ланцюзі. Прикладами нейтральних амінокислот є аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, триптофан, метіонін, гліцин, серин, треонін і цистеїн. "Позитивною амінокислотою" називається амінокислота, в якій замісники в бічному ланцюзі заряджені позитивно при фізіологічному рН. Прикладами позитивних амінокислот є лізин, аргінін і гістидин. "Негативною амінокислотою" називається амінокислота, в якій замісники в бічному ланцюзі заряджені негативно при фізіологічному рН. Прикладами негативних амінокислот є аспарагінова кислота та глутамінова кислота. Кращими амінокислотами є α -амінокислоти. Прикладами природних амінокислот є ізолейцин, пролін, фенілаланін, триптофан, метіонін, гліцин, серин, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глутамін, лізин, аргінін, гістидин, аспарагінова кислота та глутамінова кислота.

"Штучною амінокислотою" називається амінокислота, для якої не існує нуклеотидного кодону. Прикладами штучних амінокислот є, наприклад, D-ізмери природних α -амінокислот, зазначених вище; Aib (аміномасляна кислота), β Aib (3-аміноізомасляна кислота), Nva (норвалін), β -Ala, Aad (2-аміноадипінова кислота), β Aad (3-аміноадипінова кислота), Abu (2-аміномасляна кислота), Gaba (γ -аміномасляна кислота), Asp (6-амінокапронова кислота), Dbu (2,4-діаміномасляна кислота), α -амінопімелінова кислота, TMSA (триметилсиліл-Ala), alle (алоізолейцин), Nle (норлейцин), трет-Leu, Cit (цитрулін), Orn, Dpm (2,2'-діамінопімелінова кислота), Dpg (2,3-діамінопропіонова кислота), α - або β -Nal, Cha (циклогексил-Ala), гідроксипролін, Sar (саркозин) та подібні кислоти; циклічні амінокислоти; N- α -алкіловані амінокислоти, такі як MeGly (N- α -метилгліцин), EtGly (N- α -етилгліцин) та EtAsn (N- α -етиласпарагін); та амінокислоти, в яких α -вуглець має два замісники в бічному ланцюзі. Назви природних та штучних амінокислот та їхніх залишків, використовуваних тут, відповідають угоді по назвах, запропонованій Комісією з номенклатури в органічній хімії ІЮПАК та Комісією з номенклатури в біохімії ІЮ-ПАК-ІЮБ, викладеному в ["Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974)", Biochemistry, 14(2), (1975)]. У випадку, коли назви та аббревіатури амінокислот і їхніх залишків, використовуваних в даному описі і прикладеній формулі винаходу, відрізняються від зазначених назв, назви та аббревіатури, що відрізняються будуть пояснюватися.

Термін "бічні ланцюги амінокислоти" означають замісники, що знаходяться при атомі вуглецю між аміно- та карбоксигрупами в α -амінокислотах. Приклади "відповідних захищених похідних" бічних ланцюгів амінокислот [див. в T.W. Green and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991].

"Група, що захищає аміногрупу" означає групу, що легко видаляється, і яка, як відомо в техніці, захищає аміногрупу від небажаної взаємодії під час синтезу і видаляється селективно. Застосування захисних груп для аміногрупи добре відомо в техніці для захисту груп від небажаної взаємодії під час синтезу, і відомо багато таких захисних груп, [див., наприклад, роботу T.H. Green and P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)], включену в даний опис у якості посилання. Кращими захисними групами для аміногрупи є ацил, що включає форміл, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, о-нітрофенілацетил, о-нітрофеноксиацетил, три-фторацетил, ацетоацетил, 4-хлорбутирил, ізобутирил, о-нітроциннамоїл, піколіноїл, ацилізотіоціанат, амінокапроїл, бензоїл та подібні групи, і ацилокси, що включає метоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл, 2,2,2-трифторетоксикарбоніл, 2-триметилсилілетоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл (BOC), 1,1-диметилпропінілоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл (CBZ), п-нітробензилоксикарбоніл, 2,4-дихлорбензилоксикарбоніл та подібні групи.

Термін "лабільна під дію кислоти захисна група для аміногрупи" означає захисну групу для аміногрупи, значення якої вказані вище, та яка легко видаляється за допомогою обробки кислотою, залишаючись у той же час відносно стійкою стосовно інших реагентів. Кращими лабільними під дію кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніл)ізопропоксикарбоніл.

Термін "лабільна під дію основи захисна група для аміногрупи" означає захисну групу для аміногрупи, значення якої вказані вище, і яка легко видаляється за допомогою обробки основою, залишаючись у той же час відносно стійкою стосовно інших реагентів. До кращих лабільних під дію основи захисних груп для аміногрупи відноситься 9-флуоренілметоксикарбоніл (FMOC).

Термін "лабільна при гідруванні захисна група для аміногрупи" означає захисну групу для аміногрупи, значення якої вказані вище, що легко видаляється за допомогою гідрування, залишаючись у той же час відносно стійкою стосовно інших реагентів. Кращою лабільною при гідруванні захисною групою для аміногрупи є бензилоксикарбоніл (CBZ).

Термін "лабільна при гідруванні захисна група для кислотної групи" означає захисну групу для кислотної групи, значення якої вказані вище, що легко видаляється за допомогою гідрування, залишаючись у той же час відносно стійкою відносно інших реагентів. Кращою лабільною при гідруванні захисною групою для кислотної групи є бензил.

"Аналог" означає сполуку, яка включає хімічно модифіковану форму певної сполуки або класу сполук, яка зберігає властивості фармацевтичної та/або фармакологічної активності зазначеної сполуки або класу.

"Аралкеніл" означає арилалкеніильну групу, де арил і алкеніл мають вказані вище значення. Кращі аралкенілі містять нижчу алкенільну групу. Прикладом аралкенільної групи є 2-фенілетеніл.

"Аралкокси" означає групу аралкіл-О-, де аралкільна група має вказані нижче значення. Прикладами

аралкоксигрупи є бензилокси та 1- або 2-нафталінметокси.

"Аралкоксиялкіл" означає аралкіл-О-алкілну групу, де аралкільна та алкільна групи мають вказані вище значення. Прикладом аралкоксиялкільної групи є бензилоксиетил.

"Аралкоксиярбоніл" означає групу аралкіл-О-СО-, де аралкільна група має вказані нижче значення. Прикладом аралкоксиярбонільної групи є бензилоксиетилкарбоніл.

"Аралкоксиярбоніалкіл" означає аралкіл-ООС-алкілну групу, де алкільна та аралкільна групи мають вказані вище значення. Кращими групами є бензилоксиметил та -етил.

"Аралкіл" означає алкілну групу, заміщену однією або декількома арильними групами, де арил та алкіл мають вказані вище значення. Кращі аралкільні групи містять нижчу алкілну групу. Прикладами аралкільних груп є бензил, 2,2-дифенілетил, 2,2-дифенілметил, 2-фенетил та нафталінметил.

"Аралкіламіно" означає групу арилалкіл-NH-, де арил та алкіл мають вказані вище значення.

"Аралкілоксиалкеніл" означає аралкіл-О-алкенільну групу, де аралкільна та алкенільна групи мають вказані вище значення. Прикладом аралкілоксиалкенільної групи є 3-бензилоксиаліл.

"Аралкілсульфоніл" означає групу аралкіл-SO₂-, де аралкільна група має вказані вище значення.

"Аралкілсульфініл" означає групу аралкіл-SO-, де аралкільна група має вказані вище значення.

"Аралкілтіо" означає групу аралкіл-S-, де аралкільна група має вказані вище значення. Прикладом аралкілтіо групи є бензилтіо.

"Ароїл" означає групу арил-СО-, де арильна група має вказані нижче значення. Прикладами цієї групи є бензоїл та 1- і 2-нафтоїл.

"Ароїламіно" означає групу ароїл-NH-, де ароїл має вказані вище значення.

"Арил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну ядерну систему з 6-14 атомів вуглецю, переважно - із 6-10 атомів вуглецю. Арил є необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками для циклічної системи", які можуть бути однаковими або різними і мають вказані вище значення. Характерними арильними групами є феніл або нафтил або заміщені фенільні або нафтильні групи. Кращими арильними групами є феніл або нафтил.

"Аралкеніл" означає арилалкенільну групу, де арильна та алкенільна частини мають вказані вище значення. Кращі алкенільні групи містять C₂₋₁₂-алкенільну частину. Прикладами аралкенільних груп є стирил, 4-феніл-1,3-пентадієніл, 2,5-диметил-2-феніл-4-гексеніл.

"Аралкініл" означає арилалкінілну групу, де арильна та алкінільна частини мають вказані вище значення. Прикладами аралкінільних груп є фенілацетилен та 3-фенілбут-2-ініл.

"Арилдіазо" означає ариладзогрупу, де арильна група та азогрупа мають вказані вище значення.

"Арилкарбамоїл" означає групу арил-NHCO-, де арильна група має вказані вище значення.

Термін "конденсований арилциклоалкеніл" означає сконденсовані арил і циклоалкеніл, що мають вказані вище значення. Кращими конденсованими арилциклоалкенілами є групи, де арил являє собою феніл, а циклоалкеніл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований арилциклоалкеніл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Конденсований арилциклоалкеніл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Характерними конденсованими арилциклоалкенілами є 1,2-дигідронафтилен, інден та подібні систем.

Термін "конденсований арилциклоалкіл" означає сконденсовані арил і циклоалкіл, що мають вказані тут значення.

Кращими конденсованими арилциклоалкілами є групи, де арил являє собою феніл, а циклоалкіл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований арилциклоалкіл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Конденсований арилциклоалкіл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Характерними конденсованими арилциклоалкілами є 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 5,6,7,8-тетрагідронафт-1-іл і подібні системи. Кращим конденсованим арилциклоалкілом є інданіл.

Термін "конденсований арилгетероцикленіл" означає сконденсовані арил і гетероцикленіл, що мають вказані тут значення. Кращими конденсованими арилгетероцикленілами є групи, де арил являє собою феніл, а гетероцикленіл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований арилгетероцикленіл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Визначення аза, окса або тіа перед гетероцикленільною частиною конденсованого арилгетероцикленілу означають, що в циклі є присутнім щонайменше атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Конденсований арилгетероцикленіл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту конденсованого арилгетероцикленілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки в гетероцикленільній частині конденсованого арилгетероцикленілу також, необов'язково, може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S,S-діоксиду. Характерними конденсованими арилгетероцикленілами є 3n-індолініл, 1H-2-оксохіноліл, 2n-1-оксоізохіноліл, 1,2-дигідрохінолініл, 3,4-дигідрохінолініл, індазоліл, 1,2-дигідроізохінолініл, бензотриазоліл, 3,4-дигідроізохінолініл та подібні групи.

Термін "конденсований арилгетероцикліл" означає сконденсовані арил і гетероцикліл, що мають вказані вище значення. Кращими конденсованими арилгетероциклілами є групи, де арил являє собою феніл, а гетероцикліл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований арилгетероцикліл може приєднуватися через здатний до цього будь-який атом своєї циклічної системи. Визначення аза, окса або тіа перед гетероциклільною частиною конденсованого арилгетероциклілу означають, що в циклі є присутнім щонайменше атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Конденсований арилгетероцикліл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту конденсованого арилгетероциклілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки в гетероциклільній частині конденсованого арилгетероциклілу також, необов'язково, може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S,S-діоксиду. Характерними кращими конденсованими арилгетероциклільними системами є індолініл, фталімід, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, 1H-2,3-дигідроізоіндол-2-іл, 2,3-дигідробенз[f]ізоіндол-

2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[*g*]ізохінолін-2-іл, 1,3-бензодіоксол та подібні групи.

"Арилокси" означає групу арил-О-, де арильна група має вказані вище значення. Прикладами таких груп є фенокси та 2-нафтилокси.

"Арилоксиалкіл" означає арил-О-алкільну групу, де арильна та алкільна групи мають вказані вище значення. Прикладом арилоксиалкільної групи є феноксіпропіл.

"Арилоксиалкеніл" означає арил-О-алкенільну групу, де арильна та алкенільна групи мають вказані вище значення. Прикладом арилоксиалкенільної групи є феноксиаліл.

"Арилоксикарбоніл" означає групу арил-О-CO-, де арильна група має вказані вище значення. Прикладами арилоксикарбонільних груп є феноксикарбоніл і нафтоксикарбоніл.

"Арилоксикарбоніалкіл" означає арил-О-OC-алкільну групу. Кращими групами є феноксикарбонілметил та -етил.

"Арилсульфоніл" означає групу арил-SO₂-C де арильна група має вказані вище значення.

"Арилсульфініл" означає групу арил-SO-, де арильна група має вказані вище значення.

"Арилтіо" означає групу арил-S-, де арильна група має вказані вище значення. Прикладами арилтіогруп є фенілтіо та нафтилтіо.

Термін "основний атом азоту" означає sp² або sp³ гібридизований атом азоту, що має незв'язану пару електронів, і який здатний приєднувати протон. Прикладами груп із присутнім основним атомом азоту є необов'язково заміщені іміногрупи, необов'язково заміщені аміногрупи і необов'язково заміщені амідиногрупи.

"Карбамойл" означає групу NH₂-CO-.

"Карбокси" означає групу HO(O)C- (карбонова кислота).

"Карбоксиалкіл" означає HOOC-алкільну групу, де алкільна група має вказані вище значення. Кращими групами є карбоксиметил та карбоксиетил.

Вираз "сполуки винаходу" і рівноцінні вирази призначені для позначення всіх сполук загальної формули (I) і сполук формули (II), описаних вище, і ці вирази включають проліки, фармацевтично прийнятні солі та сольвати, наприклад, гідрати, де це дозволяє контекст. Аналогічно, згадування проміжних сполук, вказані вони самі у формулі винаходу або ні, передбачає включення їхніх солей та сольватів, де це дозволяє контекст. Для ясності, коли контекст дозволяє, у тексті наводяться конкретні приклади, але ці приклади є чисто ілюстративними і не призначені для виключення інших прикладів, коли це допускає контекст.

"Циклоалкокси" означає групу циклоалкіл-О-, де циклоалкільна група має вказані вище значення. Прикладами циклоалкоксигруп є циклопентилокси та циклогексилокси.

"Циклоалкіл" означає неароматичну моно- або поліциклічну систему з 3-10 атомами вуглецю. Кращим розміром кілець такої циклічної системи є 5-6 атомів у кільці. Циклоалкіл необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками для циклічної системи", що можуть бути однаковими або різними і мають вказані вище значення. Характерними моноциклічними циклоалкілами є циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібні групи. Характерними поліциклічними циклоалкілами є 1-декалін, норборніл, адамант-(1- або 2)-іл, 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептан та подібні групи. Кращими замісниками для циклічної системи у випадку циклоалкілу є алкіл, аралкокси, амідино, гідрокси або група Y¹Y²N-, що має вказані вище значення.

"Циклоалкілкарбоніл" означає групу циклоалкіл-CO-, де циклоалкіл має вказані вище значення. Прикладом циклоалкілкарбонільної групи є циклопропілкарбоніл.

"Циклоалкеніл" означає неароматичну моно- або поліциклічну систему з 3-10 атомами вуглецю, переважно - із 5-10 атомами вуглецю, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Кращим розміром кілець такої циклічної системи є 5-6 атомів у кільці. Циклоалкеніл необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками для циклічної системи", що можуть бути однаковими або різними, і які мають вказані тут значення. Характерними моноциклічними циклоалкенілами є циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і подібні групи. Характерним поліциклічним циклоалкенілом є норборніленіл. Кращими замісниками для циклічної системи у випадку циклоалкенілу є амідино або група Y¹Y²N-, що має вказані вище значення.

"Похідне" означає хімічно модифікована сполука, де модифікація вважається звичайною для рядового фахівця в області хімії, таке як ефір або амід кислоти, сполука з захисними групами, такими як бензильна група у випадку спирту або тіолу, та трет-бутоксикарбонільна група у випадку аміну.

"Діазо" означає двовалентний радикал -N=N-.

Термін "ефективна кількість" означає кількість сполуки або композиції згідно з даним винаходом, ефективна для одержання потрібної лікувальної дії.

Терміном "електронодонорна група" буде позначатися група, що вивільняє або віддає електрони в більшому ступені, ніж водень, якщо він займав би таке ж положення в молекулі, [див. J. March, *Advanced organic Chemistry*, 3rd Ed., John Wiley & sons, p.238 (1985)]. Групи такого типу добре відомі в техніці. Прикладами є алкіл, аралкіл, циклоалкіл, гетероаралкіл, гетероарил або гетероцикліл.

Термін "композиції для назального або інгаляційного введення" означає композиції, що знаходяться у формі, яка придатна для введення їх пацієнту назальним способом або за допомогою інгаляції. Композиція може містити носій у формі порошку з розміром часток, наприклад, в інтервалі 1-500мк (у тому числі, часток із розміром в інтервалі від 20 до 500мк із кроком 5мк, наприклад, 30мк, 35мк і т.д.). Придатними композиціями, де носій є рідиною, для введення, наприклад, у вигляді назального спрею або крапель у ніс, є водні або масляні розчини активного інгредієнта. Композиції, що підходять для аерозольного введення, можна одержати звичайними способами, і їх можна застосовувати з іншими лікувальними засобами. Інгаляційну терапію легко здійснити за допомогою дозуючих інгаляторів.

Термін "композиції, що підходять для перорального введення" означає композиції, що знаходяться у формі, придатній для перорального введення пацієнту. Композиції можуть знаходитися у вигляді окремих форм, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить попередньо встановлену кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній рідині або в неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу "масло у воді" або "вода в маслі". Активний інгредієнт також може знаходитися в болюсе, електуарії або пасті.

Термін "композиції, що підходять для парентерального введення" означає композиції, що знаходяться у формі, придатній для парентерального введення пацієнту. Композиції є стерильними і включають емульсії, суспензії, водні і неводні розчини для ін'єкцій, що можуть містити суспендуючі засоби та загусники, антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні фактори та розчинені речовини, що додають композиції ізотонічність із кров'ю можливого пацієнта і такі, що відповідним чином встановлюють її рН.

Термін "композиції, що підходять для ректального введення" означає композиції, що знаходяться у формі, придатній для ректального введення пацієнту. Композиції, переважно, знаходяться у формі супозиторіїв, які можна одержати за допомогою змішування сполук даного винаходу з відповідними ексципієнтами або носіями, які не викликають подразнення, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, що є твердими при звичайній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, плавляться в порожнині прямої кишки або піхви, і вивільняють активний компонент.

Термін "композиції, що підходять для системного введення" означає композиції, що знаходяться у формі, придатній для системного введення пацієнту. Композиції, переважно, вводять за допомогою ін'єкції, у тому числі, внутрішньом'язевої, внутрішньовенної, інтраперитонеальної внутрішньочеревної або підшкірної ін'єкції. Для ін'єкцій сполуки винаходу готують у вигляді рідких розчинів, переважно - у фізіологічних сумісних буферах, таких як розчин Хенка або розчин Рінгера. Крім того, сполуки можна приготувати у вигляді твердих композицій і розчиняти їх або суспендувати безпосередньо перед застосуванням. До них також відносяться ліофілізовані форми. Системне введення також можна здійснити крізь слизові оболонки або крізьшкірним способом, або сполуки можна ввести перорально. У випадку введення крізь слизові оболонки або крізьшкірно в композиції використовують відповідні пенетранти для проникнення крізь той або інший бар'єр. Такі пенетранти взагалі відомі в техніці, і до них відносяться, наприклад, у випадку введення через слизові оболонки, солі жовчних кислот і похідні фузидової кислоти. Крім того, для полегшення проникнення можна використовувати поверхнево-активні речовини. Введення крізь слизові оболонки можна здійснити при застосуванні, наприклад, назальних спреїв або супозиторіїв. У випадку перорального введення сполуки вводять до складу звичайних форм для перорального введення, таких як капсули, таблетки і тонізуючі засоби.

Термін "композиції, що підходять для місцевого застосування" означає композиції, що знаходяться у формі, що підходить для місцевого застосування пацієнтом. Композиції можуть знаходитися у формах мазей, помад, порошків, спреїв і препаратів для інгаляції, гелів (на водній або спиртовій основі), кремів для місцевого застосування, які правило, відомих у техніці, або їх вводять у матричну основу для застосування у вигляді пластирів, що може дозволити регулювати вивільнення сполуки з проходженням крізь шкірний бар'єр. Коли композицію одержують у вигляді мазі, активні інгредієнти можна використовувати або з парафіновою основою для мазі, або з основою для мазі, що змішується з водою. В іншому варіанті активні інгредієнти можна ввести до складу крему з основою крему типу "масло у воді". До композицій, що підходять для місцевого застосування в області очей, відносяться очні краплі, де активний інгредієнт розчинений або суспендований у відповідному носії, особливо, у водному розчиннику для активного інгредієнта. До композицій, що підходять для місцевого застосування в області рота, відносяться льодяники, які містять активний інгредієнт у коригентній основі, як правило, у сахарозі та аравійській камеді або трагаканті; пастилки, які містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин або сахароза та аравійська камедь; і зубні еліксири, які містять активний інгредієнт у відповідному рідкому носії.

Термін "композиції, що підходять для вагінального застосування" означає композиції, що знаходяться у формі, що підходить для вагінального введення пацієнту. Композиції можуть знаходитися у формах вагінальних супозиторіїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пінок або спреїв, що містять, крім активного інгредієнта, відповідні відомі в техніці носії.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Переважні фтор, хлор або бром, і особливо переважні фтор або хлор.

"Гетероаралкеніл" означає гетероарилалкенільну групу, де гетероарил і алкеніл мають вказані тут значення. Кращі гетероаралкенілі містять нижчі алкенільні групи. Прикладами гетероаралкенільної групи є 4-піридилвініл, тієнілетеніл, піридилетеніл, імідазолілетеніл та піразинілетеніл.

"Гетероаралкіл" означає гетероарилалкільну групу, де гетероарил і алкіл мають вказані тут значення. Переважні гетероаралкілі містять нижчі алкільні групи. Приклади гетероаралкільної групи можуть включати тієнілметил, піридилметил, імідазолілметил та піразинілметил.

"Гетероаралкілокси" означає групу гетероаралкіл-О-, де гетероаралкільна група має вказані тут значення. Прикладом гетероаралкілоксигрупи є 4-піридилметилокси.

"Гетероаралкілоксиалкеніл" означає гетероаралкіл-О-алкенільну групу, де гетероаралкільна та алкенільна групи мають вказані тут значення. Прикладом гетероаралкілоксиалкенільної групи є 4-піридилметилоксиаліл.

"Гетероаралкілоксиалкіл" означає гетероаралкіл-О-алкільну групу, де гетероаралкільна та алкільна групи мають вказані тут значення. Прикладом гетероаралкілоксиалкільної групи є 4-піридилметилоксиетил.

"Гетероаралкініл" означає гетероарилалкінільну групу, де гетероарильна та алкінільна групи мають вказані тут значення. Кращі гетероаралкінілі містять нижчі алкінільні групи. Прикладами гетероарилалкінільних груп є пірид-3-іацетиленіл, хінолін-3-іацетиленіл та 4-піридилетиніл.

"Гетероароїл" означає групу гетероарил-СО-, де гетероарильна група має вказані тут значення. Прикладами таких груп є тіофеноїл, нікотиноїл, пірол-2-ілкарбоніл, 1- і 2-нафтоїл та піридиноїл.

"Гетероарил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну систему з 5-14 атомів вуглецю, переважно - із 5-10 атомів вуглецю, в якій один або декілька атомів у циклічній системі є гетероелементами, що відрізняються від вуглецю, наприклад, атомами азоту, кисню або сірки. Кращий розмір кілець у циклічній системі становить 5-6 атомів у кільці. "Гетероарил" також може бути заміщений одним або декількома "замісниками для циклічної системи", які можуть бути однаковими або різними і мають вказані тут значення. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетерарилом означають, що в циклі є присутнім, щонайменше, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероарилу може бути основним атомом азоту, а також, необов'язково, може бути окислений до відповідного N-оксиду. Характерними гетероарильними і заміщеними гетероарильними групами є піразиніл, фураніл, тієніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл,

ізотіазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, піроліл, піразоліл, триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридазиніл, хіноксалініл, фталазиніл, імідазо[1,2-а]-піридин, імідазо[2,1-б]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, хінолініл, імідазоліл, тієнопіридил, хіназолініл, тієнопіримідил, піролопіридил, імідазопіридил, ізохінолініл, бензоазаіндол, 1,2,4-триазиніл. Кращими гетероарильними групами є піразиніл, тієніл, піридил, піримідиніл, хінолініл, тетразоліл, імідазоліл, тіазоліл, бензотієніл, ізоксазоліл та ізотіазоліл.

"Гетероарилалкеніл" означає гетероарилалкенільну групу, де гетероарильна та алкенільна групи мають вказані тут значення. Кращі гетероарилалкенільні групи містять C_{2-12} -алкенільну групу. Прикладами гетероарилалкенільних груп є піридилпентеніл, піридилгексеніл та піридилгептеніл.

"Гетероарилалкініл" означає гетероарилалкінільну групу, де гетероарильна та алкінільна групи мають вказані тут значення. Кращі гетероарилалкінільні групи містять C_{2-12} -алкінільну групу. Прикладами гетероарилалкінільних груп є 3-піридилбут-2-иніл та піридилпропініл.

"Гетероарилдіазо" означає гетероарилдіазогрупу, де гетероарильна група та азогрупа мають вказані тут значення.

Термін "конденсований гетероарилциклоалкеніл" означає сконденсовані гетероарил і циклоалкеніл, що мають вказані тут значення. Кращими конденсованими гетероарил-циклоалкенілами є групи, де гетероарил являє собою феніл, а циклоалкеніл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований гетероарилциклоалкеніл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетероарильною частиною конденсованого гетероарилциклоалкенілу означають, що в циклі є присутнім, щонайменше, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Конденсований гетероарилциклоалкеніл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту конденсованого гетероарилциклоалкенілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту гетероарильної частини конденсованого гетероарилциклоалкенілу також, необов'язково, може бути окислений до відповідного N-оксиду. Характерними конденсованими гетероарилциклоалкенілами є 5,6-дигідрохіноліл, 5,6-дигідроізохіноліл, 5,6-дигідрохіноксалініл, 5,6-дигідрохіназолініл, 4,5-дигідро-1H-бензімідазоліл, 4,5-дигідробензоксазоліл та подібні групи.

Термін "конденсований гетероарилциклоалкіл" означає сконденсовані гетероарил і циклоалкіл, що мають вказані тут значення. Кращими конденсованими гетероарил-циклоалкілами є групи, де гетероарил містить 5-6 атомів у циклі та циклоалкіл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований гетероарилциклоалкіл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетероарильною частиною конденсованого гетероарилциклоалкілу означають, що в циклі присутній, щонайменше, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Конденсований гетероарилциклоалкіл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту конденсованого гетероарилциклоалкілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту гетероарильної частини конденсованого гетероарилциклоалкілу може бути також, необов'язково, окислений до відповідного N-оксиду. Характерними конденсованими гетероарилциклоалкілами є 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноксалініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензімідазоліл, 4,5,6,7-тетрагідробензоксазоліл, 1H-4-окса-1,5-діазанафталин-2-оніл, 1,3-дигідроімідазол[4,5]піридин-2-оніл та подібні групи.

Термін "конденсований гетероарилгетероцикленіл" означає сконденсовані гетероарил та гетероцикленіл, що мають вказані тут значення. Кращими конденсованими гетероарилгетероцикленілами є групи, де гетероарил містить 5-6 атомів у циклі та гетероцикленіл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований гетероарилгетероцикленіл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетероарильною або гетероцикленільною частиною конденсованого гетероарилгетероцикленілу означають, що у циклі присутній, щонайменше, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Конденсований гетероарилгетероцикленіл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту конденсованого гетероарилгетероцикленілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероарильної або гетероцикленільної частини конденсованого гетероарилгетероцикленілу може бути також, необов'язково, окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або 3,3-діоксиду. Характерними конденсованими гетероарилгетероцикленілами є 7,8-дигідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2-дигідро-[2,7]нафтиридиніл, 6,7-дигідро-3H-імідазо[4,5-с]піридил, 1,2-дигідро-1,5-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,7-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,8-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-2,6-нафтиридиніл та подібні групи.

Термін "конденсований гетероарилгетероцикліл" означає сконденсовані гетероарил і гетероцикліл, що мають вказані тут значення. Кращими конденсованими гетероарилгетероциклілами є групи, де гетероарил містить 5-6 атомів у циклі і гетероцикліл складається з 5-6 атомів у циклі. Конденсований гетероарилгетероцикліл може приєднуватися через будь-який здатний до цього атом своєї циклічної системи. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетероарильною або гетероциклільною частиною конденсованого гетероарилгетероциклілу означають, що в циклі присутній, щонайменше, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Конденсований гетероарилгетероцикліл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту конденсованого гетероарилгетероциклілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероарильної або гетероциклільної частини конденсованого гетероарилгетероциклілу може бути також, необов'язково, окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S,3-діоксиду. Характерними конденсованими гетероарилгетероциклілами є 2,3-дигідро-1H-пірол[3,4-б]хінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[б][1,7]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[б][1,6]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[3,4-б]індол-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[4,3-б]індол-2-іл, 2,3-дигідро-3H-піроло[3,4-б]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідроазепіно[3,4-б]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідроазепіно[4,3-б]індол-3-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-2-іл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2,3,4-

тетрагідро[2,7]нафтиридин, 2,3-дигідро[1,4]-діоксина[2,3-б]піридин, 3,4-дигідро-2Н-1-окса[4,6]діазанафталеніл, 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин, 6,7-дигідро[5,8]діазанафталеніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,5]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,6]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,8] нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[2,6]нафтиридиніл та подібні групи.

"Гетероарилсульфонілкарбамоїл" означає групу гетероарил-SO₂-NH-C(=O)-, де гетероарильна група має вказані тут значення.

"Гетероцикленіл" означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну систему з 3-13 атомами вуглецю, переважно - з 5-13 атомами вуглецю, в якій один або декілька атомів у циклічній системі є гетероелементами, що відрізняються від вуглецю, наприклад, атомами азоту, кисню або сірки, і яка містить, щонайменше, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок або вуглець-азотний подвійний зв'язок. Кращий розмір кілець такої циклічної системи становить 5-6 атомів у кільці. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетероцикленілом означають, що в циклі присутній хоча б один атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Гетероцикленіл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту гетероцикленілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероцикленілу може бути також, необов'язково, окислений до відповідного N-оксиду, 3-оксиду або S,S-діоксиду. Характерними моноциклічними азагетероцикленільними групами є 1,2,3,4-тетрагідропіридин, 1,2-дигідропіридин, 1,4-дигідропіридин, 1,2,3,6-тетрагідропіридин, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин, 2-піролініл, 3-піролініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, 1,4,4а,5а,6,9,9а,9b-октагідродибензофуран та подібні групи. Прикладами оксагетероцикленільних груп є 3,4-дигідро-2Н-піран, дигідрофураніл та фтордигідрофураніл. Кращим є дигідрофураніл. Прикладом поліциклічної оксагетероцикленільної групи є 7-оксабіцикло[2.2.1]гептеніл. Кращими моноциклічними тіагетероцикленільними групами є дигідротіофеніл та дигідротіопіраніл; більш кращий дигідротіофеніл. Кращими замісниками для циклічної системи є амідино, галоген, гідрокси, алкоксикарбоніалкіл, карбоксиалкіл або група Y¹Y²N-, що має вказані вище значення.

"Гетероцикліл" означає неароматичну насичену моноциклічну або поліциклічну систему з 3-10 атомами вуглецю, переважно - з 5-10 атомами вуглецю, в якій один або декілька атомів у циклічній системі є гетероелементами, що відрізняються від вуглецю, наприклад, атомами азоту, кисню або сірки. Кращим розміром кілець такої циклічної системи є 5-6 атомів у кільці. Визначення "аза"-, "окса"- або "тіа"- перед гетероциклілом означають, що в циклі є присутнім, щонайменше, атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Гетероцикліл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками для циклічної системи, де термін "замісники для циклічної системи" має вказане вище значення. Атом азоту гетероциклілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероциклілу може бути також, необов'язково окислений до відповідного N-оксиду, 3-оксиду або S,S-діоксиду. Характерними моноциклічними гетероциклілами є піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, 1,3-діоксоланіл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, 2-тіоксо-4-тіазолідиноніл, тетрагідротіопіраніл та подібні групи. Кращими гетероциклільними групами є піролідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, піперидил. Кращими замісниками для гетероциклільної групи є алкіл, аралкіл, амідино, галоген, гідрокси, аралкоксикарбоніл, алкоксикарбоніалкіл, карбоксиалкіл або група Y¹Y²N-, що має вказані вище значення.

"Гетероцикліалкіл" означає гетероцикліалкільну групу, де гетероцикліл і алкіл мають вказані тут значення. Кращі гетероцикліалкілі містять нижчі алкільні групи. Прикладом гетероцикліалкільної групи є тетрагідропіранілметил.

"Гетероцикліалкілоксиалкіл" означає гетероцикліалкіл-О-алкільну групу, де гетероциклільна та алкільні групи, незалежно, мають вказані тут значення. Прикладом гетероцикліалкілоксиалкільної групи є тетрагідропіранілметилоксиметил.

"Гетероциклілокси" означає групу гетероцикліл-О-, де гетероциклільна група має вказані тут значення. Прикладами гетероциклілоксигруп є хінуклідилокси, пентаметиленсульфідокси, тетрагідропіранілокси, тетрагідротіофенілокси, піролідинілокси, тетрагідрофуранілокси або 7-оксабіцикло-[2.2.1]гептанілокси, гідрокситетрагідропіранілокси та гідрокси-7-оксабіцикло[2.2.1]гептанілокси.

"Гідрат" означає сольват, де молекулою (молекулами) розчинника є H₂O.

"Гідроксиалкіл" означає HO-алкільну групу, де алкіл має вказані тут значення. Кращі гідроксиалкілі містять нижчі алкілі. Прикладами гідроксиалкільної групи є гідроксиметил та 2-гідроксиметил.

"Гігроскопічність" означає сорбцію, припускаючи, що придбаній кількості або стану поглиненої води достатньо для впливу на фізичні або хімічні властивості речовини [Eds. J. SwaRbrick and J.C. Boylan, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol.10, p.33].

Термін "рідка лікарська форма" означає дозу активної сполуки, яку вводять пацієнту, і яка знаходиться в рідкій формі, наприклад, фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. Крім активної сполуки, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно застосовувані в техніці, такі як вода або інші розчинники, солюбілізатори та емульгатори, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла, зокрема, бавовняна олія, арахісова олія, кукурудзяна олія, маслинова олія, рицинова олія та сезамова олія, гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколи та ефіри сорбітану і жирних кислот або суміші таких речовин і т.п.

Термін "модулювати" відноситься до здатності сполуки або безпосередньо (за рахунок зв'язування з рецептором як ліганду) або побічно (у якості попередника для ліганду або індукуючого фактору, що промотує продукування ліганду з попередника) викликати експресію гена (генів), що зберігається під гормональним контролем, або пригнічувати експресію гена (генів), що зберігається під таким контролем.

"Пацієнтом" є як людина, так і інші ссавці.

Термін "фармацевтична композиція" відноситься до композиції, що містить сполуку формули (I), сполуку формули (II) або сполуку формули (III) і щонайменше один компонент, обраний із групи, до якої входять фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, ад'юванти, ексципієнти або розчинники, такі як консерванти, наповнювачі, речовини, що сприяють розсипанню, змочуючі речовини, емульгатори,

суспензуючі речовини, підсолоджувачі, коригенти, ароматизатори, антибактериальні засоби, протигрибкові засоби, змащувальні речовини та диспергатори, в залежності від способу введення і типу лікарських форм. Прикладами суспензуючих речовин, є етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксидетиленові складні ефіри сорбіту і сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші цих речовин. Запобігання дії мікроорганізмів можна забезпечити за допомогою різних антибактериальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і подібних речовин. Також може знадобитися включення ізотонічних засобів, наприклад, цукрів, хлориду натрію і подібних речовин. Пролонговане поглинання ін'єкційної фармацевтичної форми можна надати шляхом застосування засобів, які відстрочують поглинання, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину. Прикладами відповідних носіїв, розріджувачів або розчинників є вода, етанол, поліолі, їхні відповідні розчинні суміші, рослинні олії (такі як маслинова олія) та органічні складні ефіри, прийнятні для ін'єкцій, такі як етилолеат. Прикладами ексципієнтів є лактоза, молочний цукор, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальцій-фосфат. Прикладами засобів, що сприяють розпушенню, є крохмаль, альгінові кислоти і деякі складні силікати. Прикладами змащувальних речовин є стеарат магнію, лаурил-сульфат натрію, тальк, а також високомолекулярні поліетиленгліколи.

"Фармацевтично прийнятний" означає, у рамках прийнятих медичних представлень, придатність для застосування в контакт з клітинами людини і більш нижчих тварин без несприятливих токсичних реакцій, подразнення, алергічних реакцій і т.п., при розумному співвідношенні факторів користі і ризику.

Термін "фармацевтично прийнятні лікарські форми" відноситься до лікарських форм сполуки винаходу і включає, наприклад, таблетки, драже, порошки, еліксири, сиропи, рідкі препарати, у тому числі, суспензії, спреї, таблетки для інгаляції, льодяники, емульсії, розчини, гранули, капсули і супозиторії, а також рідкі препарати для ін'єкцій, у тому числі, ліпосомні препарати. Методи і приготування композицій, як правило, можна знайти в [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, останнє видання].

Термін "фармацевтично прийнятний ефір" відноситься до складних ефірів, які гідролізуються *in vivo*, і включає складні ефіри, що легко розщеплюються в організмі людини з утворенням вихідної сполуки або його солі. Відповідними групами ефірів є, наприклад, ефіри, утворені фармацевтично прийнятними аліфатичними карбоновими кислотами, зокрема, алкановими, алкеновими, циклоалкановими та алкандіоновими кислотами, у яких кожна алкільна або алкенільна група містить, переважно, не більше 6 атомів вуглецю. Прикладами конкретних складних ефірів є форміати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати та етилсукцинати.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні проліки" відноситься до тих проліків сполук даного винаходу, які, у рамках прийнятих у медицині представлень, підходять для застосування при контакт з тканинами людей і більш нижчих тварин без несприятливих токсичних реакцій, подразнення, алергічних реакцій і т.п., мають розумне співвідношення факторів користі і ризику та ефективні у випадку передбачуваного їхнього використання, а також цитер-іонні форми сполук винаходу, коли вони можливі. Термін "проліки" відноситься до сполук, які швидко трансформуються *in vivo* з утворенням вихідної сполуки зазначеної вище формули, наприклад, за допомогою гідролізу в крові. Функціональні групи, які можна швидко трансформувати *in vivo*, шляхом метаболічного розщеплення, утворюють клас груп, реакційноздатних при взаємодії з карбоксильною групою сполук даного винаходу. До них відносяться, але не обмежуються перерахунком, такі групи, як алканойл (такий як ацетил, пропіоніл, бутирил і подібні групи), незаміщений та заміщений ароїл (такий як бензоїл і заміщений бензоїл), алкоксикарбоніл (такий як етоксикарбоніл), триалкілсиліл (такий як триметил- та триетилсиліл), складномонеофірні групи, утворені з дикарбоновими кислотами (такі як сукциніл), і подібні групи. Внаслідок легкості, з якою групи сполук даного винаходу, що розщеплюються метаболічно, розщеплюються *in vivo*, сполуки, які містять такі групи, діють як проліки. Сполуки, що містять групи, які розщеплюються метаболічно, мають перевагу в тому, що вони можуть виявляти поліпшену біологічну доступність в результаті підвищеної розчинності та/або ступеня поглинання, що надаються вихідній сполуці завдяки наявності групи, яка відщеплюється метаболічно. Докладне обговорення наводиться в [Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Etymology; K. Widder et al., Ed., Academic Press, 42, p.309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs", p.113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p.285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al., 32, p.692, 1984; Prodrugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol.14, A.C.S. Symposium Series, i Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, включених у даний опис у якості посилань].

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до відносно нетоксичних солей приєднання неорганічних та органічних кислот та солей приєднання основ сполук даного винаходу. Такі солі можна одержати *in situ* під час кінцевого виділення та очищення сполук. Зокрема, солі приєднання кислот можна одержати за допомогою окремої взаємодії очищеної сполуки у формі її вільної основи з відповідною органічною або неорганічною кислотою і виділення солі, яка утворилася при цьому. Характерними солями приєднання кислот є гідроброміди, гідрохлориди, сульфати, бісульфати, фосфати, нітрати, ацетати, оксалати, валерати, олеати, пальмітати, стеарати, лаурати, борати, бензоати, лактати, тозилати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, тартрати, нафтилати, мезилати, глюкогептонати, лактіобіонати, сульфамати, малонати, саліцилати, пропіонати, метилен-біс- β -гідроксинафтоати, гентизати, ізотіонати, дип-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати та хінатеслаурилсульфонати, та подібні солі. [Див., наприклад, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977), включену в даний опис у якості посилання]. Також можна одержати солі приєднання основ за допомогою окремої взаємодії очищеної сполуки у формі його вільної кислоти з відповідною органічною або неорганічною основою і виділення солі, яка утворилася при цьому. До солей приєднання основ відносяться фармацевтично прийнятні солі металів та амінів. Відповідними солями металів є натрієві, калієві, кальцієві, барієві, цинкові, магнієві та алюмінієві солі. Кращими є натрієві і калієві солі. Відповідні солі приєднання неорганічних основ одержують з основ металів, до яких відносяться гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію,

гідроксид літію, гідроксид магнію, гідроксид цинку. Відповідні солі приєднання амінів одержують з амінів, що мають достатню основність для утворення стійкої солі, і, переважно, до них відносяться такі аміни, які часто використовуються в хімії медичних препаратів через їх низьку токсичність та прийнятність для медичного застосування, такі як аміак, етилендіамін, N-метилглюкамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, діетаноламін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, діетиламін, піперазін, трис(гідроксиметил)амінометан, гідроксид тетраметиламону, триетиламін, дибензиламін, ефенамін, дегідроабіетиламін, N-етилпіперидин, бензиламін, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, основні амінокислоти, наприклад, лізин та аргінін, і дициклогексиламін, та подібні основи.

Термін "тверда лікарська форма" означає лікарську форму сполуки винаходу, що є твердою формою, наприклад, капсули, таблетки, пілюлі, порошки, драже або гранули. У таких твердих лікарських формах сполука винаходу змішується з щонайменше одним інертним звичайним ексципієнтом (або носієм), таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, або (а) наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремінна кислота, (б) зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та аравійська камедь, (в) зволожуючими речовинами, такими як, наприклад, гліцерин, (г) засобами, що сприяють розпушенню, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі складні силікати і карбонат натрію, (д) уповільнювачами розчинення, такими як, наприклад, парафін, (е) прискорювачами абсорбції, такими як, наприклад, четвертинні амонієві основи, (ж) змочувальними речовинами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, (з) адсорбентами, такими як, наприклад, каолін і бентоніт, (і) змащувальними речовинами, такими як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію, (к) речовинами, що скаламучують, (п) буферами і засобами, що вивільняють сполуку (сполуки) винаходу в певній частині шлунково-кишкового тракту в уповільненому режимі.

"Сольват" означає фізичну асоціацію сполуки даного винаходу з однією або декількома молекулами розчинника. В утворенні такої фізичної асоціації беруть участь іонні та ковалентні зв'язки у різному ступені, у тому числі, водневий зв'язок. У деяких випадках сольват можна виділити, наприклад, коли одна або декілька молекул розчинника включені в кристалічну решітку твердої кристалічної речовини. "Сольват" включає як сольвати у фазі розчину, так і сольвати, що можна виділити. Характерними сольватами є етанолати, метанолати і т.п.

Термін "замісники для циклічної системи" означає замісники, що приєднуються до ароматичних або неароматичних циклічних систем, і до таких замісників відносяться водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гідрокси, гідроксиалкіл, алкокси, арилокси, аралкокси, ацил, ароїл, галоген, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероарилсульфоніл, алкілсульфініл, арилсульфініл, гетероарилсульфініл, алкілтіо, арилтіо, гетероарилтіо, аралкілтіо, гетероаралкілтіо, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, арилдіазо, гетероарилдіазо, амідино, Y^1Y^2N -, Y^1Y^2 -алкіл, Y^1Y^2NCO -или $Y^1Y^2NSO_2$ -, де Y^1 і Y^2 , незалежно, являють собою водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений аралкіл або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або, у випадку, коли замісником є Y^1Y^2N -, один із Y^1 і Y^2 може являти собою ацил або ароїл, які мають вказані вище значення, а інший з Y^1 і Y^2 має значення, вказані вище, або, у випадку, коли замісником є Y^1Y^2NCO - або $Y^1Y^2NSO_2$ -, Y^1 і Y^2 також можуть, взяті разом з атомом N, через який Y^1 і Y^2 зв'язані, і утворювати 4-7-членний гетероцикліл або гетероцикленіл. Кращими замісниками для циклічної системи є алкоксикарбоніл, алкокси, галоген, арил, аралкокси, алкіл, гідрокси, арилокси, нітро, алкілсульфоніл, гетероарил, Y^1Y^2N -. Найбільш кращі замісники для циклічної системи вибирають із числа алкоксикарбонілу, галогену, арилу, аралкокси, аралкілу, алкілу, гідрокси, арилокси, Y^1Y^2N -, оксо, ціано, нітро та арилсульфінілу. Коли циклічна система є насиченою або частково насиченою, до "замісників для циклічної системи" також відносяться метилен (H_2C), оксо ($O=$), тіоксо ($S=$).

"Твердий носій" означає субстрат, який інертний до реагентів і описаних тут умов реакцій, а також по суті є нерозчинним у використовуваному середовищі. Характерними твердими носіями є неорганічні субстрати, такі як кізельгур, силікагель та скло з певним розміром пор; органічні полімери, у тому числі, полістирол, поліпропілен, поліетиленгліколь, поліакриламід, целюлоза і т.п.; і складні композиції органічних і неорганічних субстратів, такі як поліакриламід, нанесений на частки кізельгура. [Див. J.M. Stewart and J.D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Ed., Pierce Chemical Co., (Chicago, IL, 1984)]. Крім того, термін "твердий носій" включає твердий носій, описаний вище, який закріплений на іншому інертному носії, такому як описані тут штирки, які складаються з інертного стрижня з покриттям, що відокремлюється, на основі поліетилену або поліпропілену з щепленим співполімером метакрилату з введеними до нього функціональними аміногрупами. Крім того, до "твердого носія" відносяться полімерні носії, такі як поліетиленгліколеві носії, описані в [Janda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 6419-6423 (1995)], і в S. Brender, WO 95/16918], які розчиняються в багатьох розчинниках, але які можна осадити за допомогою додавання осаджувачого розчинника.

"Смола" означає твердий, описаний вище, носій, хімічно модифікований, як відомо в техніці, для включення багатьох реакційноздатних груп, таких як гідроксильні, аміно або ізоціанатні групи. Такі групи зв'язуються ковалентно безпосередньо з твердим носієм або приєднуються до твердого носія за допомогою ковалентних зв'язків через зв'язуючі групи (лінкери).

Смоли, використовувані в даному винаході, позначаються •, що відображає твердий носій, який необов'язково містить зв'язуючу групу, що може зв'язуватися безпосередньо або через свою зв'язуючу групу з компонентом, який бере участь у реакції, реакції за способом згідно з даним винаходом.

" Y^1Y^2N "- означає заміщену або незаміщену аміногрупу, де Y^1 і Y^2 мають вказані тут значення. Прикладами таких груп є аміно (H_2N -), метиламіно, диметиламіно, діетиламіно, піролідін, піперидин, бензиламіно або фенетиламіно.

" Y^1Y^2NCO -" означає заміщену або незаміщену карбамоїльну групу, де Y^1 і Y^2 мають вказані тут значення. Прикладами таких груп є карбамоїл (H_2NCO -) та диметиламінокарбамоїл (Me_2NCO -).

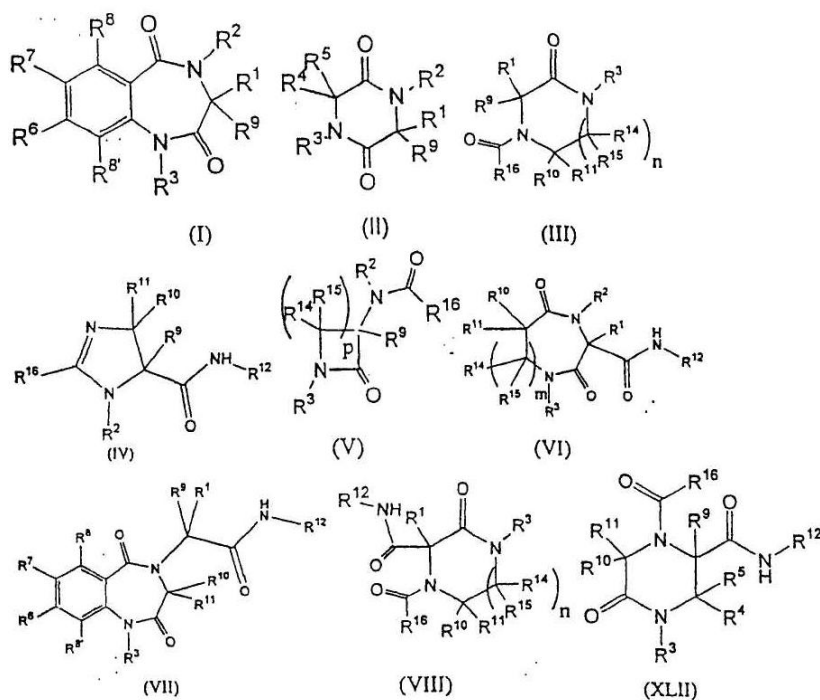
"Y¹Y²NSO₂-" означає заміщену або незаміщену сульфоаміонну групу, де Y¹ і Y² мають вказані тут значення. Прикладами таких груп є аміносульфоаміон (H₂NSO₂-) та диметиламіносульфоаміон (Me₂NSO₂-).

Термін "первинний або вторинний захищений амін" означає групу формули Y^aY^bN-, де один з Y^a і Y^b являє собою R^a групу, що захищає азот, а інший з Y^a і Y^b являє собою водень, алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Термін "активована карбонова кислота" означає групу формули LO-CO-, де L являє собою аліфатичну або ароматичну групу або групу на смолі.

У конкретному варіанті втілення винаходу термін "приблизно" означає розкид у 20%, переважно - у 10%, і краще - у 5%, від даного розміру або інтервалу.

В одному своєму конкретному аспекті даний винахід відноситься до способу одержання замкнутої в цикл сполуки, обраної з групи, що складається з похідних 1,4-бензодіазепін-2,5-діону загальних формул (I) та (VII), похідних дикетопіперазину загальної формули (II), похідних кетопіперазину і похідних дигідроіноксалінону загальних формул (III) та (VIII), похідних дигідромідазолу загальної формули (IV), похідних лактамів загальної формули (V), похідних дикетопіперазину 1,4-бензодіазепін-2,5-діону формули (VI) та похідних кетопіперазину формули (XLII):



де

n=1 або 2;

m=0 або 1;

p=2;

R¹ і R⁹, незалежно, представляють водень, алкеніл, алкіл, аралкеніл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл;

R² представляє водень, алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл;

R³ представляє водень, алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл;

R⁴ або R⁵, незалежно, представляють водень, алкеніл, алкіл, арил, алкініл, аралкеніл, аралкініл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, гетероаралкеніл, гетероаралкініл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, або

R⁴ або R⁵, взяті разом з атомом вуглецю, через який R⁴ і R⁵ зв'язуються, утворюють 3-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл;

R^6 , R^7 , R^8 і R^9 , незалежно, представляють водень, алкеніл, алкенілокси, алкокси, алкіл, арил, алкілсульфонілкарбамоїл, алкініл, алкінілокси, аралкеніл, аралкілсульфоніл, аралкініл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, арилоксикарбоніл, циклоалкілокси, гетероаралкеніл, гетероаралкілокси, гетероаралкініл, гетероароїл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероарилсульфонілкарбамоїл, гетероциклілокси, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гідрокси, арилокси, аралкокси, ацил, ароїл, галоген, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероарилсульфоніл, алкілсульфініл, арилсульфініл, гетероарилсульфініл, алкілтіо, арилтіо, гетероарилтіо, аралкілтіо, гетероаралкілтіо, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, арилдіазо, гетероарилдіазо, амідино, Y^1Y^2N -, Y^1Y^2NCO - або $Y^1Y^2NSO_2$ -, де Y^1 і Y^2 , незалежно, представляють собою водень, алкіл, арил, аралкіл або гетероаралкіл, або, коли замісником є Y^1Y^2N -, один із Y^1 і Y^2 може являти собою ацил або ароїл, а інший з Y^1 і Y^2 має значення, вказані раніше, або, коли замісником є Y^1Y^2NCO - або $Y^1Y^2NSO_2$ -, Y^1 і Y^2 можуть також, взяті разом з атомом N, через який Y^1 і Y^2 зв'язуються, утворювати 4-7-членний гетероцикліл або гетероцикленіл, або R^3 і R^8 , узяті разом з атомом азоту і атомами вуглецю, через які R^3 і R^8 зв'язуються, утворюють 5-7-членний гетероцикліл або гетероцикленіл, або два сусідніх замісники, обрані серед замісників R^6 , R^7 , R^8 і R^8 , узяті разом з атомами вуглецю арилу, через який два сусідніх замісники зв'язуються, утворюють 5-7-членний гетероцикліл або гетероцикленіл, циклоалкіл або циклоалкеніл, або 6-членний арил, або 5-6-членний гетероарил;

R^{14} , R^{15} , R^{10} та R^{11} , незалежно, представляють водень, алкеніл, алкіл, арил, алкініл, аралкеніл, аралкініл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, гетероаралкеніл, гетероаралкініл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероарилсульфонілкарбамоїл, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл, або,

коли $n=1$, R^{11} та R^{14} відсутні, і R^{10} та R^{15} , взяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил;

або, коли $n=1$, R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл;

або, коли $n=2$, сусідні R^{11} і R^{14} відсутні, і R^{10} та сусідній R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил;

або, коли $n=2$, R і сусідній R^{13} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл;

або, коли n або $p=2$, сусідні R^{14} і R^{14} відсутні, та сусідні R^{15} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил;

або, коли n або $p=2$, сусідні R^{15} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл;

або, коли $m=1$, R^{11} і R^{14} відсутні, а R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил;

або, коли $m=1$, R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл;

R^{12} представляє алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл;

R^{16} представляє водень, алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, гетероалкеніл, конденсований аршігетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероарилгетероцикліл, гетероцикліл або гетероцикленіл.

В іншому своєму аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (I) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі (MCR) [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], що об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XIV) з альдегідом або кетоном формули (XV), аміном формули (XVI) і не зв'язаним смолою ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XVII), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (I). [Hulme, C; Tang, S.-Y.; Burns, C.J.; Mori2e, I; Labaudiniere, R., J. Org. Chem., 1998, 63, 8021].

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (I) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XIV) з альдегідом або кетоном формули (XV), аміном формули (XVI) і зв'язаним на смолі ізонітрилом, обраним серед сполук формул (IXa) або (XVIII), з утворенням відповідного зв'язаної на смолі проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (I).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (II) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XXII) з альдегідом або кетоном формули (XV), аміном формули (XVI) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XXIII), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (II). [Hulme, C; Morrisette, M.M.; Voi2, F.A.; Burns, C. J.; Tetrahedron Lett, 1998, 39, 113].

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (II) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XXII) з альдегідом або кетоном формули (XV), аміном формули (XVI) і зв'язаним на смолі ізонітрилом, обраним серед сполук формул (IXa) або (XVIII), з утворенням відповідного зв'язаної на смолі проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (II).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (III) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], що об'єднує взаємодію кислоти формули (XXVI) з альдегідом або кетоном формули (XV), діаміном формули (XXVII) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XXVIII), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (III). [Hulme, C; Peng, J.; Louridas, B.; Menard, P.; Krolkowski, P.; Kumar, N.V., *Tetrahedron Lett.*, 39, 7227].

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (III) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію кислоти формули (XXVI) з альдегідом або кетоном формули (XV), діаміном формули (XXVII) і зв'язаним на смолі ізонітрилом, обраним серед сполук формул (IXa) або (XVIII), з утворенням відповідного зв'язаної на смолі проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (III).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (IV) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], що об'єднує взаємодію захищеного по азоту аміноальдегіду формули (XXXIII) із кислотою формули (XXVI), аміном формули (XVI) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XXXIV), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (IV). Нециклізовані аміни видаляють на стадії виведення з розчину за допомогою одночасного додавання PS-DIEA або PS-трис(2-аміноетил)аміну (6еквів.) та PS-NCO (3еквів.) у дихлоретані. [Booyh, R.J.; Hodges, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4882; Flynn, D.L.; Crich, J.Z.; Devraj, R.V.; Hockerman, S.L.; Parlow, J.J.; South, M.S.; Woodward, S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4874. Смоли закуплені у Ar-gonaut® technologies (PS-DIEA - зв'язаний із полістиролом діізопропіл етил амін)].

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (VI) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію сполуки формули (XXXVII) із кислотою формули (XIV), аміном формули (XVI) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XXXVIII), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (VI).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (V) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеного по азоту аміноальдегіду або кетону формули (XXXV), аміну формули (XVI), кислоти формули (XXVI) і зв'язаного на смолі ізонітрилу, обраного серед сполук формул (IXa) або (XVIII), з утворенням відповідної зв'язаного на смолі проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (V).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (VI) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XIV) з альдегідом або кетоном формули (XXXVII), аміном формули (XVI) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XXXVIII), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (VI).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (VI) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XIV) з альдегідом або кетоном формули (XXXVII), аміном формули (XVI) і зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (XVIII), з утворенням проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (VI).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (VII) за допомогою "3-стадійного методики одним реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XIV), відповідного незв'язаного зі смолюю α -аміноєфіру, не зв'язаного на смолі ізонітрилу (IX) та альдегіду або кетону формули (XV), з утворенням проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (VII).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (VII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XIV), зв'язаного на смолі α -аміноєфіру формули (XXXIX) і не зв'язаного на смолі ізонітрилу формули (IX) та альдегіду або кетону формули (XV) з утворенням зв'язаної на смолі проміжної сполуки (XL), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (VII).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (VIII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію кислоти формули (XXVI) із сполукою (XXXVII),

діаміном формули (XXVII) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XLI) і відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи, і циклізацію з утворенням сполуки формули (VIII).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (VIII) за допомогою "2-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію кислоти формули (XXVI) із сполукою (XXXVII), діаміном формули (XXVIIa) і зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IXa) або (XVIII) з утворенням проміжної сполуки та циклізацію з утворенням сполуки формули (VIII), де R^{12} представляє зв'язане зі смолою похідне ізонітрилу.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до синтезу в розчині сполуки формули (VIII) за допомогою "2-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію кислоти формули (XXVI) із (XXXVII), діаміном формули (XXVIIa) і не зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IX) з утворенням проміжної сполуки формули (XLI) та циклізацію з утворенням сполуки формули (VIII).

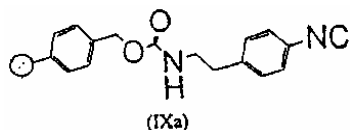
В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (VIII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію кислоти формули (XXVI) із (XXXVII), діаміном формули (XXVII) і зв'язаним на смолі ізонітрилом формули (IXa) або (XVIII) з утворенням проміжної сполуки, відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (VIII), де R^{12} представляє зв'язане на смолі похідне ізонітрилу.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до твердофазного синтезу сполуки формули (XLII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], яка об'єднує взаємодію захищеної по азоту амінокислоти формули (XLIII), зв'язаного на смолі α -аміноєфіру формули (XXXIX) і не зв'язаного на смолі ізонітрилу (IX), і кислоти формули (XXVI) з утворенням проміжної зв'язаної на смолі сполуки (XLIX), відщеплення від азоту проміжної сполуки захисної групи та циклізацію з утворенням сполуки формули (XLII).

В іншому аспекті даний винахід відноситься до одержання похідних 1,4-бензодіазепін-2,5-діону загальної формули (I) і (VI), похідних дикетопіперазину загальної формули (II), похідних кетопіперазину та похідних дигідроксикалінону загальної формули (III) і (VIII), похідних дигідроімідазолу загальної формули (IV) і похідних лактамів загальної формули (V) за допомогою твердофазного синтезу з використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], із використанням лінкера на полімерній смолі, функціоналізованого ізонітрильними групами (IXa), описаного тут, із наступним відщепленням захисної групи від аміногрупи, відщепленням від смоли і циклізацією. Методика відділення з безпечним захопленням алкоксиду і гідроксиду (safety-catch clipping strategy) і наступна циклізація в розчині пропонують подібні переваги лінкера, який залишає не слідів, (traceless linker) [Plunkett, M.J.; Ellman, J.A., J. Org. Chem., 1995, 60, 6006; Hulme, C; Peng, J.; Morton, G.; Salvino, J.M.; Herpin, T.; Labaudiniere, R., Tetrahedron Lett., 1998, 39], коли до кінця протоколу синтезу не залишається незмінної отриманої при відділенні функціональності.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до одержання похідних кетопіперазину формули (XLII) і похідних 1,4-бензодіазепін-2,5-діону загальної формули (VII) за допомогою твердофазного синтезу з використанням багатокомпонентної реакції Угі [Ugi, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8], із використанням зв'язуючого аміноєфіру (XXXIX) на полімерній смолі лінкера, описаного тут, із наступним відщепленням захисної групи від аміногрупи, відщепленням від смоли і циклізацією.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до одержання і застосування нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (IXa), поданого як новий лінкер із захисними факторами [Backes, B.J., Virgilio, A.A., Ellman, J.A., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 3055; Kenner, G.W., McDermott, J.R., Sheppard, R. C, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1971, 636] при одержанні похідних 1,4-бензодіазепін-2,5-діону загальної формули (I), (VI) і (VII), похідних дикетопіперазину загальної формули (II), похідних кетопіперазину і похідних дигідроксикалінону загальної формули (III) і (VIII), похідних дигідроімідазолу або імідазоліну загальної формули (IV) і похідних лактамів загальної формули (V).



Кращими сполуками винаходу є сполуки, де $n=1$ або 2.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де $m=0$ або 1.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де R^1 являє собою аралкіл, алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, аралкеніл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де R^1 являє собою водень або алкіл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^2 являє собою гетероаралкіл, аралкіл, алкіл, конденсований арилциклоалкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, конденсований арилгетероцикленіл або конденсований арилгетероцикліл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^3 являє собою водень, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^4 і R^5 , незалежно, представляють водень, алкіл, аралкіл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероалкіл,

гетероарил, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^6 , R^7 , R^8 і R^8 , незалежно, представляють водень, алкеніл, алкіл, арил, аралкіл, гетероаралкіл, гідрокси, арилокси, алкокси, аралкокси, галоген, нітро, ціано, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероарилсульфоніл, алкілтіо, арилтіо, гетероарилтіо, гетероаралкілтіо, циклоалкіл, гетероцикліл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероарилсульфоніл-карбамоїл, гетероарил, Y^1Y^2N - або $Y^1Y^2NSO_2$ -.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^{15} відсутній, а R^3 і R^{14} , узяті разом з атомом азоту та атомом вуглецю, через які R^3 і R^{14} зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^4 і R^5 , узяті разом з атомом вуглецю, через який R^4 і R^5 зв'язані, утворюють 3-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

два сусідніх замісники, обраних із числа замісників R^6 , R^7 , R^8 і R^8 , узяті разом з атомами вуглецю арилу. через які зв'язані два сусідніх замісники, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл, або 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} , незалежно, представляють водень, алкіл, гетероаралкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл або аралкіл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

$n=1$, R^{11} і R^{14} відсутні, а R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

$n=1$, R^{10} і R^{15} узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через який вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

$n=2$, сусідні R^{11} і R^{14} відсутні, а R^{10} і сусідній R^b , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

$n=2$, R^1 і сусідній R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

n або $p=2$, сусідні R^{14} і R^{14} відсутні, а сусідні R^{15} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

n або $p=2$, сусідні R і R , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

$m=1$, R^{11} та R^{14} відсутні, а R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

$m=1$, R^{10} та R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють 5-7-членний циклоалкіл або циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикленіл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^{16} представляє водень, алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, гетероаралкеніл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^{16} представляє алкеніл, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, гетероаралкеніл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де $n=1$.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де $n=2$.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де $m=0$.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де $m=1$.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де R^9 являє собою водень.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де R^9 являє собою алкіл.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^1 являє собою аралкіл, алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^2 представляє аралкіл, алкіл, конденсований арилгетероцикленіл або конденсований арилгетероцикліл.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^3 представляє водень, алкіл, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероаралкіл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де R^3 представляє водень.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^4 і R^5 незалежно, представляють алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл або циклоалкіл.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^6 , R^7 , R^8 і R^8 , незалежно, представляють водень, галоген, алкокси, алкіл, конденсований арилциклоалкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований арилгетероцикліл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилцикло алкіл, конденсований гетероарилгетероцикленіл, конденсований гетеро-арилгетероцикліл або гетероарил.

Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} , незалежно, представляють водень, алкіл або аралкіл.

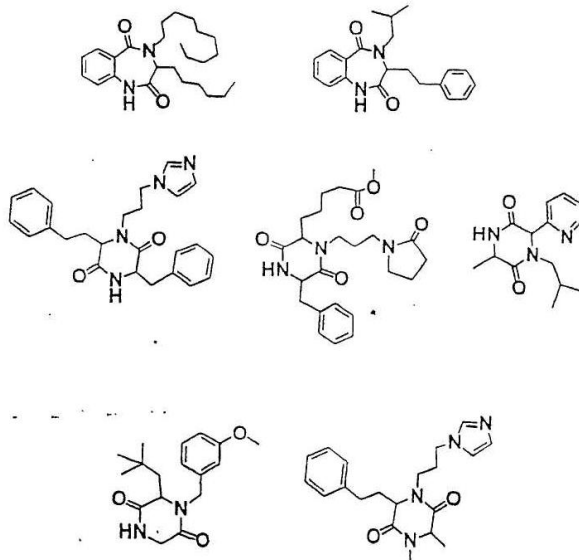
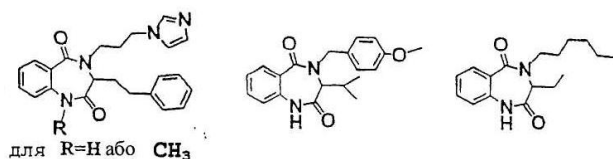
Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

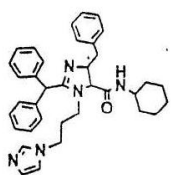
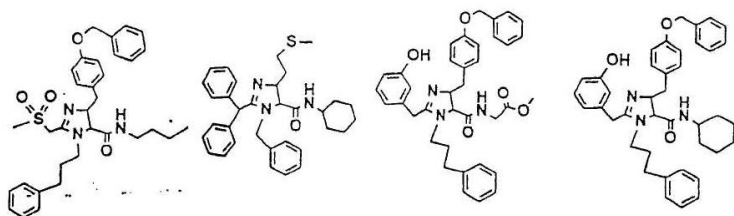
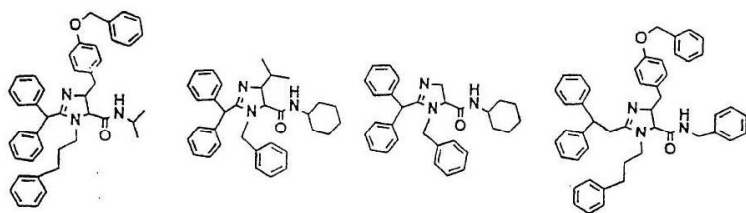
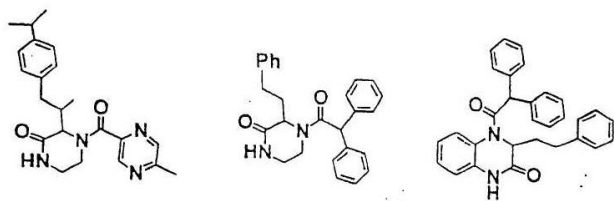
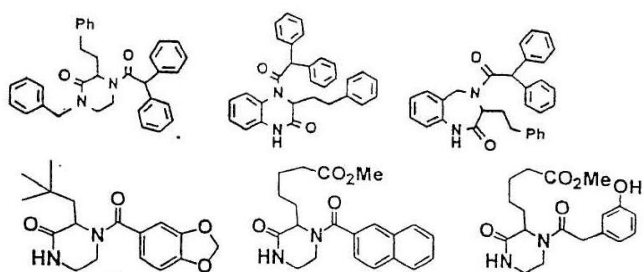
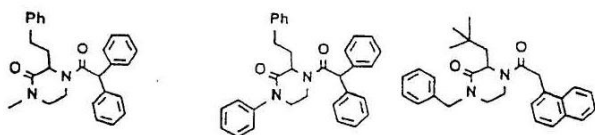
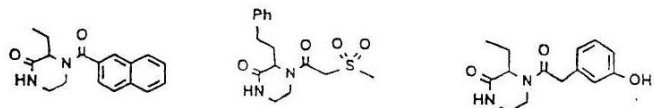
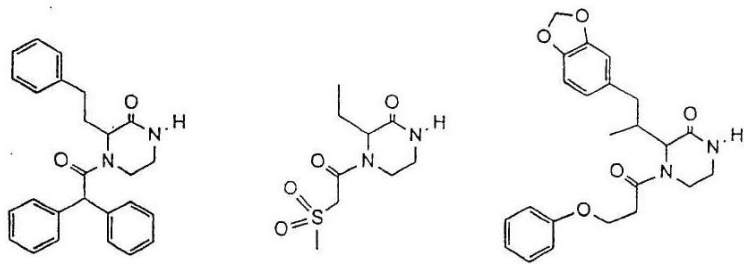
R^{12} представляє алкіл, аралкіл, арил, циклоалкіл або гетероцикліл.

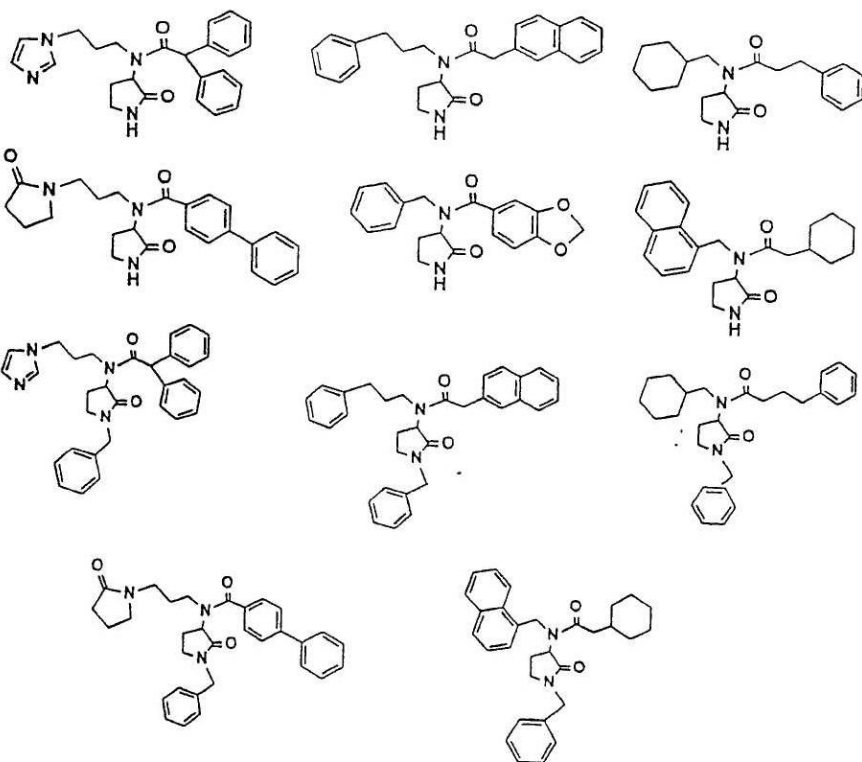
Більш кращими сполуками винаходу є сполуки, де

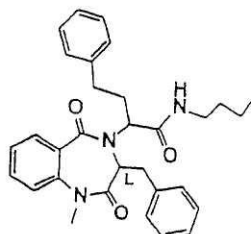
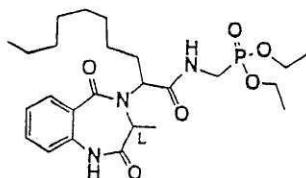
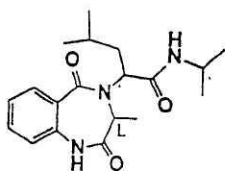
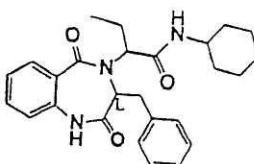
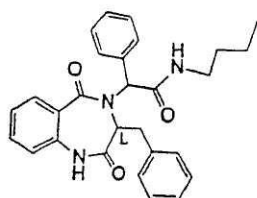
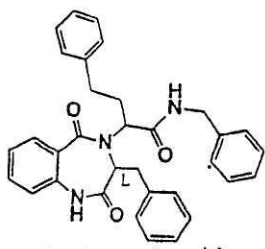
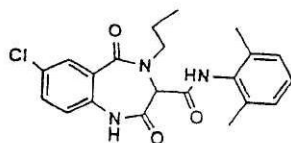
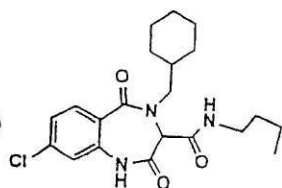
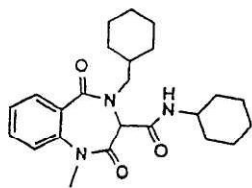
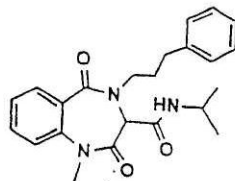
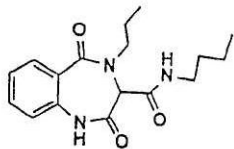
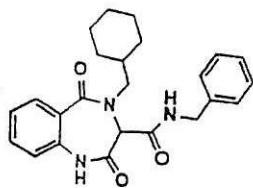
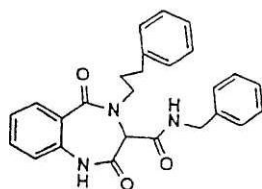
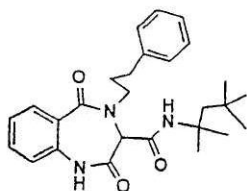
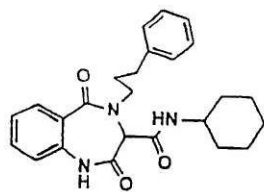
R^{16} представляє алкіл, конденсований арилгетероцикліл, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил, арил, гетероаралкіл, алкеніл, гетероаралкеніл, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикленіл, конденсований гетероарилциклоалкеніл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіл або гетероцикліл.

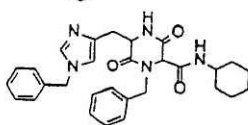
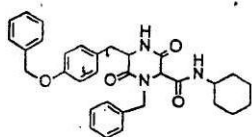
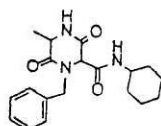
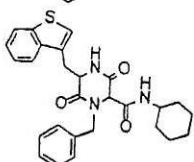
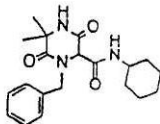
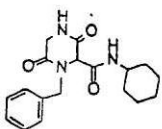
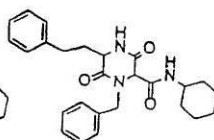
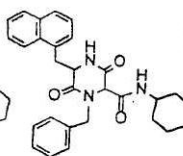
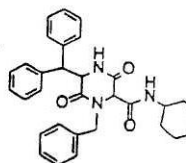
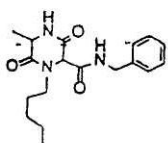
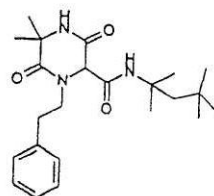
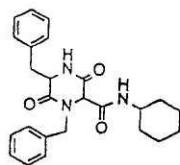
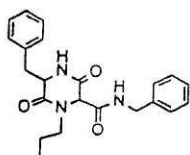
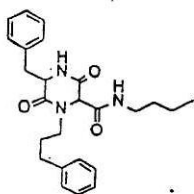
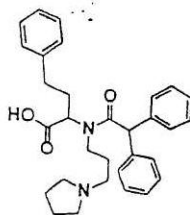
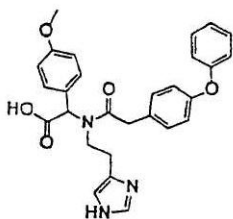
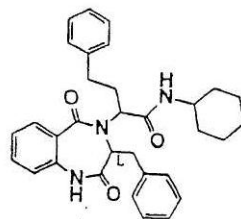
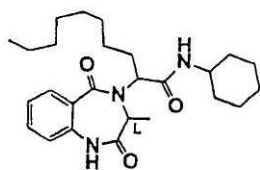
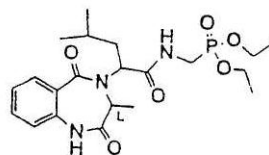
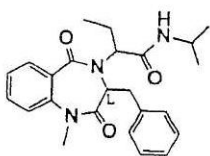
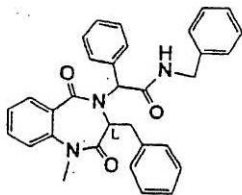
Кращу сполука згідно з винаходом вибирають із групи, що складається зі сполук, що мають формули:

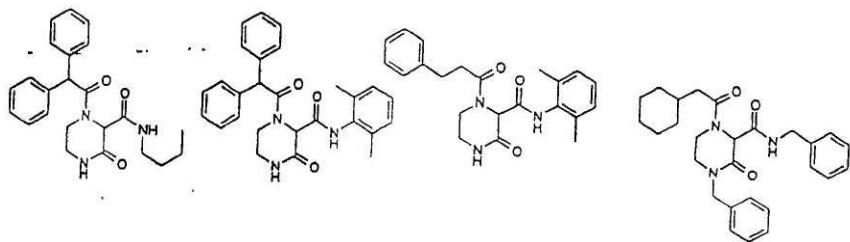
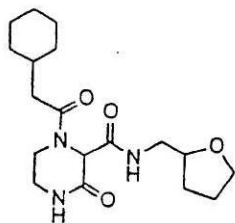
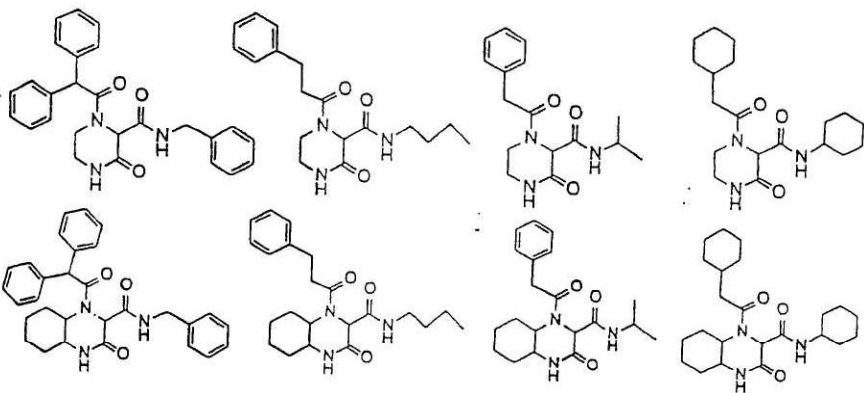
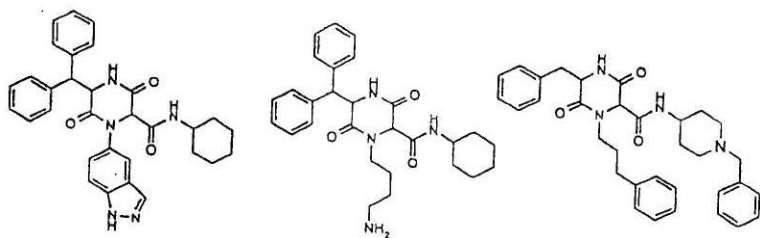


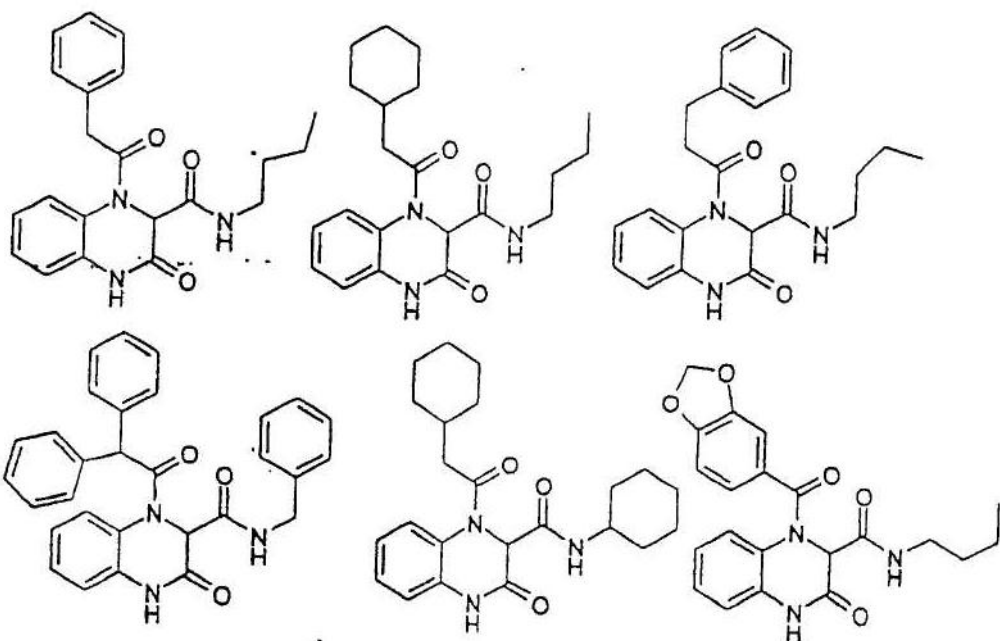
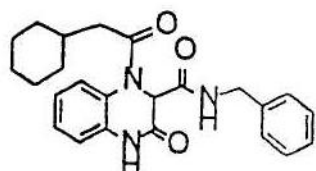
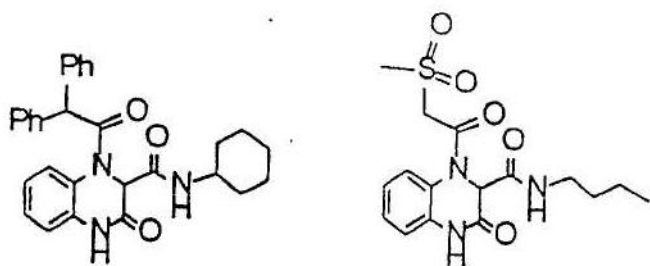
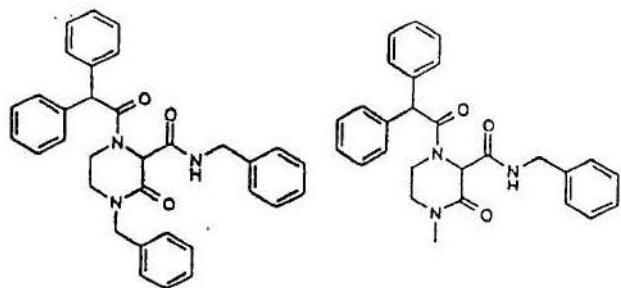


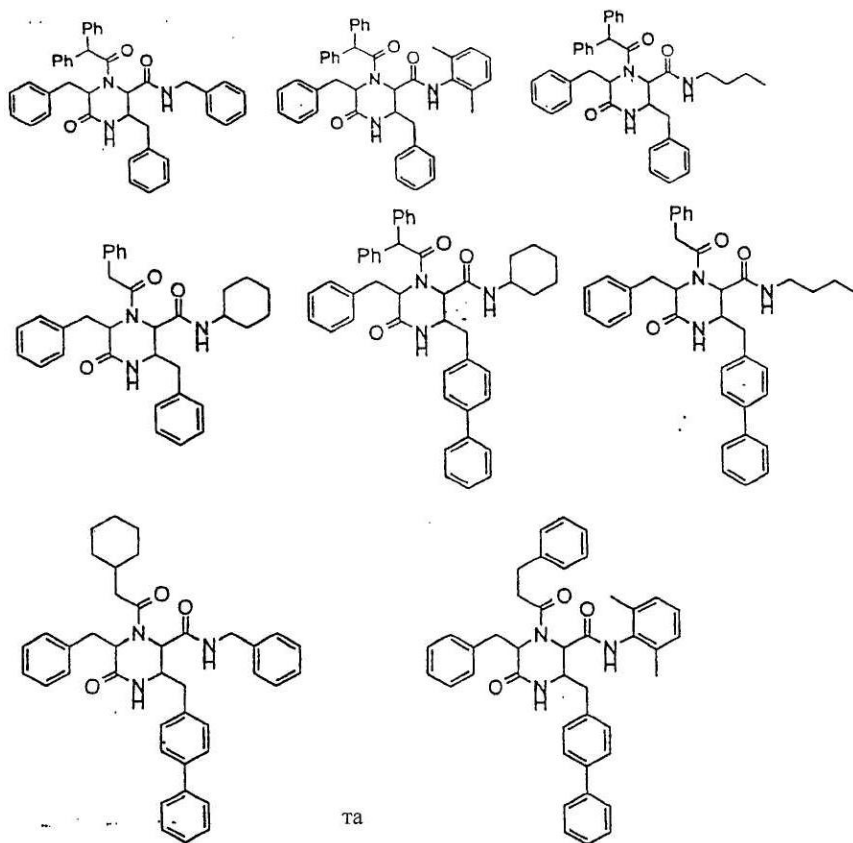












Потрібно мати на увазі, що даний винахід охоплює усі відповідні сполучення окремих і кращих груп, зазначених тут.

Також метою винаходу є набори, що містять велику кількість активних інгредієнтів (із носієм або без нього), які можна ефективно використовувати разом для здійснення нових способів комбінованого лікування відповідно до винаходу.

Іншою метою винаходу є нові фармацевтичні композиції, ефективні в комбінації або окремо, для застосування в комбінованому лікуванні, що дає переваги, оскільки вони містять велику кількість активних інгредієнтів, які можна використовувати відповідно до винаходу.

Сполуки винаходу, необов'язково, поставляються у вигляді солей. Солі, що є фармацевтично прийнятними, представляють особливий інтерес, тому що вони корисні при введенні вищевказаних сполук для лікувальних цілей. Солі, що не є фармацевтично прийнятними, корисні в процесах одержання, із метою виділення та очищення і, у деяких випадках, для застосування при поділі стереоізомерних форм сполук даного винаходу. Останнє особливо справедливо для солей амінів, отриманих з оптично активних амінів.

Коли сполука винаходу містить карбоксигрупу або досить кислотну біоізомеру, можуть утворитися солі приєднання основи, які просто є більш зручною формою для застосування; і на практиці, застосування форми солі, власне кажучи, рівнозначно застосуванню форми вільної кислоти.

Також, коли сполука винаходу містить основну групу або досить лужну біоізомеру, можуть утворитися солі приєднання кислоти, які просто є більш зручною формою для застосування; і на практиці, застосування форми солі, власне кажучи, рівнозначно застосуванню форми вільної основи.

Вказані вище сполуки винаходу також можна змішувати з іншими лікувальними сполуками з утворенням фармацевтичних композицій (із носієм або без нього), які, коли вони вводяться, забезпечують одночасне введення сполучення активних інгредієнтів, що приводить до комбінованого лікування згідно з винаходом.

Хоча сполуки винаходу можна вводити в чистому вигляді, переважно представити їх у вигляді фармацевтичних композицій. Фармацевтичні композиції даного винаходу, як у ветеринарії, так і для застосування людьми, містять щонайменше одну сполуку винаходу, описану вище, разом з одним або декількома прийнятними носіями для нього і, необов'язково, іншими лікувальними інгредієнтами.

У деяких кращих варіантах втілення винаходу активні інгредієнти, необхідні для комбінованого лікування, можна з'єднати в одній фармацевтичній композиції для одночасного введення.

Вибір носія і вмісту активної речовини в носії, як правило, визначається відповідно до розчинності і хімічних властивостей активної сполуки, конкретного способу введення і положень фармацевтичної практики. Наприклад, ексципієнти, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат та засоби, що сприяють розпушенню, такі як крохмаль, альгінові кислоти і деякі складні силікати, у сполученні зі змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк, можна використовувати для одержання таблеток. Для одержання капсули вигідно використовувати лактозу і високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли використовуються водяні суспензії, вони можуть містити емульгатори або засоби, що полегшують суспендування. Також можна використовувати розріджувачі, такі як сахароза, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин і хлороформ, або їхні суміші.

Масляну фазу емульсії даного винаходу можна скласти з відомих інгредієнтів відомим способом. Хоча така фаза може містити лише стабілізатор емульсії (інакше відомий як емульгатор), бажано, щоб вона містила суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або маслом або як із жиром, так і з маслом. Переважно, включають гідрофільний емульгатор разом із ліпофільним емульгатором, що діє як

стабілізатор. Також переважно включати як масло, так і жир. Усі разом - емульгатор (емульгатори) із стабілізатором(ами) (або без нього(них)) - становить емульгуючий пластичний матеріал, а цей пластичний матеріал разом із маслом і жиром становить емульгуючу основу мазей, яка утворює дисперсну фазу композицій-кремів. Емульгатори і стабілізатори емульсій для застосування в композиціях даного винаходу включають твін® 60, спан® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат та лаурилсульфат натрію.

При необхідності водна фаза основи крему може містити, наприклад, щонайменше 30мас.% багатоатомного спирту, тобто, спирту, що містить два або більшу кількість гідроксильних груп, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин та поліетиленгліколь (у тому числі, ПЕГ 400), і суміші таких спиртів. Композиції для місцевого застосування можуть, при необхідності, містити сполуку, яка підсилює поглинання або проникнення активного інгредієнта крізь шкіру або інші ділянки, які піддали дії. Прикладами таких підсилювачів проникнення крізь шкіру є диметилсульфоксид і родинні аналоги.

Вибір відповідних масел та жирів для композиції заснований на добірї бажаних косметичних властивостей. Так, крем, переважно, повинен бути нежирним, таким, що не залишає плям і змиваним продуктом з відповідною консистенцією, щоб уникнути витікання з тюбиків або інших посудин. Можна використовувати лінійні або розгалужені складні моно- або діалкілефіри, такі як діізопропілмірїстат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш розгалужених складних ефірів, відому як Crodamol CAP, причому три останні ефіри є кращими. Їх можна використовувати самі по собі або в поєднанні, в залежності від необхідних властивостей. З іншого боку, можна використовувати високоплавкі ліпіди, такі як білий м'який парафін та/або вазелінове масло або інші мінеральні масла.

Тверді композиції також можна використовувати в якості наповнювачів у м'яких або твердих желатинових капсулах із використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетиленгліколів і подібних речовин.

Фармацевтичні композиції у вигляді відповідного складу можна вводити людям і тваринам за допомогою місцевого або системного введення, у тому числі, пероральним способом, за допомогою інгаляцій, ректальним, назальним, щічним, під'язичним, вагінальним, парентеральним (у тому числі, підшкірним, внутрішньом'язевим, внутрішньовенним, інтрадермальним, підоболонковим та епідуральним) способом, інтрацистернально та інтраперитонеально. Варто мати на увазі, що кращий спосіб введення може змінюватися, наприклад, у зв'язку зі станом реципієнта.

Композиції можна одержати в стандартних лікарських формах будь-якими способами, добре відомими у фармакології. Такі способи включають стадію змішування активного інгредієнта з носієм, що складається з одного або декількох додаткових інгредієнтів. Як правило, композиції одержують за допомогою ретельного перемішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або тими та іншими, до однорідного стану, і наступного, при необхідності, формування отриманого продукту.

Таблетку можна одержати за допомогою пресування або формування, необов'язково, з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можна одержати за допомогою пресування на відповідній машині активного інгредієнта у вільнотекучому (сипкому) стані, такому як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язувальною речовиною, змащувальною речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим засобом. Формовані таблетки можна одержати за допомогою формування за допомогою відповідної машини суміші порошкоподібних компонентів, зволжених інертним рідким розріджувачем. На таблетки, необов'язково, можна нанести покриття або насічки, та їх можна скласти так, щоб забезпечити поступове і регульоване вивільнення з них активного інгредієнта.

Твердими композиціями для ректального введення є супозиторії, складені відомими способами і такі, що містять принаймні одну сполуку винаходу.

При необхідності і для більш ефективного розподілу сполуки можна приєднати до систем для поступового вивільнення або спрямованої доставки або інкапсулювати у такі системи, як біосумісні, і такі, що руйнуються під дією мікроорганізмів полімерні матрикси (наприклад, співполімер d,l-лактиду та гліколіду), ліпосоми та мікросфери, та зробити ін'єкцію підшкірно або внутрішньом'язово методом, який називається підшкірним або внутрішньом'язевим депонуванням, що забезпечує безупинне поступове вивільнення сполуки (сполук) протягом 2 тижнів або більш тривалого періоду. Сполуки можна стерилізувати, наприклад, за допомогою фільтрації крізь фільтр, що затримує бактерії, або за допомогою введення засобів, що стерилізують, у формі стерильних твердих композицій, які можна розчинити в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням.

Фактичне дозування активного інгредієнта в композиціях винаходу може змінюватися з тим, щоб одержати кількість активного інгредієнта, яка ефективна для одержання потрібної лікувальної реакції у випадку конкретної композиції і способу введення. Обране дозування залежить, таким чином, від потрібної терапевтичної дії, способу введення, необхідної тривалості лікування та інших факторів.

Загальна добова доза сполук даного винаходу, які вводять пацієнту у вигляді однократної дози або роздільних доз, може становити кількість у межах, наприклад, від приблизно 0,001 до приблизно 100мг на кг маси тіла на добу, а переважно - 0,01-10мг/кг/доба. Композиції в стандартних одиничних формах можуть містити таку кількість таких їхніх підмножин, які можна використовувати для складання добової дози. Однак, варто мати на увазі, що конкретна доза для конкретного пацієнта буде залежати від великої кількості факторів, у тому числі, від маси тіла, загального стану здоров'я, статі, харчування, часу і способу введення, швидкості поглинання і виведення, сполучення з іншими лікарськими засобами і тяжкості певного захворювання, від якого лікують.

Кількість кожного компонента, що вводиться, визначається лікарями, які лікують, з урахуванням етіології та тяжкості захворювання, стану і віку пацієнта, сили впливу кожного компонента та інших факторів.

Композиції можуть знаходитися в посудинах, що містять одну або багато доз, наприклад, у запаяних ампулах і флаконах із пробками з еластичного матеріалу, і можуть зберігатися замороженими в сухому стані (у ліофілізованому стані), і потрібно тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Приготовлені для негайної ін'єкції розчини і суспензії можна

одержати зі стерильних порошків, гранул і таблеток описаних раніше видів.

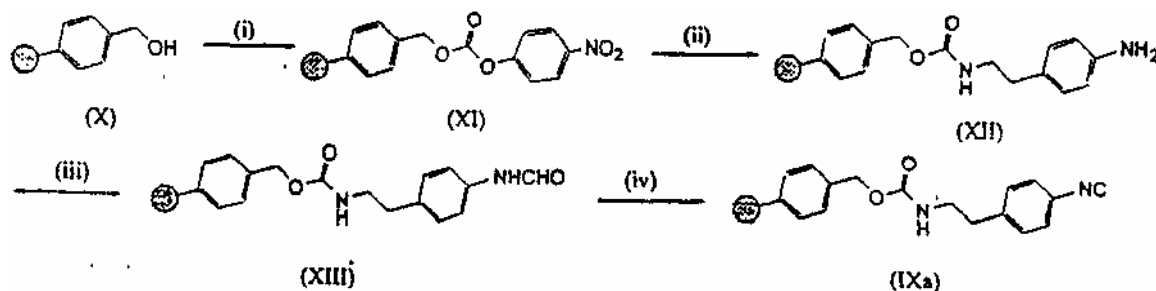
Одержання сполук винаходу

Вихідні речовини і проміжні сполучення сполук винаходу можна одержати, застосовуючи або адаптуючи відомі способи, наприклад, способи, описані в довідкових прикладах, або їхні очевидні хімічні еквіваленти.

Сполуки винаходу можна одержати, застосовуючи або адаптуючи відомі способи, наприклад, способи, використані раніше або описані в літературі, наприклад, у [R.G. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989].

При взаємодіях, описаних далі, може з'явитися необхідність у захисті реакційноздатних функціональних груп, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбоксигруп, коли вони бажані в кінцевому продукті, щоб уникнути їхньої небажаної співучасті в реакціях. Можна використовувати звичайні захисні групи, у відповідності зі стандартною практикою, [див., наприклад, T.W. Green and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973].

Загальна методологія одержання ізонітрильного лінкера на смолі (IXa)



Реагенти і а умови: (i) смола Wang, 4-нітрофенілхлорформіат (5еквів.), н-метилморфолін (10еквів.), ТГФ; (ii) 2-(4-амінофеніл)етиламін (5еквів.), ДМФА; (iii) мурашина кислота (надлишок), оцтовий ангідрид (надлишок), CH_2Cl_2 ; (iv) Ph_3P (5еквів.), CCl_4 (5еквів.), Et_3N (5еквів.), CH_2Cl_2 .

Методика експерименту

Нітрокарбонатна смола (XI)

Смола Wang (X) (100,0г, 109,0ммоль) поміщують для набрякання у безводний ТГФ (1500мл). Добавляють послідовно N-метилморфолін (119,8мл, 1090,0ммоль) та 4-нітрофенілхлорформіат (109,86г, 545ммоль). Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані протягом декількох хвилин, щоб погасити слабкоекзотермічну реакцію. Потім льодяну баню забирають і реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури. Суміш перемішують на круговій качалці при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин зливають і смола промивають ТГФ (5х), 20% H_2O в ДМФА (5х), ДМФА (5х), ТГФ (5х) та Et_2O (5х). Потім отриману смола (XI) поміщують для сушіння при кімнатній температурі у вакуум-сушильну шафу на ніч. ІЧ-Аналіз показує два різких піки при 1520cm^{-1} та 1350cm^{-1} для групи NO_2 .

Анілінова смола (XII)

Нітрокарбонатну смола (XI) (115,0г, 123,35ммоль) поміщують для набрякання в безводний ДМФА (1250мл). До суспензії смоли добавляють 2-(4-амінофеніл)етиламін (82,6мл, 626,75ммоль). Реакційну суміш перемішують на круговій качалці при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин зливають і смола промивають ДМФА (8х). Ще набряклу смола суспендують у безводному ДМФА (1000мл) і протягом ночі здійснюють другу реакцію сполучень з аміном (82,6мл). Після зливання розчину і промивання ДМФА (8х) здійснюють протягом ночі третю реакцію сполучення з аміном. Кінцевий реакційний розчин зливають і отриману смола (XII) промивають ДМФА (10х), ТГФ (10х) та Et_2O (10х). Потім смола сушать у вакуум-сушильній шафі при кімнатній температурі протягом ночі. ІЧ-Аналіз показує зникнення піків NO_2 .

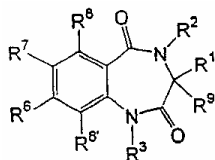
Формамідна смола (XIII)

Анілінову смола (XII) (109,0г, 86,1ммоль) поміщують для набрякання в безводний CH_2Cl_2 (1000мл). З'єднують мурашину кислоту (500мл) і оцтовий ангідрид (500мл) та отриману реакційну суміш, яка виділяє тепло, охолоджують на льодяній бані. Після досягнення кімнатної температури (КТ) отриманий розчин залишають при КТ на 40 хвилин. Потім цей розчин змішаного ангідриду добавляють до суспензії смоли. Реакційну суміш перемішують на круговій качалці при КТ протягом ночі. Реакційний розчин зливають і смола промивають CH_2Cl_2 (0х). Для видалення оцтової кислоти, що залишилася, смола промивають 20% H_2O в ТГФ (6х) доти, поки промивний розчин не стане нейтральним по лакмусовому паперу. Отриману смола (XIII) остаточно промивають ТГФ (10х) і Et_2O (8х) і потім сушать при КТ у вакуум-сушильній шафі протягом ночі. ІЧ-Аналіз показує сильну карбонільну смугу для формаміду при 1698cm^{-1} .

Ізонітрильна смола (IXa)

Формамідну смола (XIII) (50,0г, 44,5ммоль) поміщують для набрякання в безводний CH_2Cl_2 (500мл). При КТ добавляють послідовно трифенілфосфін (58,4г, 222,5ммоль), тетрафторид вуглецю (21,5мл, 222,5ммоль) і триетиламін (31,0мл, 222,5ммоль). Реакційну суміш перемішують на круговій качалці при КТ протягом 4,5 годин. Реакційний розчин зливають, і отриману смола (IXa) промивають CH_2Cl_2 (20х), ТГФ (10х) і Et_2O (10х). Потім смола для сушіння поміщують при КТ у вакуум-сушильну шафу на ніч. ІЧ-Аналіз показує різкий пік для ізонітрилу при 2121cm^{-1} .

Загальна методологія одержання 1,4-бенеодіазепін-2,5-діонів(I)



(I)

Загалом, сполуки формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^6 , R^7 , R^8 і R^9 мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою взаємодії сполуки формули (XIV), де R^3 , R^8 , R^6 , R^7 і R^8 мають значення, вказані тут раніше, і R^8 являє собою відповідну захисну групу для аміногрупи, із сполукою формули (XV), де R^1 і R^9 мають значення, вказані тут раніше, сполукою формули (XVI), де R^2 має значення, вказані тут раніше, і сполукою формули (IX), де R^{12} являє собою алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикліл; у відповідному розчиннику при кімнатній температурі з утворенням проміжної сполуки (XVII), де R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} і Z^1 мають значення, вказані тут раніше. Загальна реакція ілюструється приведеною нижче схемою 1.

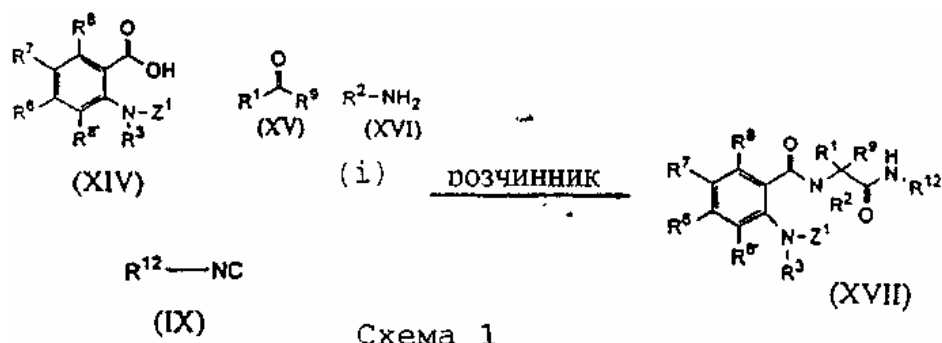
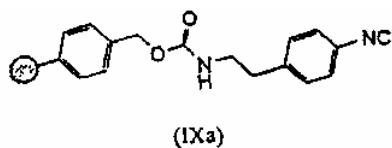


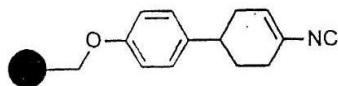
Схема 1

Не існує особливого обмеження у відношенні природи використовуваного розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції [див. Waki et al., J. Am. Chem. Soc., 1977, 6075-6077]. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; амід, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеномісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфіт, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил та піридин. З таких розчинників кращі спирти.

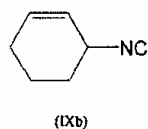
Не існує обмежень у відношенні ізонітрилу (IX), використовуваного у вказаній вище реакції за схемою 1, за умови, що ізонітрил не робить шкідливого впливу на реагенти, які беруть участь у реакції. Прикладами відповідних ізонітрилів є 1-ізоціаногексен, бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат, циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, метилізоціаноацетат, ізопропілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід. Кращими нітрилами є полімерна смола з функціональними ізонітрильними групами (IXa) або (XVIII), 1-ізоціаногексен (IXb), бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат. Переважно, ізонітрили, використовувані в реакції, являють собою полімерну смолу з функціональними ізонітрильними групами (IXa):



або полімерну смолу з функціональними ізонітрильними групами (XVIII) [A. Piscopio, ORG Poster 232, American Chemical Society Meeting, Las Vegas, NV, 7-10 Sept., (1997)]:



або 1-ізоціаногексен (IX b);



Використання ізонітрилів (IXa) та (XVIII), зв'язаних на смолі в синтезі сполук формул (I), (II), (III) або (V) має перевагу перед застосуванням інших ізонітрилів, незв'язаних на смолі. Застосування зв'язаних на смолі ізонітрилів допускає використання надлишкової кількості реагентів у реакції, що сприяє розвитку реакції Угі.

Також, на відміну від проведення реакції у розчині, такі реагенти можна легко видалити за допомогою послідовного промивання смоли, причому продукт реакції Угі залишається чистим і зв'язаним на смолі.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Отриману в такий спосіб проміжну сполуку формули (XVII) можна видалити з реакційної суміші звичайними способами. Наприклад, сполуки можна видаляти за допомогою відгону у вакуумі розчинника з реакційної суміші або, при необхідності, після відгону розчинника з реакційної суміші, виливанням залишку у воду з наступною екстракцією органічним розчинником, що не змішується з водою, і відгоном розчинника з екстракту. Крім того, продукт реакції можна, при необхідності, очистити додатково за допомогою відомих методів, таких як перекристалізація, переосадження або різні хроматографічні методи, особливо, колоночна хроматографія або препаративна тонкошарова хроматографія. Проміжна сполука краще видаляти з реакційної суміші за допомогою відгону розчинника у вакуумі.

Проміжну сполуку (XVII) можна перетворити на сполуку формули (I) за допомогою взаємодії з кислотою і, необов'язково, основою, у відповідному розчиннику і при відповідній температурі, для здійснення видалення захисної для аміногрупи групи (Z^1) із наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на схемі 2.

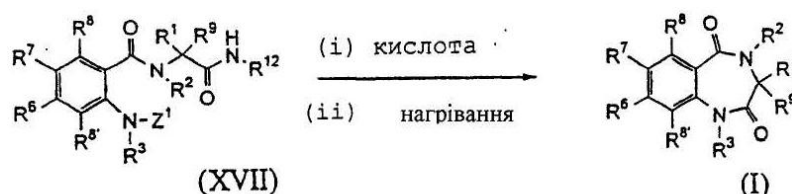


Схема 2

Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження у відношенні природи кислоти, яка використовується при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення відщеплення лабільної у відношенні кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводнової кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 2 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах з тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження у відношенні природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яка основа, звичайно використовувана для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , можна так само використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін та діетиламін.

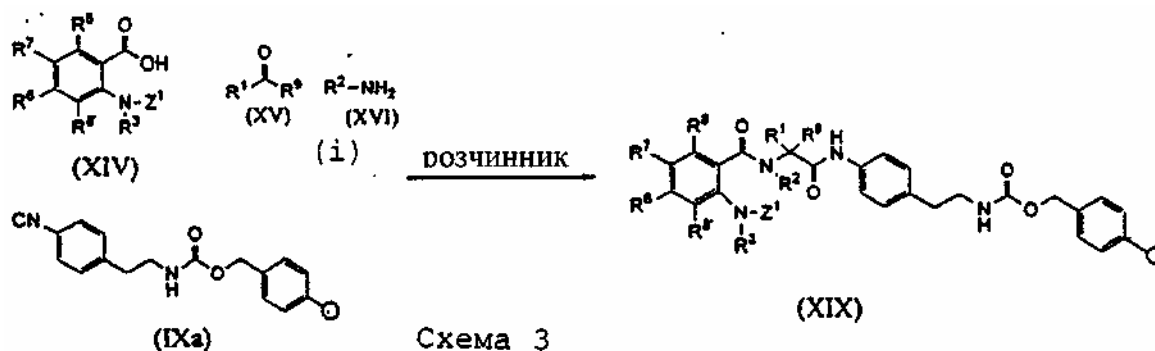
У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XVII) використовують кисле середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі кислоти, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на відповідну вільну основу. Не існує, певного обмеження у відношенні природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DOWEX. Кращими є діетиламін, лужний DCWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

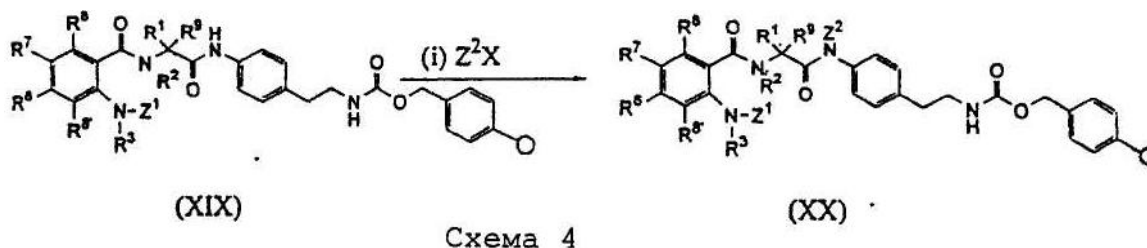
Не існує особливого обмеження у відношенні використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращі захисні групи, що допускають своє видалення, і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Прикладами захисних груп для аміногрупи є як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є третбуксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращими лабільними відносно основи захисними групами для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc).

Використання нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (IXa) при синтезі сполук формули (I), де R^{12} являє собою нове зв'язане на смолі ізонітрильне похідне (IXa), вигідно в порівнянні з іншими не зв'язаними зі смолою ізонітрилами. Однак, застосування (IXa) при синтезі (I) включає активацію лінкера для смоли для

полегшення розчеплення зв'язку зі смолою і циклізації з одержанням (I). Ілюстрація використання нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (IXa) при синтезі проміжної сполуки формули (XIX) дається на схемі 3.

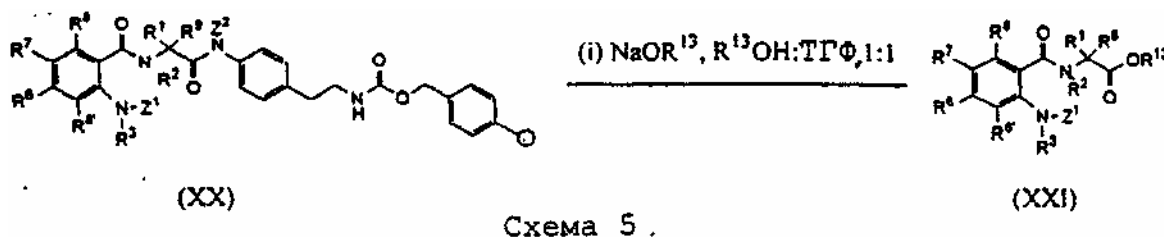


Активация бензамідкарбонілу (XIX), що дає проміжну сполуку (XX), де Z^2 являє собою карбаматну захисну групу, полегшує відщеплення від смоли. Прикладами карбаматних захисних груп, які можуть активувати бензамідну групу, за умови, що вони не роблять шкідливої дії на групи, які беруть участь у реакції, є, наприклад, трет-бутил-О-СО- (BOC), бензил-О-СО- (CBZ), $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{-O-CO-}$ (Troc), $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ (TEOC), 1-метил-1-(4-біфеніліл)етил-О-СО- (BPOC) та циклоалкіл-О-СО-. До інших карбаматних захисних груп відносяться групи, описані в ["Protective groups in Organic Synthesis", Greene, 1981, p.223-49]. Приклад активації бензамідної групи показаний на схемі 4, де $Z^2\text{X}$ являє собою відповідний реагент, що містить карбаматну захисну групу, наприклад, $(\text{BOC})_2\text{O}$.

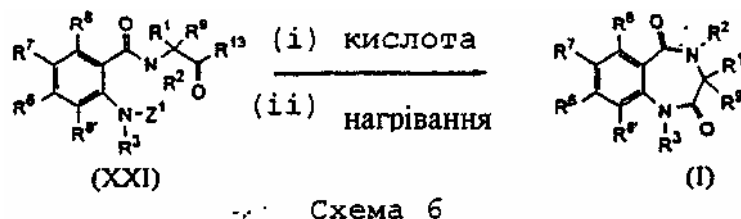


Умови реакції і реагенти, використовувані при активації бензаміду, є такими, які відомі в техніці для конверсії аміну в карбаматну групу. Реакцію такого типу звичайно здійснюють у дихлорметані в присутності основи, наприклад, Et_3N , та каталітичної кількості DMAP [у випадку інших умов реакції див. "Protective groups in Organic Synthesis", Greene, 1981, p.223-49].

Потім, щоб полегшити видалення смоли, відщеплюють лінкер безпечного захоплення смоли за допомогою взаємодії активованого бензаміду (XX) із відповідним алкоксидом або гідроксидом, і одержують відповідний складний алкілефір або похідне карбонової кислоти (XXI) відповідно, де R^{13} являє собою, наприклад, H, алкіл, феніл або циклоалкіл [Mjalli, A.M.M., Sarshar, S., Baiga, T.J., Tetrahedron Lett., 1996, 37, 2943; Flynn, D.L., Zeile, R.E., Grieco, P.A., J. Org. Chem., 1983, 48, 2424]. Приклад відщеплення від смоли показаний на реакційній схемі 5.



Проміжну сполуку (XXI) можна перетворити на сполуку формули (I) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику при відповідній температурі для здійснення видалення захисної для аміногрупи групи (Z^1) із наступною циклізацією. Ця взаємодія пояснюється на схемі 6.



Взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної в цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини

молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводнової кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 6 в присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , можна так само використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін і діетиламін.

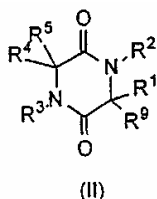
Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C , краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливого обмеження відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Прикладами захисних груп для аміногрупи є як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращими лабільними відносно основи захисними групами для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc).

У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XXI) використовують кисле середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі кислоти, із тим, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на відповідну вільну основу. Не існує певного обмеження відносно природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DCWEX. Кращими є діетиламін, лужний DOWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

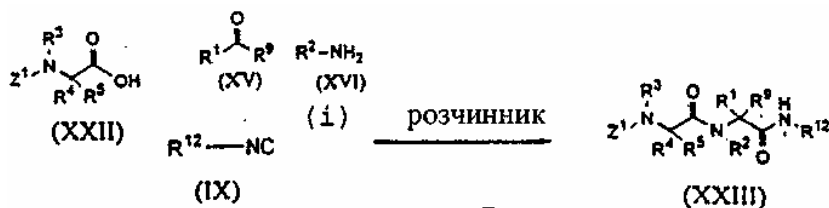
Аналогічно, твердофазний синтез сполуки формули (I) можна здійснити з використанням зв'язаного на смолі ізонітрилу формули (XVIII) із використанням умов реакцій, подібних описаним у випадку схеми 1 та схеми 2.

Загальна методологія одержання дикетопіперазинів(II)



Сполуки формули (II) можна одержати, застосовуючи або адаптуючи відомі способи, використані раніше або описані в літературі, або способи згідно з даним винаходом.

Узагалі, сполуки формули (II), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^9 мають значення, вказані тут раніше, і Z^1 являє собою відповідну захисну групу для аміногрупи, можна синтезувати за допомогою взаємодії амінокислоти формули (XXII), де R^3 , R^4 , R^5 та Z^1 мають значення, вказані тут раніше, із сполукою формули (XV), де R^1 і R^9 мають значення, вказані тут раніше, (XVI), де R^2 має значення, вказані тут раніше, та (IX), де R^{12} має значення, вказані тут раніше, у відповідному розчиннику при кімнатній температурі з утворенням проміжної сполуки (XXIII). Ця реакція ілюструється приведеною нижче схемою 7.



Умови реакції, використовувані при синтезі (XXIII), показаному на схемі 7, подібні до умов, описаних у випадку синтезу (XVII), показаного на схемі 1.

Проміжну сполуку (XXIII) можна перетворити на сполуку формули (II) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику при відповідній температурі для здійснення видалення захисної групи (Z^1) для аміногрупи з наступною циклізацією. Ця взаємодія показана нижче на схемі 8.

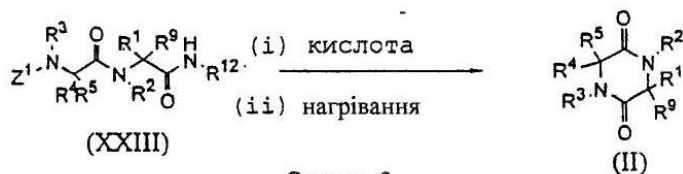


Схема 8

Взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної в цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 8 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , можна так само використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін та діетиламін.

Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C , краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи, які допускають своє видалення або циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення і виділення проміжних сполук. Прикладами захисних груп для аміногрупи є як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращими лабільними відносно основи захисними групами для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (FMOC).

У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XXII) використовують кисле середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі приєднання кислоти, із тим, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на відповідну вільну основу. Не існує певного обмеження відносно природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DOWEX. Кращими є діетиламін, лужний DOWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

Використання при синтезі сполук формули (XXII) нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (IXa), де R^{12} являє собою нове зв'язане на смолі ізонітрильне похідне, вигідно в порівнянні з іншими не зв'язаними на смолі ізонітрилами. Однак, застосування (IXa) при синтезі (II) включає активацію лінкера на смолі для полегшення розщеплення зв'язку зі смолою і циклізації з одержанням (II). Ілюстрацію використання нового зв'язаного зі смолою ізонітрилу (IXa) при синтезі проміжної сполуки формули (XXIII) подано на схемі 9.

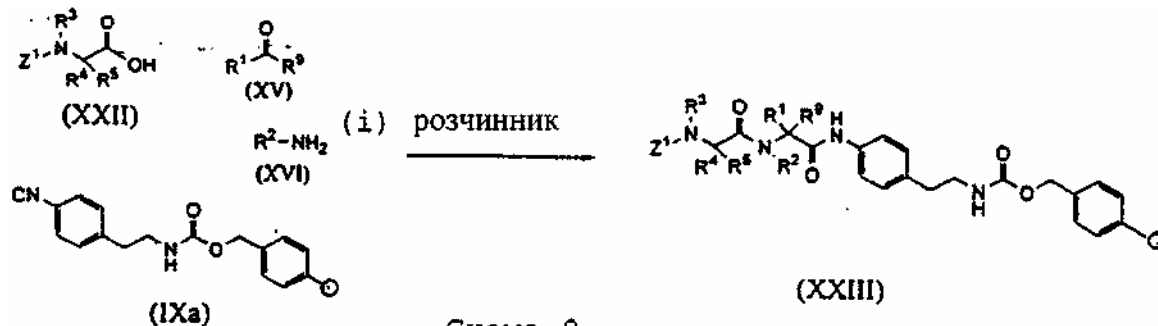
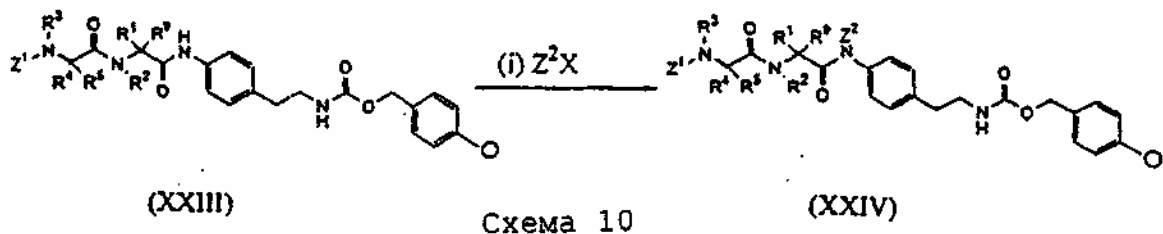


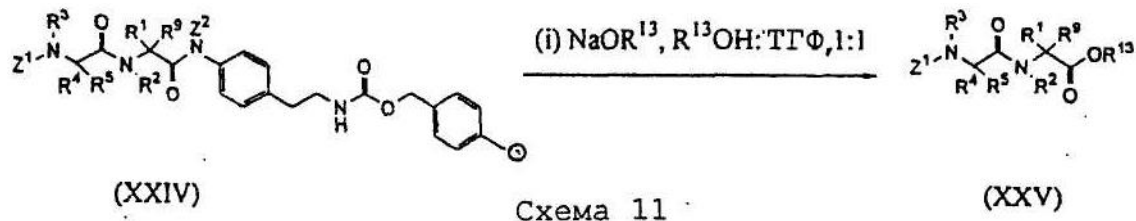
Схема 9

Умови реакції і виділення продукту реакції, показані на схемі 9, подібні до умов, описаних вище у випадку синтезу сполуки (XIX) на схемі 3.

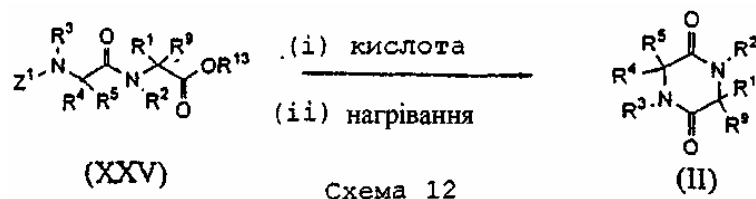
Потім активують бензамід (XXIII) для нуклеофільного відщеплення за допомогою конверсії у проміжну сполуку (XXIV) в умовах, подібних до умов, описаних у випадку синтезу проміжної сполуки (XX). Конверсія (XXIII) у (XXIV) показана на схемі 10.



Потім, щоб полегшити видалення смоли, відщеплюють лінкер із захисним фіксатором на смолі за допомогою взаємодії активованого бензаміду (XXIV) із відповідним алкоксидом або гідроксидом і одержують відповідні складні алкілефіри або похідне карбонової кислоти (XXV), відповідно, де R¹³ являє собою, наприклад, H, алкіл, фенол або циклоалкіл [Mjalli, A.M.M., Sarshar, S., Baiga, T.J., Tetrahedron Lett., 1996, 37, 2943; Flynn, D.L., Zeile, R.E., Grieco, P.A., J. Org. Chem., 1983, 48, 2424]. Приклад відщеплення від смоли показаний на реакційній схемі 11.



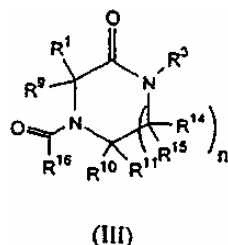
Проміжну сполуку (XXV) можна перетворити на сполуку формули (II) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику при відповідній температурі для здійснення видалення захисної групи (Z¹) для аміногрупи і, коли R³ представляє захисну групу для аміногрупи, видалення також цієї захисної групи. Потім здійснюють циклізацію проміжної сполуки, яка не містить захисної групи. Ця взаємодія пояснюється на схемі 12.



Умови реакції і реагенти, використовувані при синтезі (II), показаному на схемі 12, подібні до описаних у випадку синтезу (I), показаного на схемі 6.

У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XXV) використовують кисле середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі приєднання кислоти, із тим, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на відповідну вільну основу. Не існує певного обмеження відносно природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DCWEX. Кращими є діетиламін, лужний DOWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

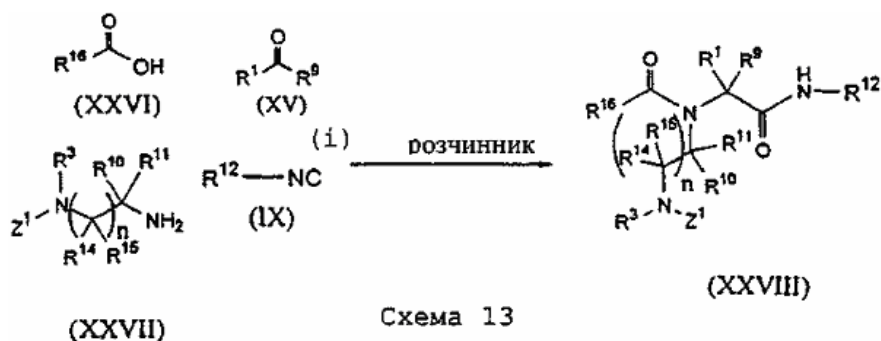
Загальна методологія одержання похідних кетопіперазинів і дигідрохіноксалінонів загальної формули (III)



Сполуки формули (III) можна одержати, застосовуючи або адаптуючи відомі способи, використані раніше або описані в літературі, або способи згідно з даним винаходом.

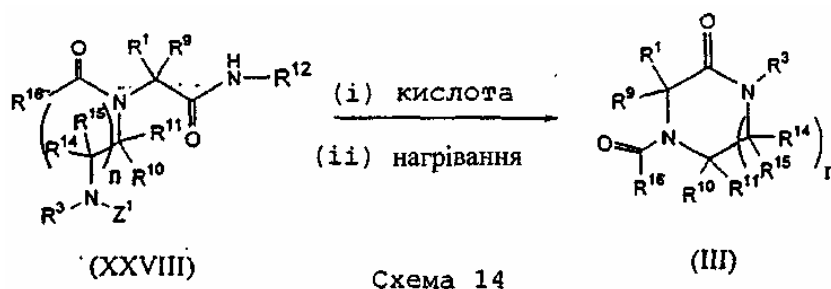
Узагалі, сполуки формули (III), де R¹, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" за допомогою взаємодії сполуки формули (XXVI), де R¹⁶ має значення, вказані тут раніше, із сполукою формули (XXVII), де n, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ та R¹⁵ мають значення, вказані тут раніше, і Z¹ являє собою відповідну для аміногрупи захисну групу, (XV), де R¹ та R⁹ мають значення, вказані тут раніше, і (IX), де R¹² має значення, вказані тут раніше, у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі з утворенням проміжної сполуки (XXVIII), де n, R¹, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ та Z¹ мають значення, вказані тут раніше. Загальна реакція

ілюструється приведеною нижче схемою 13.



Умови реакції, використовувані у випадку синтезу (XXVIII), показаного на схемі 13, подібні до умов, описаних у випадку синтезу (XVII), показаного на схемі 1.

Проміжну сполуку (XXVIII) можна перетворити на сполуку формули (III) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику при відповідній температурі для здійснення видалення захисної групи (Z^1) для аміногрупи з наступною циклізацією. Ця взаємодія пояснюється нижче на схемі 14.



Взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної в цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення відщеплення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 14 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи, Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною групою для аміногрупи. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , так само можна використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін та діетиламін.

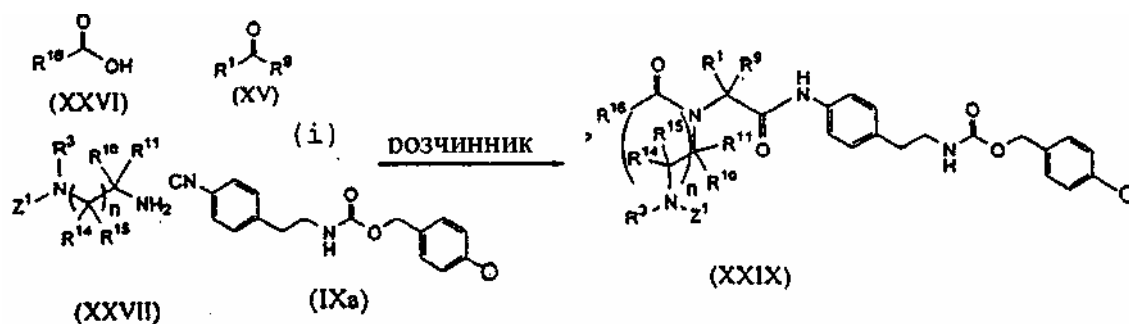
Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $150^\circ C$, переважно - від кімнатної температури до приблизно $100^\circ C$, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Прикладами захисних груп для аміногрупи є як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращими лабільними відносно основи захисними групами для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc).

У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XXVIII) використовують кисле середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі приєднання кислоти, із тим, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на відповідну вільну основу. Не існує певного обмеження відносно природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DOWEX. Кращими є діетиламін, лужний DOWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

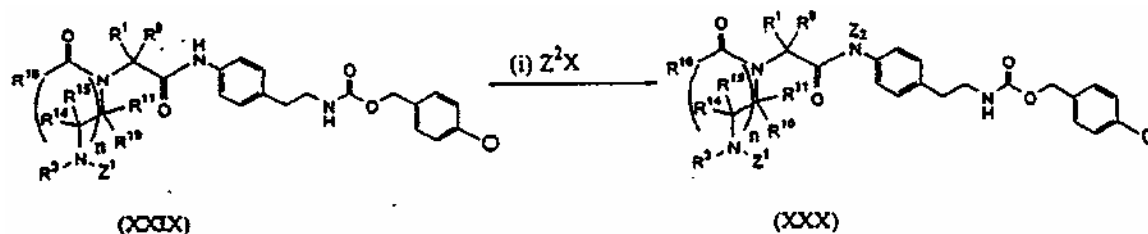
Використання при синтезі сполук формули (XXVIII) нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (IXa), де R^{12} являє собою нове зв'язане на смолі ізонітрильне похідне, вигідно в порівнянні з іншими не зв'язаними на

смолі ізонітрилами. Однак, застосування (IXa) при синтезі (III) включає активацію лінкера на смолі для полегшення розщеплення зв'язку зі смолою і циклізації з одержанням (III). Ілюстрацію використання нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (IXa) при синтезі проміжної сполуки формули (XXIX) подано нижче на схемі 15.

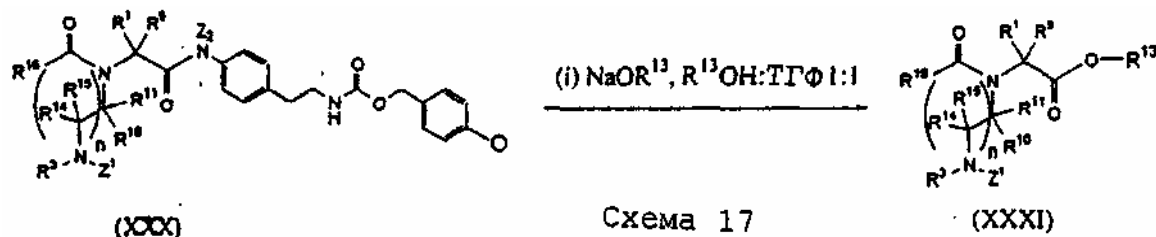


Умови реакції і виділення продукту реакції, показані на схемі 15, подібні до умов, описаних для синтезу сполуки (XIX), показаного вище на схемі 3.

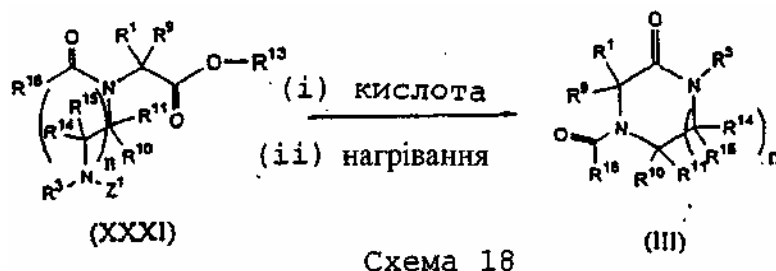
Потім активують бензамід (XXIX) для нуклеофільного відщеплення за допомогою конверсії у проміжну сполуку (XXX) в умовах, подібних до умов, описаних у випадку синтезу проміжної сполуки (XX). Конверсія (XXIX) у (XXX) показана на схемі 16.



Потім, щоб полегшити видалення смоли, відщеплюють лінкер безпечного захоплення смоли за допомогою взаємодії активованого бензаміду (XXX) із відповідним алкоксидом або гідроксидом і одержують відповідні складні алкілефіри або похідне карбонової кислоти (XXXI), відповідно, за допомогою таких же методик, які описані вище для синтезу (XXV). Пояснення відщеплення від смоли показано на реакційній схемі 17.



Проміжну сполуку (XXXI) можна перетворити на сполуку формули (III) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику при відповідній температурі для здійснення видалення захисної групи (Z1) для аміногрупи і, коли R3 представляє захисну групу для аміногрупи, видалення також цієї захисної групи. Потім здійснюють циклізацію проміжної сполуки, яка не містить захисної групи, і одержують продукт (III). Ця взаємодія пояснюється на схемі 18.

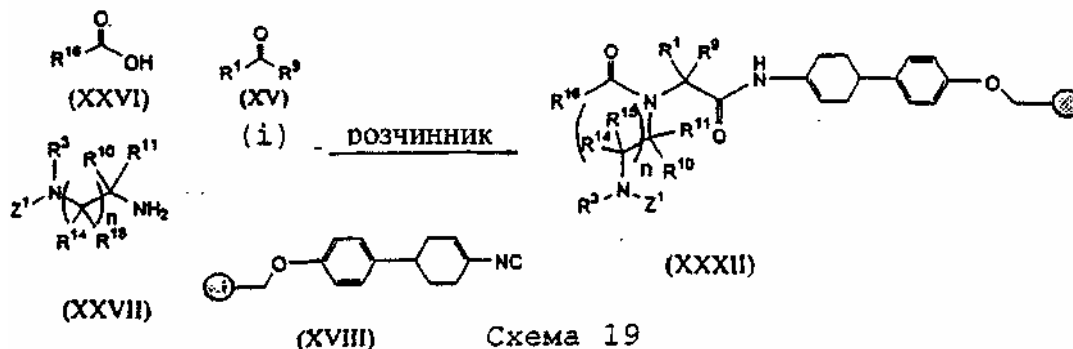


Умови реакції і реагенти, використовувані при синтезі (III), показаному на схемі 18, подібні до описаних у випадку синтезу (I), показаного на схемі 6.

У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XXXI) використовують кисле середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі приєднання кислоти, із тим, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на

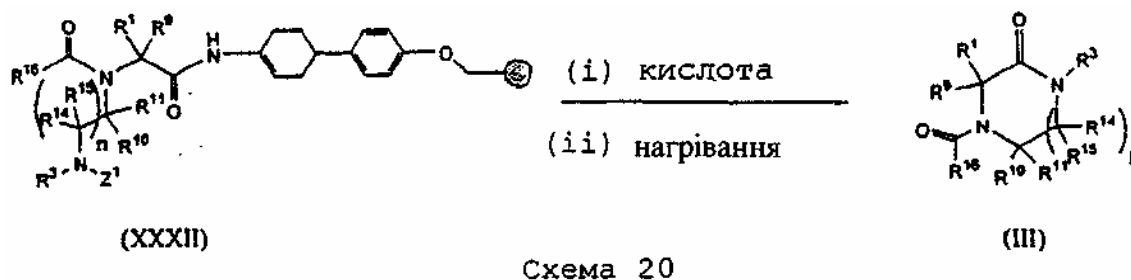
відповідну вільну основу. Не існує певного обмеження відносно природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DCWEX. Кращими є діетиламін, лужний DOWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

Використання при синтезі сполук формули (XXVIII) нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (XVIII), де R^{12} являє собою нове зв'язане на смолі ізонітрильне похідне (XVIII), вигідно в порівнянні з іншими не зв'язаними на смолі ізонітрилами. Однак, застосування (XVIII) при синтезі (III) включає активацію лінкера на смолі для полегшення розчеплення зв'язку зі смолою і циклізації з одержанням (III). Використання нового зв'язаного на смолі ізонітрилу (XVIII) при синтезі проміжної сполуки формули (XXXII) показано на схемі 19.



Умови реакції, використовуваної для синтезу (XXXII), показаного на схемі 19, подібні до умов, описаних для синтезу сполуки (XVII), показаного на схемі 1.

Проміжну сполуку (XXXII) можна перетворити на сполуку формули (III) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику при відповідній температурі зі здійсненням видалення захисної групи (Z^1) для аміногрупи з наступною циклізацією. Ця взаємодія пояснюється на схемі 20.



Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної в цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 20 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використововану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , так само можна використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін та діетиламін.

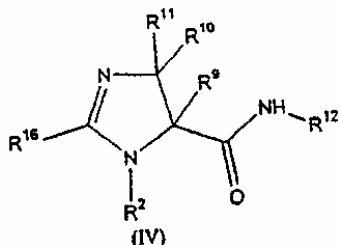
Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C , краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращі захисні групи, що допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Прикладами захисних груп для аміногрупи є як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращими лабільними відносно основи захисними групами для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (FMOC).

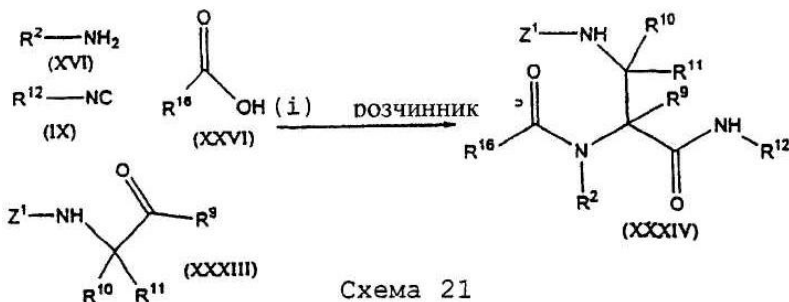
У випадках, коли для видалення захисної для аміногрупи групи в (XXXII) використовують кисле

середовище, також може знадобитися обробка основою проміжної сполуки без захисної групи, що знаходиться у формі солі приєднання кислоти, із тим, щоб перетворити сіль приєднання кислоти на відповідну вільну основу. Не існує певного обмеження відносно природи використовуваної основи. У даному випадку можна використовувати основу, звичайно застосовувану для перетворення солі приєднання кислоти у форму відповідної вільної основи, за умови, що основа не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є аміак, піперидин, морфолін, етаноламін, діетиламін, зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін або лужний DOWEX. Кращими є діетиламін, лужний DOWEX або зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін.

Загальна методологія одержання похідних дигідроімідазолу загальної формули (IV)



В загальному випадку, сполуки формули (IV), де R^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} та R^{16} мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" за допомогою взаємодії сполуки формули (XXVI), де R^{16} має значення, вказані тут раніше, із сполукою формули (XXXIII), де R^9 , R^{10} і R^{11} мають значення, вказані тут раніше, і Z^1 являє собою захисну групу для аміногрупи, (IX), де R^{12} має значення, вказані тут раніше, і (XVI), де R^2 має значення, вказані тут раніше, у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, з утворенням проміжної сполуки (XXXIV), де R^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Z^1 та R^{16} мають значення, вказані тут раніше. Загальна реакція ілюструється приведеною нижче схемою 21.



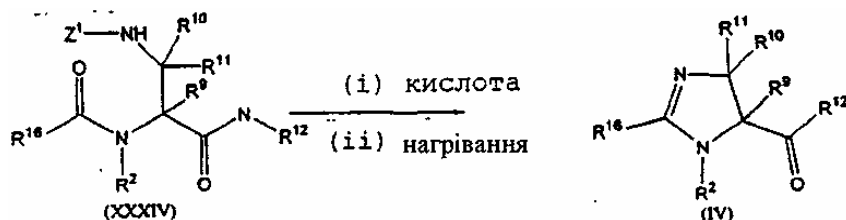
Не існує особливого обмеження відносно природи використовуваного розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції [див. Waki et al., J. Am. Chem. Soc., 1977, 6075-6077]. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; амід, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеновмісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфіт, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил та піридин. З таких розчинників кращими є спирти.

Не існує обмежень відносно ізонітрилу, використовуваного у вказаній вище реакції за схемою 21. Прикладами відповідних ізонітрилів є бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат, циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, метилізоціаноацетат, ізопропілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід. Кращими ізоціанідами є бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Отриману в такий спосіб проміжну сполуку формули (XXXIV) можна витягти з реакційної суміші звичайними способами. Наприклад, сполуку можна витягати за допомогою відгону у вакуумі розчинника з реакційної суміші або, при необхідності, після відгону розчинника з реакційної суміші, виливанням залишку у воду з наступною екстракцією органічним розчинником, що не змішується з водою, і відгоном розчинника з екстракту. Крім того, продукт реакції можна, при необхідності, очистити додатково за допомогою відомих методів, таких як перекристалізація, переосадження або різні хроматографічні методи, особливо, колоночна хроматографія або препаративна тонкошарова хроматографія. Проміжну сполуку краще витягати з реакційної суміші за допомогою відгону розчинника у вакуумі.

Проміжну сполуку (XXXIV) можна перетворити на сполуку формули (IV) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику і при відповідній температурі, для здійснення видалення захисної для аміногрупи групи з наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на схемі 22.



Циклізація незахищеного аміну у дигідроімідазол протікає з утворенням у середньому 66% від можливої кількості дигідроімідазолу як продукту реакції. Аміни, що залишилися нециклізованими, видаляють на стадії видалення з розчину за допомогою одночасного додавання PS-DIEA або PS-трис(2-аміноетил)аміну (6еквів.) та PS-NCO (3еквів.) у дихлоретані [Booth, R.J.; Hodges, 1C, J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4882; Flynn, D.L.; Crich, J.Z.; Devraj, R.V.; Hockerman, S.L.; Parlow, J.J.; South, M.S.; Woodward, S., J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4874]. Закуплені у Argonaut® technologies (PS-DIEA - зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін).

Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z¹ і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати in situ, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

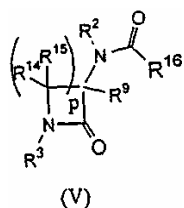
Крім здійснення реакції за схемою 22 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z¹, коли Z¹ є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z¹, можна так само використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін і діетиламін.

Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

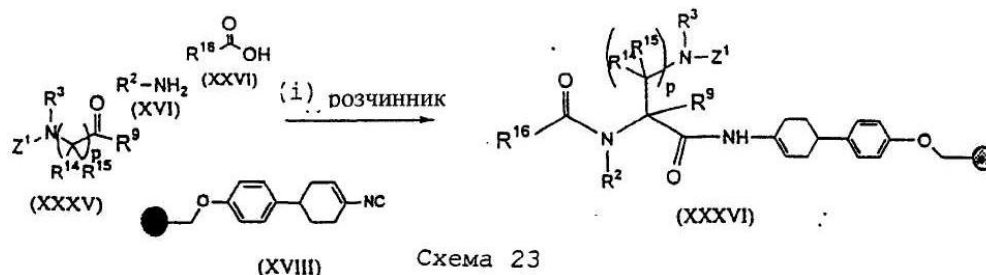
Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z¹) для аміногрупи. Однак, кращими є лабільні захисні групи для аміногрупи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніл)ізопропоксикарбоніл (BPOC).

Також представляється, що твердофазний синтез (IV) можна здійснити з використанням зв'язаного на смолі компонента Угі (XII), (IXa), (XV) або (XXXIII), із використанням умов взаємодії, подібних до описаних тут.

Загальна методологія одержання похідних лактамів загальної формули (V)



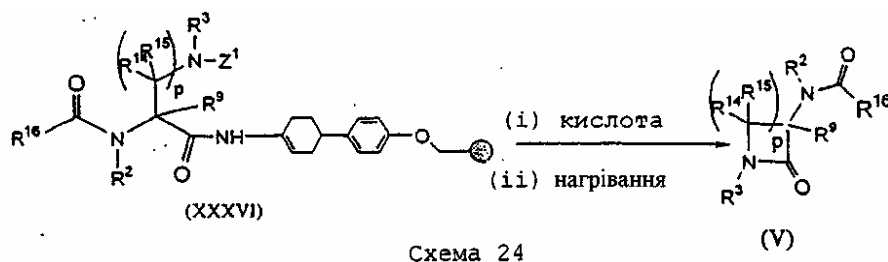
Узагалі, сполуки формули (V), де p, R¹, R², R³, R⁹, R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" за допомогою взаємодії сполуки формули (XXVI), де R¹⁶ має значення, вказані тут раніше, із сполукою формули (XXXV), де p, R³, R⁹, R¹⁴, R¹⁵ та Z¹ мають значення, вказані тут раніше, (XVI), де R² має значення, вказані тут раніше, і (XVIII), у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, з утворенням проміжної сполуки (XXXVI), де p, R³, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ та Z¹ мають значення, вказані тут раніше. Загальна реакція ілюструється приведеною нижче схемою 23.



Не існує особливого обмеження відносно природи використовуваного розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції [див. Waki et al., J. Am. Chem. Soc, 1977, 6075-6077]. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; амід, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеновмісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфіт, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил та піридин. З таких розчинників кращими є спирти.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Проміжну сполуку (XXXVI) можна перетворити на сполуку формули (V) за допомогою взаємодії з кислотою або основою у відповідному розчиннику і при відповідній температурі для здійснення видалення захисної для аміногрупи групи з наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на приведеній нижче схемі 24.



Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

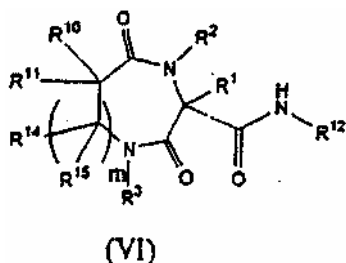
Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є лабільні захисні групи для аміногрупи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Приклади захисних груп для аміногрупи включають як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (БОО) і 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (ВООС). Кращою лабільною відносно основи захисною групою для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (ФООС).

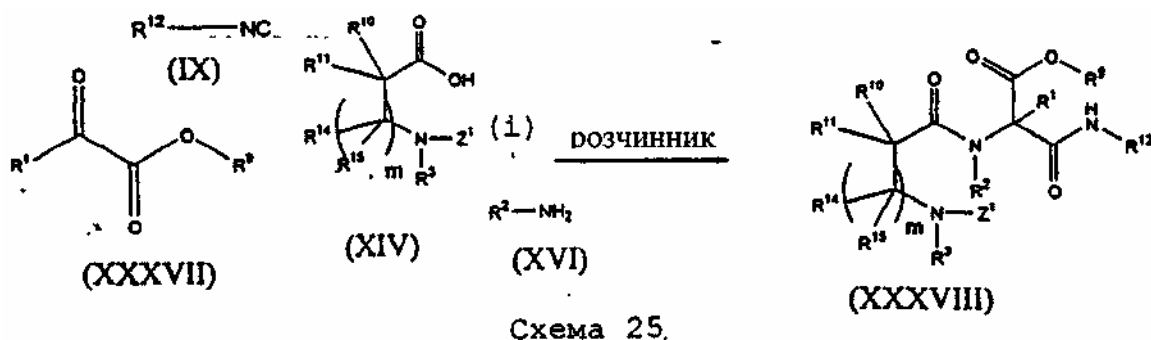
Аналогічно, синтез (V) можна здійснити на твердій фазі з використанням зв'язаної з ізонітрилом смоли формули (IXa) і з використанням умов взаємодії, подібних до умов, описаних у випадку схем 15-18.

Аналогічно, синтез (V) можна здійснити на твердій фазі з використанням ізонітрилу, не зв'язаного на смоли.

Загальна методологія одержання похідних 1,4-бензодіазепін-2,5-діону та дикетопіперазину загальної формули (VI)



Узагалі, сполуки формули (VI), де $R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14}$ та R^{15} мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою взаємодії сполуки формули (XIV), де $R^3, R^{10}, R^{11}, R^{14}$ і R^{15} мають значення, вказані тут раніше, і Z^1 являє собою відповідну захисну групу для аміногрупи, із сполукою формули (XXXVII), де R^1 і R^9 мають значення, вказані тут раніше, (XVI), де R^2 має значення, вказані тут раніше, і (IX), де R^{12} представляє водень, алкіл, ароїл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикліл, гетероцикліл; у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, з утворенням проміжної сполуки (XXXVIII), де $R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14}, R^{15}$ і Z^1 мають значення, вказані тут раніше. Загальна реакція ілюструється приведеною нижче схемою 25.



Не існує особливого обмеження відносно природи використовованого розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції [див. Waki et al, J. Am. Chem. Soc, 1977, 6075-6077]. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; амід, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеновмісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфит, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил та піридин. З таких розчинників кращими є спирти.

Не існує обмежень відносно ізонітрилу ($R^{12}-NC$), використовованого в реакції по зазначеній вище схемі, за умови, що він не робить шкідливої дії на що беруть участь у реакції реагенти. Прикладами відповідних ізонітрилів є бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат, циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, метилізоціаноацетат, ізопропілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід. Переважними ізоціанідами є циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C , краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Отриману в такий спосіб проміжну сполуку формули (XXXVIII) можна витягти з реакційної суміші звичайними способами. Наприклад, сполуку можна витягати за допомогою відгону у вакуумі розчинника з реакційної суміші або, при необхідності, після відгону розчинника з реакційної суміші, виливанням залишку у воду з наступною екстракцією органічним розчинником, що не змішується з водою, та відгоном розчинника з екстракту. Крім того, продукт реакції можна, при необхідності, очистити додатково за допомогою відомих методів, таких як перекристалізація, переосадження або різні хроматографічні методи, особливо, колоночна хроматографія або препаративна тонкошарова хроматографія. Проміжну сполуку краще витягати з реакційної суміші за допомогою відгону розчинника у вакуумі.

Проміжну сполуку (XXXVIII) можна перетворити на сполуку формули (VI) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику і при відповідній температурі, для здійснення видалення захисної для аміногрупи групи з наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на схемі 26.

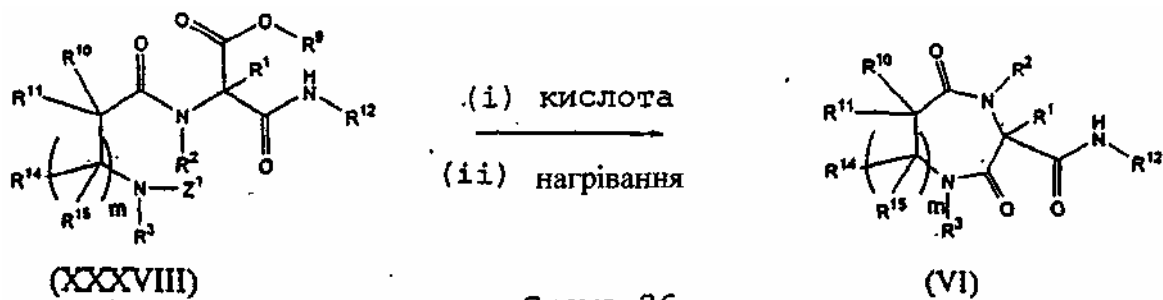


Схема 26

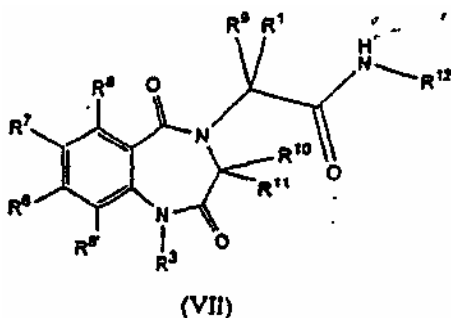
Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 26 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , так само можна використовувати тут, при умові, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін та діетиламін.

Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C , краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

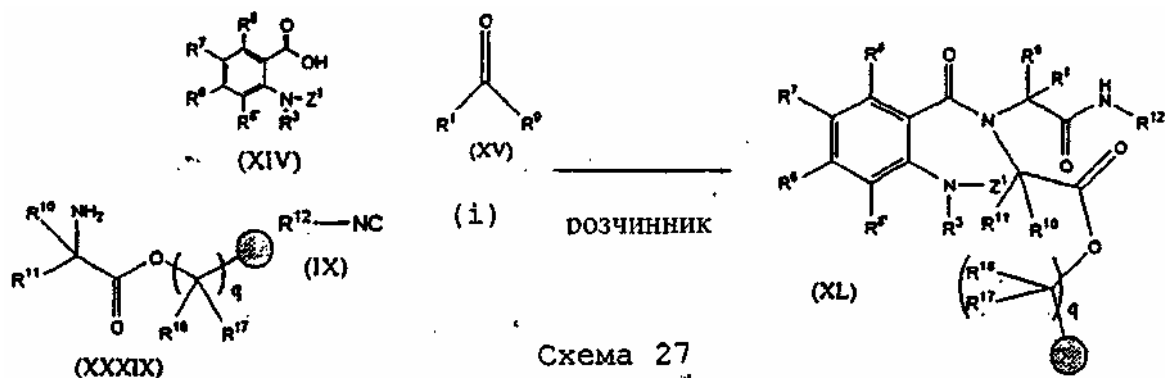
Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи для аміногрупи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Приклади захисних груп для аміногрупи включають як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) та 2-(4-біфеніл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращою лабільною відносно основи захисною групою для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc).

Загальна методологія одержання похідних 1.4-бензодіазепін-2.5-діону загальної формули (VII)



Сполуки формули (VII) можна одержати за допомогою синтезу "3-стадійної методики в 1 реакторі", застосовуючи або адаптуючи відомі способи, що застосовувалися раніше або описані в літературі, або способами відповідно до даного винаходу.

Узагалі, сполуки формули (VII), де R^1 , R^3 , R^8 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} мають значення, вказані тут раніше, і Z^1 являє собою відповідну захисну групу для аміногрупи, можна синтезувати за допомогою взаємодії ізонітрилу формули (IX), де R^{12} має значення, вказані тут раніше, із сполуками формули (XV), де R^1 і R^9 мають значення, вказані тут раніше, (XIV), де R^3 , R^8 , R^6 , R^7 і R^8 мають значення, вказані тут раніше, і зв'язаним на смолі аміноєфіром (XXXIX), де R^{10} і R^{11} мають значення, вказані тут раніше, R^{17} і R^{18} являють собою, незалежно, водень, алкіл, аралкіл, арил, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикліл, циклоалкіл, гетероаралкіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикліл або гетероцикліл, найбільш переважно - алкіл або водень; та q дорівнює 1, 2 або 3, у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, з утворенням проміжної сполуки (XL). Ця взаємодія ілюструється приведеною нижче схемою 27.

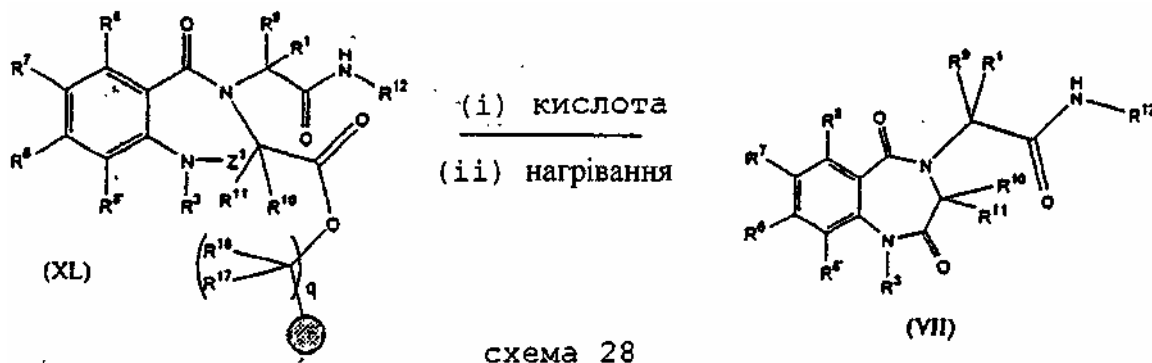


Не існує обмежень відносно ізонітрилу, використовуваного в реакції по зазначеній вище схемі 27. Прикладами відповідних ізонітрилів є бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат, циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, метилізоціаноацетат, ізопропілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід. Кращими ізонітрилами є бензилиеціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат. Більш кращим є 1-ізоціаноциклогексен.

Не існує особливого обмеження відносно природи використовуваного розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; амід, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеновмісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран і діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфит, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил та піридин. З таких розчинників кращими є спирти.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Проміжну сполуку (XL) можна перетворити на сполуку формули (VII) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику і при відповідній температурі для здійснення видалення захисної групи для аміногрупи з наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на приведеній нижче схемі 28.



Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z¹ і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 28 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z¹, коли Z¹ є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використововану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z¹, можна так само використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін і діетиламін.

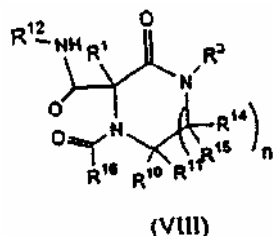
Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило,

достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

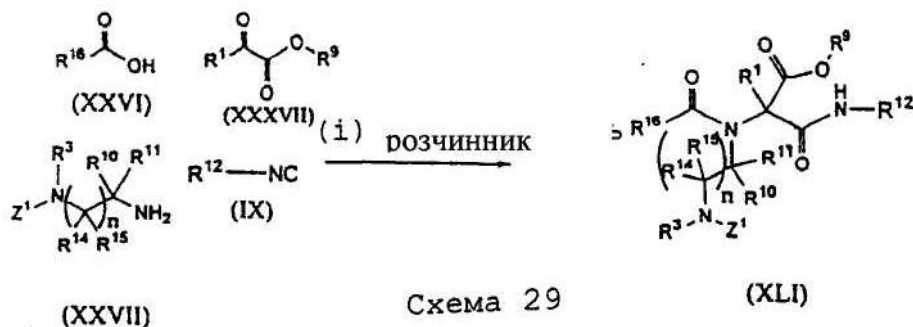
Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи для аміногрупи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Приклади захисних груп для аміногрупи включають як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) і 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращою лабільною відносно основи захисною групою для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (FMOС).

Аналогічно, синтез (VII) можна здійснити в розчині з використанням аміноєфіру, незв'язаного зі смолою.

Загальна методологія одержання похідних кетопіперазину та дигідрохіноксалінону загальної формули (VIII)



Узагалі, сполуки формули (VIII), де n , R^1 , R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} і R^{16} мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою "3-стадійної методики в 1 реакторі" за допомогою взаємодії сполуки формули (XXVI), де R^{16} має значення, вказані тут раніше, із сполуками формули (XXVII), де n , R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} мають значення, вказані тут раніше, і Z^1 являє собою відповідну захисну групу для аміногрупи, (XXXVII), де R^1 і R^2 мають значення, вказані тут раніше, і (IX), де R^{12} має значення, вказані тут раніше, у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, з утворенням проміжної сполуки (XLI), де n , R^1 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} і Z^1 мають значення, вказані тут раніше. Загальна реакція ілюструється приведеною нижче схемою 29.



Відомо, що коли нуклеофільність атома азоту, сусіднього з R^{10} і R^{11} , є слабкою, переважає реакція Пассеріні [див. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3Rd Ed., John Wiley & Sons, p.870-871 (1985)], і вихід потрібного циклізованого продукту (VIII) падає. Тому, переважно, щоб щонайменше один із R^{10} або R^{11} був електронодонорною групою, або, коли $n=1$, R^{11} і R^{14} були відсутні, R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони з'єднуються, утворювали електронодонорний 6-членний арил або 5-6-членний електронодонорний гетероарил; або, коли $n=1$, R^{10} і R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони з'єднуються, утворювали 5-7-членний електронодонорний циклоалкіл або електронодонорний гетероцикл; або, коли $n=2$, сусідні R^{11} і R^{14} були відсутні, R^{10} і сусідній R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони з'єднуються, утворювали 6-членний електронодонорний арил або 5-6-членний електронодонорний гетероарил; або, коли $n=2$, R^{10} і сусідній R^{15} , узяті разом із сусідніми атомами вуглецю, через які вони з'єднуються, утворювали 5-7-членний електронодонорний циклоалкіл або електронодонорний гетероцикл; із тим, щоб підвищити нуклеофільність сусіднього атома азоту і одержати більш високий вихід потрібного продукту (VIII).

Не існує особливого обмеження відносно природи використовуваного розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції [див. Waki et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 6075-6077]. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; амід, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеновмісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфіт, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил і піридин. З таких розчинників кращими є спирти.

Не існує обмежень відносно ізонітрилу (R^{12} -NC), використовуваного в реакції по зазначеній вище схемі, за умови, що він не робить шкідливої дії на що беруть участь у реакції реагенти. Прикладами відповідних ізонітрилів є бензил-ізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат, циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, метилізоціаноацетат, ізопропілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід. Кращими ізонітрилами є циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, ізопропілізоціанід і 1,3,3,3-тетраметилбутилізоціанід.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при

температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Отриману в такий спосіб проміжну сполуку формули (XLI) можна витягти з реакційної суміші звичайними способами. Наприклад, сполуки можна витягати за допомогою відгону у вакуумі розчинника з реакційної суміші, або, при необхідності, після відгону розчинника з реакційної суміші, виливанням залишку у воду з наступною екстракцією органічним розчинником, що не змішується з водою, і відгоном розчинника з екстракту. Крім того, продукт реакції можна, при необхідності, очистити додатково за допомогою відомих методів, таких як перекристалізація, переосадження або різні хроматографічні методи, особливо, колоночна хроматографія або препаративна тонкошарова хроматографія. Проміжну сполуку переважно витягати з реакційної суміші за допомогою відгону розчинника у вакуумі.

Проміжну сполуку (XLI) можна перетворити на сполуку формули (VIII) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику і при відповідній температурі для здійснення видалення захисної групи для аміногрупи з наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на схемі 30.

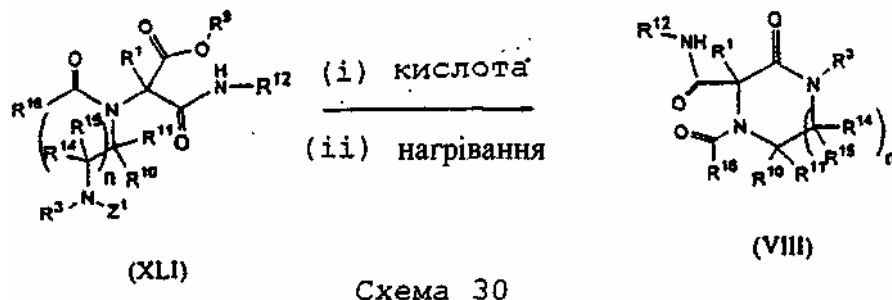


Схема 30

Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z¹ і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводневої кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 30 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z¹, коли Z¹ є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z¹, так само можна використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін та діетиламін.

Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливого обмеження відносно використовуваної захисної групи (Z¹) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи для аміногрупи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Приклади захисних груп для аміногрупи включають як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) і 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращою лабільною відносно основи захисною групою для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (FMOC).

Альтернативно, сполука формули (VIII), де n, R¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ мають значення, вказані тут раніше, і R³ являє собою водень, можна синтезувати за допомогою "2-стадійної методики в одному реакторі" за допомогою взаємодії сполуки формули (XXVI), де R¹⁶ має значення, вказані тут раніше, зі сполукою формули (XXVIIa), де n, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ і R¹⁵ мають значення, вказані тут раніше, і R³ являє собою водень, (XXXVII), де R¹ і R⁹ мають значення, вказані тут раніше, і (IX), де R має значення, вказані тут раніше, у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі зі здійсненням циклізації та одержанням сполуки формули (VIII). Загальна реакція ілюструється приведеною нижче схемою 31.

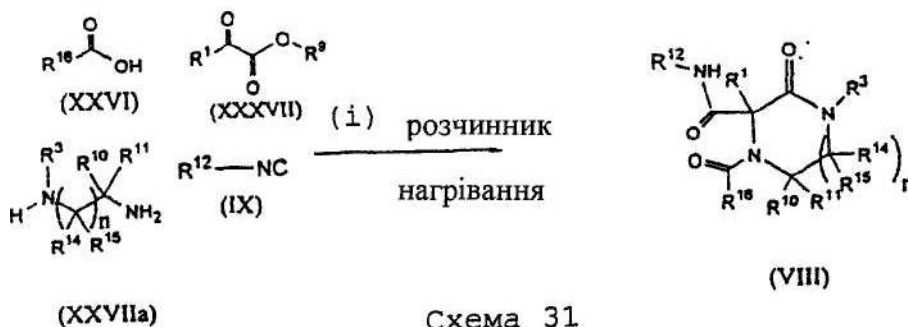
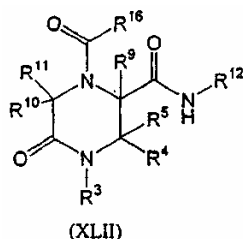


Схема 31

Розчинник та ізонітрил, використовувани при цій реакції, подібні до розчинника та ізонітрилу, використовуваних при синтезі (XLI), показаному на схемі 30. Температура реакції, використовувана при цій реакції, подібна до температури при циклізації (XLI), показаної на схемі 30. Фахівцю в цій області техніки також повинно бути зрозуміло, що застосування діаміну формули (XXVIIa), де R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} ідентичні, призведе до єдиної сполуки формули (VIII).

Загальна методологія одержання похідних кетопіперазину загальної формули (XLII)



Сполуки формули (XLII) можна одержати за допомогою синтезу "3-стадійної методики в 1 реакторі", застосовуючи або адаптуючи відомі способи, що застосовувалися раніше або описані в літературі, або способами відповідно до даного винаходу.

Узагалі, сполуки формули (XLII), де R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{16} мають значення, вказані тут раніше, можна синтезувати за допомогою взаємодії ізонітрилу формули (IX), де R^{12} має значення, вказані тут раніше, із сполуками формули (XLIII), де R , R^4 , R і Z мають значення, вказані тут раніше, (XXVI), де R^{16} має значення, вказані тут раніше, і зв'язаним на смолі амінофіром (XXXIX), де R^{10} і R^{11} мають значення, вказані тут раніше, R^{17} і R^{18} являють собою, незалежно, водень, алкілоксикарбоніл, алкіл, аралкоксикарбоніл, аралкіл, ароіл, арил, конденсований арилциклоалкіл, конденсований арилгетероцикліл, арилокси, арилоксикарбоніл, циклоалкіл, гетероаралкіл, гетероароіл, гетероарил, конденсований гетероарилциклоалкіл, конденсований гетероарилгетероцикліл або гетероцикліл; і q дорівнює 1, 2 або 3, у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, з утворенням проміжної сполуки (XLIX). Ця взаємодія ілюструється приведеною нижче схемою 32.

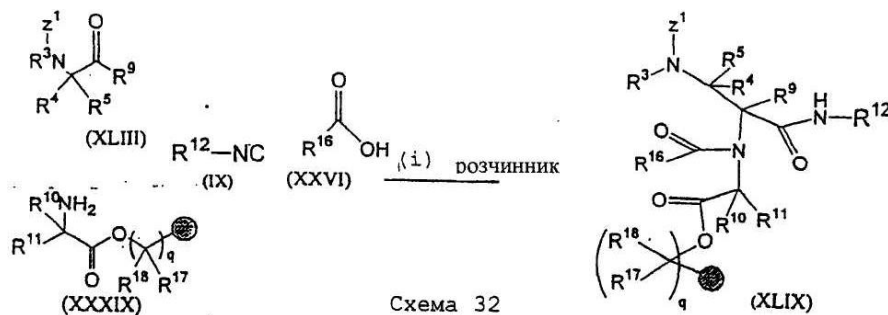


Схема 32

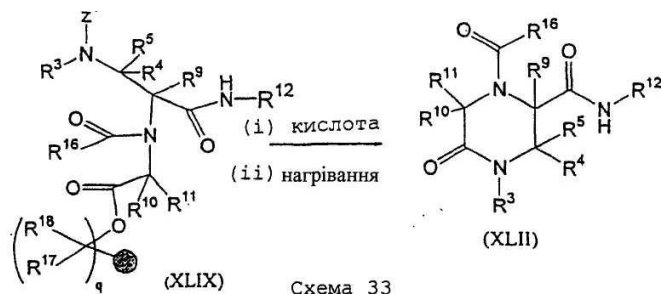
Не існує обмежень відносно ізонітрилу, використовуваного в реакції по зазначеній вище схемі 32. Прикладами відповідних ізонітрилів є бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат, циклогексилізоціанід, 2,6-диметилфенілізоціанід, метилізоціаноацетат, ізопропілізоціанід та 1,1,3,3-тетраметилбутилізоціанід. Кращими ізонітрилами є бензилізоціанід, н-бутилізоціанід, діетилізоціанометилфосфонат. Більш кращим є 1-ізоціаноциклогексен.

Не існує особливого обмеження відносно природи використовуваного розчинника, за умови, що він не робить шкідливого впливу на реакцію або на реагенти, які беруть участь у реакції. Прикладами відповідних розчинників є спирти, такі як метанол, 1-бутанол, фенол, трифторетанол, гексафтор-2-пропанол; вуглеводні, такі як бензол і толуол; аміді, такі як диметилацетамід, диметилформамід; галогеновмісні вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан; і прості ефіри, такі як тетрагідрофуран та діоксан; до інших розчинників відносяться вода, 1-метил-2-піролідін, діетилфосфит, тетраметилсульфон, диметилсульфоксид, ацетонітрил і піридин. З таких розчинників кращими є спирти.

Взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C, переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C, краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи

реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Проміжну сполуку (XLIX) можна перетворити на сполуку формули (XLII) за допомогою взаємодії з кислотою у відповідному розчиннику і при відповідній температурі для здійснення видалення захисної для аміногрупи групи з наступною циклізацією. Така взаємодія ілюструється на приведеній нижче схемі 33.



Цю взаємодію здійснюють у присутності кислоти. Не існує особливого обмеження відносно природи кислоти, використовуваної при цій реакції, і в даному випадку так само можна використовувати будь-яку кислоту, звичайно застосовувану для полегшення видалення лабільної відносно кислоти захисної для аміногрупи групи Z^1 і циклізації, за умови, що кислота не робить шкідливого впливу на інші частини молекули. Прикладами відповідних кислот є мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота або сірчана кислота; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота. Використовувані в реакції кислоти можна також генерувати *in situ*, наприклад, за допомогою додавання ацетилхлориду в метанолі, з утворенням хлороводнової кислоти. Переважно, використовують безводні кислоти.

Крім здійснення реакції за схемою 29 у присутності кислоти можна також здійснити, необов'язково, реакційну стадію в лужних умовах із тим, щоб полегшити видалення захисної для аміногрупи групи Z^1 , коли Z^1 є лабільною відносно основи захисною для аміногрупи групою. Не існує особливого обмеження відносно природи основи, використовуваної при цій реакції, і будь-яку основу, звичайно використовувану для полегшення видалення лабільної відносно основи захисної для аміногрупи групи Z^1 , можна так само використовувати тут, за умови, що вона не робить шкідливої дії на інші частини молекули. Прикладами відповідних основ є органічні основи, такі як аміак, піперидин, морфолін, етаноламін і діетиламін.

Дана взаємодія може відбуватися в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є критичним параметром для винаходу. Узагалі, автори знайшли зручним здійснювати взаємодію при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C , переважно - від кімнатної температури до приблизно 100°C , краще - при приблизно кімнатній температурі. Час, необхідний для реакції, також може змінюватися в широких межах, у залежності від багатьох факторів, особливо, від температури реакції і природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється в кращих умовах, описаних вище, як правило, достатнім буде час від 3 годин до 36 годин.

Не існує особливих обмежень відносно використовуваної захисної групи (Z^1) для аміногрупи. Однак, кращими є захисні групи для аміногрупи, які допускають своє видалення і циклізацію проміжної незахищеної сполуки без очищення або виділення проміжних сполук. Приклади захисних груп для аміногрупи включають як лабільні відносно кислоти захисні групи, так і лабільні відносно основи захисні групи для аміногрупи. Кращими лабільними відносно кислоти захисними групами для аміногрупи є трет-бутоксикарбоніл (BOC) і 2-(4-біфеніліл)ізопропоксикарбоніл (BPOC). Кращою лабільною відносно основи захисною групою для аміногрупи є 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc).

Аналогічно, синтез (XLII) можна здійснити в розчині з використанням аміноєфіру, не зв'язаного на смолі.

Відповідно до ще однієї особливості даного винаходу, сполуки винаходу можна одержати за допомогою взаємоперетворення з інших сполук винаходу.

Сполука формули (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) або (XLII), що включає групу, яка містить один або декілька атомів азоту в циклі, переважно імін ($=\text{N}-$), можна перетворити на відповідну сполуку, де один або декілька вхідних у цикл атомів азоту групи окислені до N-оксиду, переважно, за допомогою взаємодії з перекислотою, наприклад, з пероцтовою кислотою в оцтовій кислоті або м-хлорпербензойною кислотою в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі від приблизно кімнатної температури до температури дефлегмації, переважно - при підвищеній температурі.

Наприклад, способом взаємоперетворення можна одержати сполуки формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) або (XLII), що містять сульфоксидні зв'язки, окислюючи відповідні сполуки, що містять зв'язки $-S-$. Наприклад, таке окислення можна відповідним чином здійснити за допомогою взаємодії з пероксикислотою, наприклад, 3-хлорпербензойною кислотою, переважно, в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, переважно, при кімнатній або близькій до кімнатної температури, або, альтернативно, із використанням гідропероксомоносульфату калію в середовищі, такому як водний метанол, забуференому до pH приблизно 5, при температурах від приблизно 0°C до кімнатної температури. Цей останній спосіб кращий для сполук, які містять групу, лабільну відносно кислоти.

Іншим прикладом способу взаємної конверсії є можливість одержання сполук (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) або (XLII), які містять сульфонові зв'язки, за допомогою окислення відповідних сполук, що містять зв'язку $-S-$ або сульфоксидні зв'язки. Наприклад, окислення можна відповідним чином здійснити за допомогою взаємодії з пероксикислотою, наприклад, 3-хлорпербензойною кислотою, переважно, в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, переважно, при кімнатній або близькій до кімнатної температури.

Варто мати на увазі, що поняття ароматичності відносно карбоциклів та гетероциклів тут включає будь-які високорезонансні ненасичені циклічні структури. З іншого боку, розташування подвійних зв'язків, коли воно зазначено, представляє одну можливу структуру названої сполуки, але не буде означати охоплення

інших резонансних станів сполуки, так само, як і протоновані і заряджені типи, з яких може бути показаний лише один.

Варто мати на увазі, що сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні центри. Ці асиметричні центри, незалежно, можуть знаходитися або в R-, або в S-конфігурації. Фахівцям у цій області техніки буде ясно, що деякі сполуки винаходу можуть також демонструвати геометричну ізомерію. Варто представляти, що даний винахід охоплюють окремі геометричні ізомери та стереоізомери та їхні суміші, у тому числі, рацемічні суміші, зазначених вище сполук формули (I), сполук формули (II) або сполук формули (III). Такі сполуки можна виділити з їхніх сумішей, застосовуючи або адаптуючи відомі способи, наприклад, хроматографічні методи і методи перекристалізації, або їх можна одержати окремо з відповідних ізомерів їхніх проміжних сполук.

У випадку, описаному тут, варто мати на увазі, що до цього переліку даної групи входять таутомерні форми, наприклад, тіо/меркапто або оксо/гідроксил.

Солі приєднання кислот утворюються зі сполуками винаходу, у яких присутня основна функціональна група, така як аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупа. Кращими є фармацевтично прийнятні, тобто, нетоксичні солі приєднання кислот. Оптимально солі вибирають по сумісності зі звичайними фармацевтичними носіями і застосовності для перорального або парентерального введення. Солі приєднання кислот сполук даного винаходу можна одержати за допомогою взаємодії вільних основ із відповідними кислотами, використовуючи або пристосовуючи відомі способи. Наприклад, сіль приєднання кислоти сполуки даного винаходу можна одержати або за допомогою розчинення вільної основи у воді або водному спиртовому розчині, або в іншому відповідному розчиннику, що містить відповідну кислоту, і виділення солі за допомогою розпарювання розчину або за допомогою взаємодії вільної основи і кислоти в органічному розчиннику, і в цьому випадку сіль виділяється безпосередньо або може бути отримана за допомогою концентрування розчину. Деякими відповідними кислотами для застосування при одержанні таких солей є хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, різні органічні карбонові та сульфонові кислоти, такі як оцтова кислота, лимонна кислота, пропіонова кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, винна кислота, фумарова кислота, мигдальна кислота, аскорбінова кислота, яблучна кислота, метансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, жирні кислоти, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, бісульфат, бутират, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, гліцерофосфат, пікрат, півалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, тіоціанат, 2-нафталісульфонат, ундеканат, нікотинат, гемісульфат, гептонат, гексаноат, камфорат, камфарсульфонат та інші.

Сполуки даного винаходу можна регенерувати з їхніх солей приєднання кислот, застосовуючи або адаптуючи відомі способи. Наприклад, вихідні сполуки винаходу можна регенерувати з їхніх солей приєднання кислот за допомогою обробки лугами, наприклад, водним розчином бікарбонату натрію або водним розчином аміаку.

Сполуки даного винаходу можна регенерувати з їхніх солей приєднання основ, застосовуючи або адаптуючи відомі способи. Наприклад, вихідної сполуки винаходу можна регенерувати з їхніх солей приєднання основ за допомогою обробки кислотами, наприклад, хлороводновою кислотою.

Солі приєднання основ можуть утворюватися в тому випадку, коли сполука винаходу містить карбоксигрупу або досить кислотну біоізостеру. До основ, які можна використовувати для одержання солей приєднання основ, відносяться, переважно, такі основи, які при сполученні з вільною кислотою утворюють фармацевтично прийнятні солі, тобто, солі, чиї катіони є нетоксичними для пацієнта у фармацевтичних дозах солей, із тим, щоб сприятлива інгібуюча дія, властива вільній основі, не була ослаблена побічною дією, яку можна приписати катіонам. Фармацевтично прийнятними солями, включаючи солі, отримані шляхом заміщення із солей лужних і лужноземельних металів, у межах даного винаходу відносяться солі, отримані з наступних основ: гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, гідроксид літію, гідроксид магнію, гідроксид цинку, аміак, етилендіамін, N-метилглюкамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, NN'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, діетаноламін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, діетиламін, піперазин, трис(гідроксиметил)амінометан, гідроксид тетраметиламонія та подібні основи.

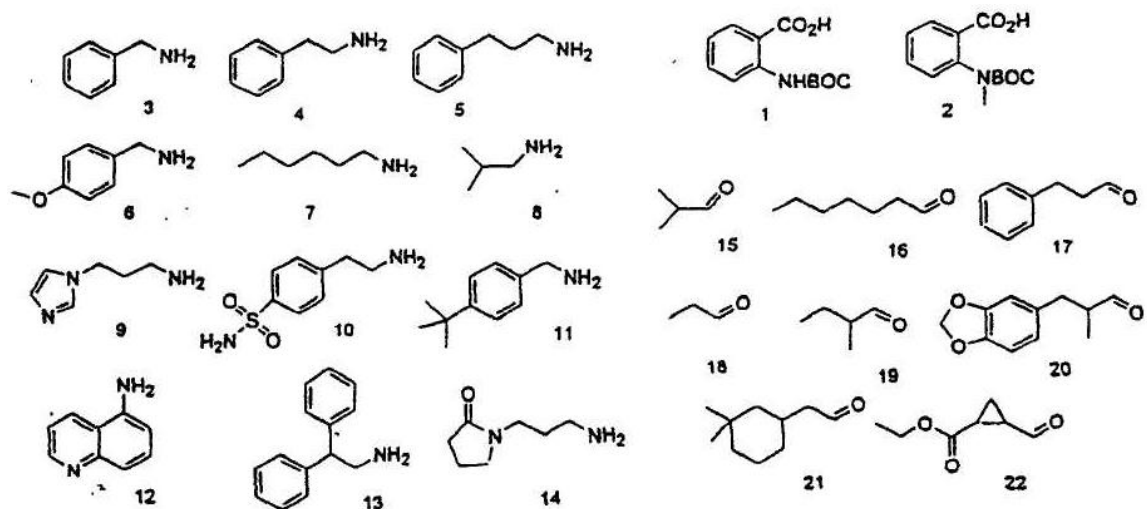
Сполуки даного винаходу можна, коли зручно, одержати у вигляді сольватів (наприклад, гідратів), або вони можуть утворитися в такому вигляді під час здійснення способу згідно з винаходом. Гідрати сполук даного винаходу можна легко одержати за допомогою перекристалізації із суміші водних/органічних розчинників із використанням таких органічних розчинників, як діоксан, тетрагідрофуран або метанол.

Приклад 1

Синтез у розчині сполук формули (I) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XIV), (XV), (XVI) і (IXb), які дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції 1,4-бензодіазепін-2,5-діону (I) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані. Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізований продукт реакції формули (I). Аналіз методом РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія) здійснюють із використанням колонки C18 Hypersil BDS, 3м, 4,6x50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% трифтороїгової кислоти (ТФК) у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 15хв., при швидкості 1мл/хв. Потрібні продукти значні як (M+1).

В приведеній нижче табл.5 показані виходи А% по РХ-МС, отримані на двох 96-ямкових планшетах із використанням методики експерименту, описаної вище, і компонентів Угі, перерахованих нижче як 1-22.



У табл.1 приведено час утримання при ВЕРХ потрібних продуктів, одержуваних з антранілової кислоти 1 з використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 5хв., при швидкості 1мл/хв. Наприклад, табл.1 показує, що антранілова кислота 1 реагує з аміном 3 і альдегідом 15 з утворенням потрібного продукту з часом утримання 3,78 в умовах, зазначених вище.

Таблиця 1

	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	3,78	3,92	4,18	3,79	3,52	4,14	2,82	3,26	4,63	2,86	4,36	3,04
16	4,71	4,84	5,15	4,67	4,58	4,97	3,70	4,14	5,46	3,61	5,15	4,01
17	4,31	4,40	4,67	4,27	4,14	4,58	3,35	3,79	5,02	3,30	4,75	3,61
18	3,61	3,79	4,05	3,65	3,35	4,01	2,55	3,04	4,53	2,46	4,27	2,82
19	4,01	4,14	4,01	4,01	3,83	4,36	3,04	3,48	4,80	4,58	3,26	4,27
20	4,27	4,40	4,62	4,27	4,14	4,53	3,04	3,83	4,97	3,43	4,75	3,65
21	5,11	5,20	5,50	5,02	4,97	5,33	4,05	4,49	5,86	3,92	5,55	4,36
22	3,43	3,74	3,91	3,48	3,34	3,87	2,64	3,08	4,31	2,95	4,18	2,86

Табл.2 містить дані про молекулярну масу потрібних продуктів з антранілової кислоти 1. Потрібні продукти значні як (M+1). Наприклад, табл.2 показує, що антранілова кислота 1 в умовах, зазначених вище, реагує з аміном 3 і альдегідом 15 із утворенням потрібного продукту з молекулярною масою (M+1) 308,4.

Таблиця 2

	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	308,4	322,4	302,4	338,4	274,4	336,4	326,4	401,5	364,5	345,4	398,5	343,4
16	350,5	364,5	344,5	380,5	316,4	378,5	368,5	443,6	406,6	387,5	440,6	385,5
17	370,5	384,5	364,5	400,5	336,4	398,5	388,5	463,6	426,6	407,5	460,6	405,5
18	294,4	308,4	288,4	324,4	260,3	322,4	312,4	387,5	350,5	331,4	384,5	329,4
19	322,4	336,4	316,4	352,4	288,4	350,5	340,4	415,5	378,5	359,4	412,5	357,5
20	428,5	442,5	422,5	458,5	394,5	456,5	446,5	521,6	484,6	465,5	518,6	463,5
21	390,5	404,6	384,6	420,6	356,5	418,6	408,5	483,6	446,6	427,6	480,7	425,6
22	378,4	392,5	372,5	408,5	344,4	406,5	396,4	471,5	434,5	415,5	468,6	413,5

Табл.3 містить час утримання при ВЕРХ потрібних продуктів з антранілової кислоти 2. Наприклад, табл.3 показує, що антранілова кислота 2 в умовах, зазначених вище, реагує з аміном 3 і альдегідом 15 з утворенням потрібного продукту з часом утримання 4,01.

Таблиця 3

	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	4,01	4,09	4,45	4,01	3,79	4,36	2,95	3,30	4,84	-	4,62	2,95
16	4,97	5,15	5,46	4,89	4,93	5,28	3,87	4,36	5,68	3,92	5,46	4,27
17	4,49	4,67	4,93	4,49	4,45	4,84	3,52	3,96	5,24	3,57	5,02	3,83
18	3,83	4,05	4,36	3,83	3,61	4,27	2,73	3,26	4,75	2,91	4,49	3,04
19	4,23	4,36	4,67	4,23	4,05	4,58	3,17	3,56	5,06	-	4,80	3,48
20	4,36	4,62	4,84	4,36	4,40	4,71	3,43	3,92	5,06	-	4,97	3,70
21	5,28	5,46	5,81	5,20	5,28	5,59	4,18	4,67	6,03	3,83	5,50	4,62
22	3,61	3,96	4,23	3,79	3,57	4,14	2,77	3,26	4,39	2,51	4,40	3,04

Табл.4 містить дані про молекулярну масу потрібних продуктів з антранілової кислоти 2. Потрібні

продукти значні як (M+1). Наприклад, табл.4 показує, що антранілова кислота 2 в умовах, зазначених вище, реагує з аміном 3 і альдегідом 15 з утворенням потрібного продукту з молекулярною масою (M+1) 322,4.

Таблиця 4

	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	322,4	336,4	316,4	352,4	288,4	350,5	340,4	415,5	378,5	359,4	412,5	357,5
16	364,5	378,5	358,5	394,5	330,5	392,5	382,5	457,6	420,6	401,5	454,6	399,5
17	384,5	398,5	378,5	414,5	350,5	412,5	402,5	477,6	440,6	421,5	474,6	419,5
18	308,4	322,4	302,4	338,4	274,4	336,4	326,4	401,5	364,5	345,4	398,5	343,4
19	336,4	350,5	330,5	366,5	302,4	364,5	354,5	429,5	392,5	373,5	426,5	371,5
20	442,5	456,5	436,5	472,5	408,5	470,6	460,5	535,6	498,6	479,5	532,6	477,6
21	404,6	418,6	398,6	434,6	370,5	432,6	422,6	497,7	460,7	441,6	494,7	439,6
22	392,5	406,5	386,5	422,5	358,4	420,5	410,5	485,6	448,6	429,5	482,6	427,5

Табл.5. Примітка. Для А% виходів х/у - перший вихід "х" представляє вихід у випадку взаємодій з антраніловою кислотою 1, що містить N-BOC; другий вихід "у" представляє вихід у випадку антранілової кислоти 2, що містить N-Me-BOC. Рядок 15 представляє виходи при реакціях з альдегідом 15. Колонка 3 представляє виходи при реакціях з аміном 3. Наприклад, табл.5 показує, що антранілова кислота 1 в умовах, зазначених вище, реагує з аміном 3 і альдегідом 15 з утворенням потрібного продукту з виходом 40%.

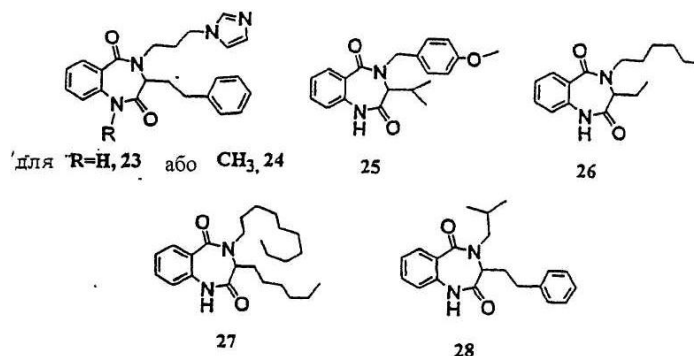
Таблиця 5

	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	40/16	40/29	40/27	54/15	40/25	39/40	26/16	18/21	41/15	1/0	39/31	47/30
16	85/87	82/72	77/64	79/72	82/69	84/67	81/73	78/67	82/74	43/10	88/74	84/73
17	88/84	85/73	89/68	92/81	92/78	88/68	90/75	82/73	84/79	39/8	76/77	85/72
18	87/80	72/52	69/43	79/70	70/41	80/51	87/63	81/64	81/70	51/25	75/60	80/62
19	45/10	37/24	39/22	36/12	34/20	33/12	41/7	28/26	44/10	9/0	37/16	39/20
20	79/49	74/61	63/51	75/12	66/53	69/54	59/10	74/61	83/67	6/0	71/49	67/64
21	89/87	86/69	88/66	85/82	89/63	85/70	90/74	83/69	86/84	38/8	84/74	88/78
22	85/64	86/63	80/67	85/82	84/75	85/64	82/69	84/67	86/75	27/11	84/69	83/61

Приклад 2

Загальний твердофазний синтез сполук формули (I) із використанням реакції Угі і смоли (IXa)

Попередньо поміщають смолу (IXa) (60мг) у ТГФ для набрякання. До смоли (IXa) додають послідовно 0,5М розчини альдегіду (XV) (10еквів.), аміну (XVI) (10еквів.) і карбонової кислоти (XIV) (10еквів.) у суміші ТГФ : MeOH (1:1) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Смолу послідовно промивають CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА, ТГФ та MeOH, сушать у високому вакуумі та одержують зв'язаний із смолою продукт Угі (IXa). Обробка BOC₂O (10еквів.), Et₃N (10еквів.) та DMAP у CH₂Cl₂ (15 годин) дає активовану для розщеплення смолу (XX). До смоли додають метилат натрію (5мг) у суміші ТГФ : MeOH (1:1) і струшують протягом 20 годин. Розчинник випаровують у вакуумі та одержують потрібний метиловий ефір (XXI). Стадії відщеплення захисних груп і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані. Потім зразки упарюють в SAVANT при кімнатній температурі протягом 3 годин і одержують неочищений продукт реакції формули (I). Приклади продуктів (прикладі 23-28), синтезованих із використанням такої загальної методології, наведено нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС у випадку 23-28 здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100% CH₃CN, 5хв., при швидкості 1мл/хв. Потрібні продукти значні як (M+1).



Сполука	Час утримання	Мас-спектр	ELSD, А%	УФ (220нм), А%
23	3,36	388	>90	>90
24	3,62	402	90	>90
25	3,93	338	90	80
26	4,27	288	90	91
27	6,48	400	95	91

28	4,36	336	89	80
----	------	-----	----	----

Приклад 3

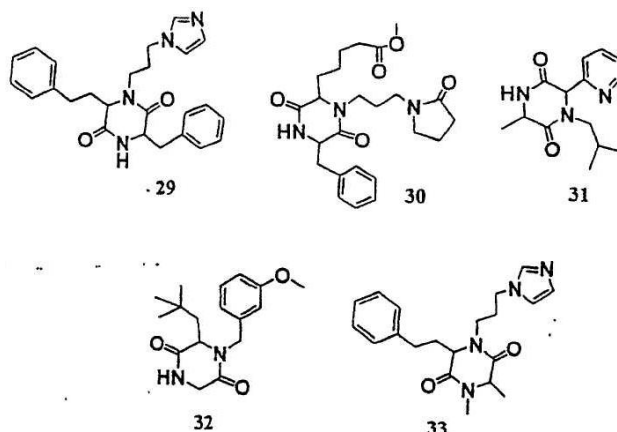
Синтез у розчині сполук формули (II) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XXII), (XV), (XVI) і (IXb), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції дикетопіперазину (II) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і 5% розчину діетиламіну в дихлоретані. (Примітка: 10-15мг N,N-(діізопропіл)амінометилполістиролу (PS-DIEA)-аміну, зв'язаного зі смолою, є відмінною альтернативою діетиламіну.) Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізований продукт реакції формули (II).

Приклад 4

Загальний твердофазний синтез сполук формули (II) із використанням реакції Угі і смоли (IXa)

Попередньо поміщають смолу (IXa) (60мг) у ТГФ для набрякання. До смоли (IXa) додавають послідовно 0,5М розчини альдегіду (XV) (10еквів.), аміну (XVI) (10еквів.) і карбонової кислоти (XXII) (10еквів.) у суміші ТГФ:MeOH (1:1) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Смолу послідовно промивають CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА, ТГФ та MeOH, сушать у високому вакуумі і одержують зв'язаний на смолі продукт Угі (XXIII). Обробка BOC₂O (10еквів.), Et₃N (10еквів.) і DMAP в CH₂Cl₂ (15 годин) дає активований для відщеплення зв'язаний на смолі продукт (XXIV). До смоли додавають метилат натрію (5мг) у суміші ТГФ:MeOH (1:1) і струшують протягом 20 годин. Розчинник випаровують у вакуумі та одержують потрібний метиловий ефір (XXV). Стадії відщеплення захисних груп і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і 5% розчину діетиламіну в дихлоретані. [Примітка: 10-15мг N,N-(діізопропіл)амінометилполістиролу (PS-DIEA)-аміну, зв'язаного зі смолою, є відмінною альтернативою діетиламіну.] Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізований продукт реакції формули (II). Приклади продуктів (приклади 29-33), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначаються методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС у випадку 29-33 здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100% CH₃CN, 5хв., при швидкості 1мл/хв. Потрібні продукти значні як (M+1).



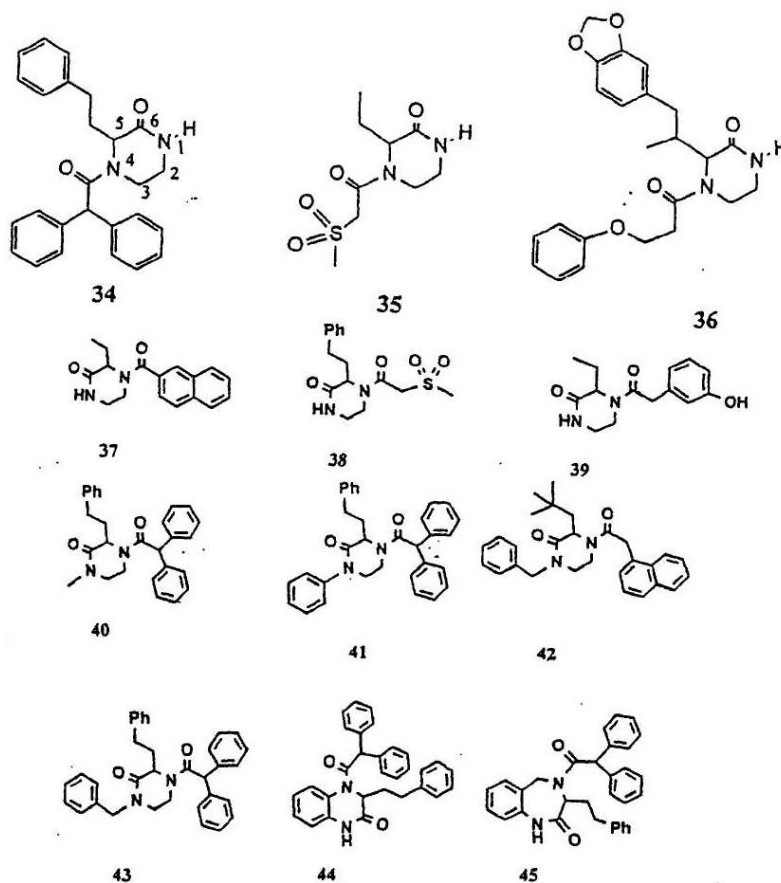
Сполука	Час утримання	Мас-спектр	ELSD, А%	УФ (220нм), А%
29	3,19 та 3,36	416	100	71
30	3,10	443	94	68
31	2,80	261	100	95
32	3,10 та 3,76	304	98	89
33	3,02 та 3,10	354	71	56

Приклад 5

Синтез у розчині сполук формули (III) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XXVI), (XXVII), (XV) і (IXb), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і 5% розчину діетиламіну в дихлоретані. [Примітка: 10-15мг N,N-(діізопропіл)амінометилполістиролу (PS-DIEA)-аміну, зв'язаного зі смолою, є відмінною альтернативою діетиламіну.] Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізований продукт реакції формули (III). Приклади продуктів (приклади 35-45), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18 Hypersil BDS 3м 4,6×50мм (УФ 220нм) із рухомою фазою 0,1%

ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, градієнт від 10% CH₃CN до 100%, протягом 5хв. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).



Сполука	Час утримання	Мас-спектр	УФ (220 нм), А%
34	6,66	398	77
35	1,06	248	97
36	4,09	394	92
37	3,35	282	77
38	2,91	324	77
39	2,38	262	69
40	4,14	412	83
41	5,07	474	70
42	4,60	428	80
43	5,26	488	85
44	5,19	446	66
45	5,14	460	30

Загальна методика і ¹H ЯМР для сполуки 34

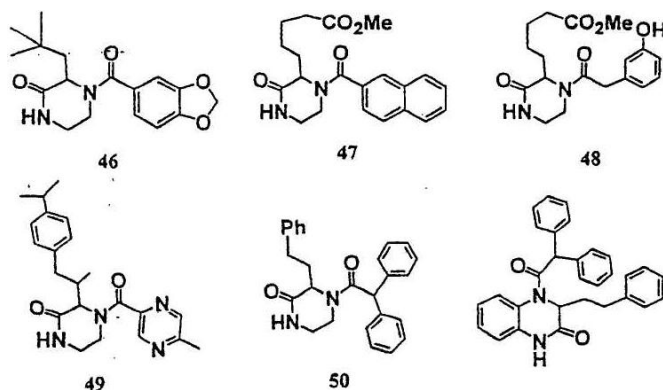
Стехіометричні кількості (2мл) 0,1М розчинів чотирьох компонентів реакції Угі з'єднують і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровують у вакуумі і сушать залишок у високому вакуумі. До неочищеної речовини додають 10% розчин АсСІ у MeOH (8мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровують у вакуумі. Потім до неочищеної речовини додають 5% розчин діетиламіну в дихлоретані і розчин струшують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують у вакуумі, і неочищену речовину попередньо абсорбують на флеш-кремнеземі, очищують за допомогою колоночної хроматографії, і одержують потрібний кетопіперазин 34 (44мг, 55%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 188-190°C. Лише для основного конформера: ¹H (CDCl₃) 7,90 (1H, с, NH), 7,10-7,40 (15H, м, C₆H₆ x 3), 5,60 (1H, с, CHC₆H₅), 4,78-4,83 (1H, м, CHCH₂), 4,05-4,12, 3,31-3,40 (2H, 2 x м, CH₂N), 2,98-3,02, 2,80-2,88 (2H, 2 x м, CH₂N), 2,50-2,60 (2H, м, CH₂C₆H₅), 1,90-2,00, 2,03-2,10 (2H, CH₂). Лише для основного конформера: ¹³C (CDCl₃) 170,2, 168,7, 141,4, 139,8, 128,7, 128,4, 128,3, 126,7, 125,8, 54,5, 53,0, 39,2, 32,9, 31,7. ІЧ (КВт, диск) 3260м, 1641с, 1620с (тільки обрані піки), МС (APCI) 399 (M⁺), 371. Віднесення ¹H та ¹³C отримані з експериментів з ¹H, ¹³C, DEPT, COSY, HMQC і HMBC. Спектри ¹H та ¹³C показують дві серії резонансу в спектрі. Піки обміну, що перекриваються, між основною та другорядною формами спостерігаються при спектроскопії з обертовою рамкою на основі ефекту Оверхаузера (ROESY). Ці резонанси також показують уширення при температурах вище 80°C. Ці експерименти показують, що дві форми в умовах даного експерименту знаходяться в стані слабкого обміну. Спектр HMBC показав кореляцію між метиленовими протонами (H₂ і H₂') карбонільним вуглецем C₆, що підтверджує замикання циклу.

Приклад 6

Загальний твердофазний синтез сполук формули (III) із використанням реакції Угі і смоли (IXa)

Попередньо поміщають смолу (IXa) (60мг) у ТГФ для набрякання. До смоли (IXa) додають

послідовно 0,5М розчини альдегіду (XV) (10еквів.), діаміну (XXVII) (10еквів.) і карбонової кислоти (XXVI) (10еквів.) у суміші ТГФ:MeOH (1:1), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Смолу послідовно промивають CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА, ТГФ і MeOH, сушать у високому вакуумі і одержують зв'язаний із смолою продукт Угі (XXX). Обробка ВОС₂O (10еквів.), Et₃N (10еквів.) і DMAP у CH₂Cl₂ (15 годин) дає активований для відщеплення зв'язаний із смолою продукт (XXVII). До смоли додають метилат натрію (5мг) у суміші ТГФ:MeOH (1:1) і струшують протягом 20 годин. Розчинник випаровують у вакуумі, і одержують потрібний метиловий ефір (XXXI). Стадії відщеплення захисних груп і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані. Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізований продукт реакції формули (III). Приклади продуктів (приклади 46-51), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС у випадку 46-49 і 51 здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100% CH₃CN, 5хв., при швидкості 1 мл/хв; у випадку 52 - із використанням C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN від 5% до 100% CH₃CN, 5хв., при швидкості 1мл/хв. Потрібні продукти значні як (М+1).

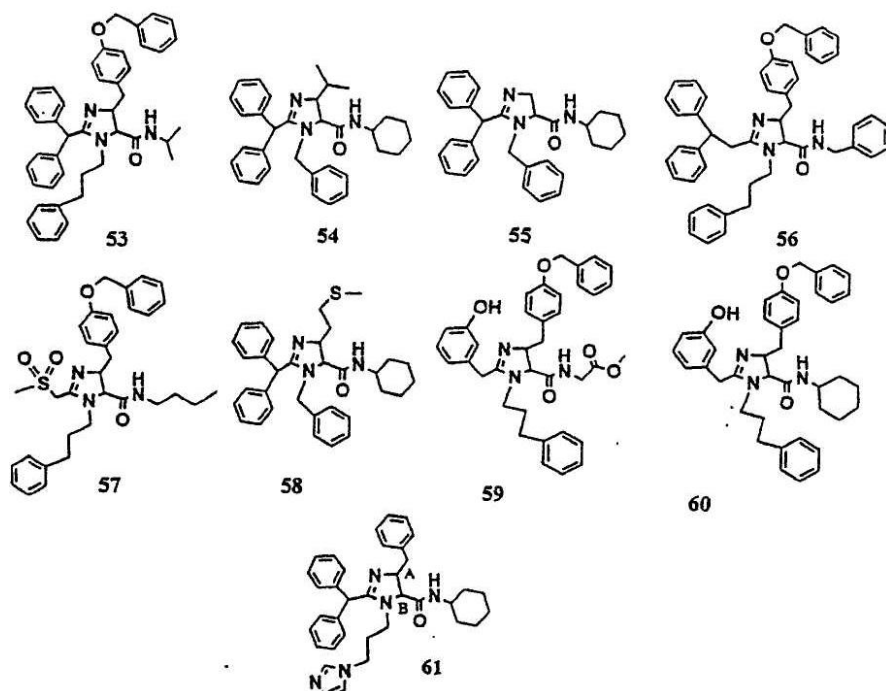


Сполука	Час утримання	Мас-спектр	ELSD, А%	УФ (220нм), А%
46	3,54	318	100%	100%
47	3,63	368	100%	100%
48	2,80	348	100%	94%
49	4,19	380	100%	100%
50	7,55	398	100%	77%
51	5,19	446	80%	86%

Приклад 7

Загальний синтез у розчині сполук формули (IV) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатоконпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (IX), (XV), (XVI) і (XXXIII), що дають теоретично 10мкмоль продукту реакції дигідроімідазолу (IV) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані. Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізований продукт реакції формули (IV). Аміни, що залишилися нециклізованими, видаляють за допомогою стадії видалення з розчину одночасним додаванням PS-DIEA або PS-трис(2-аміноетил)аміну (6еквів.) і PS-NCO (3еквів.) у дихлоретані [Booth, R.J.; Hodges, J.C., J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4882; Flynn, D.L.; Crich, J.Z.; Devraj, R.V.; Hockerman, S.L.; Parlow, J.J.; South, M.S.; Woodward, S., J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4874]. Закуплені в Argonaut® technologies (PS-DIEA - зв'язаний із полістиролом діізопропілетиламін). Приклади продуктів (приклади 53-61), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм, (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 15хв., при швидкості 1мл/хв. у випадку 3, 6, 7, 9, 10 і 11; C18 Нур. BDS, 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 5хв., при швидкості 1мл/хв. у випадку 4, 5, 8. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску) потрібні продукти значні як (М+1).

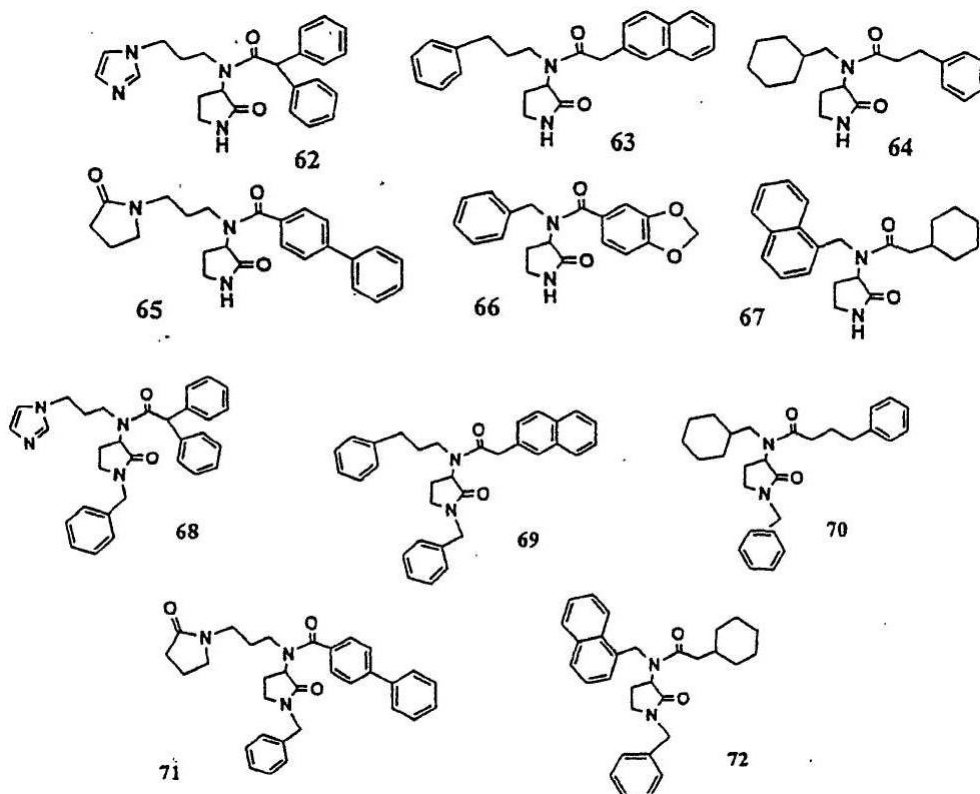


Сполука	Час утримання	Мас-спектр	УФ (220нм), А%
53	7,36 та 8,05	625	40
54	4,87 та 5,08	493	66
55	4,58	451	60
56	11,26 та 1,57	697	67
57	6,36 та 6,84	565	59
58	4,86 та 5,03	525	79
59	8,53	605	56
60	10,0 та 10,22	615	48
61	8,05 та 8,88	665	71

Приклад 8

Загальний твердофазний синтез сполук формули (V) із використанням реакції Угі і смоли (XVIII)

Попередньо поміщають смолу (XVIII) (60мг) у ТГФ для набрякання. До смоли (XVIII) додають послідовно 0,5М розчини альдегіду (XV) (10еквів.), N-BOC-аміноальдегіду (XXXV) (10еквів.) і аміну (XVI) (10еквів.) у суміші ТГФ:MeOH (1:1), реакційну суміш перемішують у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин із використанням випарника SAVANT®). Потім смолу послідовно промивають CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА, ТГФ і MeOH, сушать у високому вакуумі та одержують зв'язаний із смолою продукт Угі (XXXVI). Стадії відщеплення захисних груп і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані. Потім здійснюють циклізацію за допомогою обробки основою за допомогою 5% розчину діетиламіну в дихлоретані [примітка: 10-15мг N,N-(діізопропіл)амінометилполістиролу (PS-DIEA) - аміну, зв'язаного зі смолою, є відмінною альтернативою діетиламіну]. Потім розчинники випаровують при 65°C та одержують циклізовані продукти реакції. Приклади (62-72) продуктів, синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче. Аналіз методом РХ-МС у випадку 62 здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 15хв., при швидкості 1мл/хв; C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 5хв., при швидкості 1мл/хв. у випадку 63-72. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).

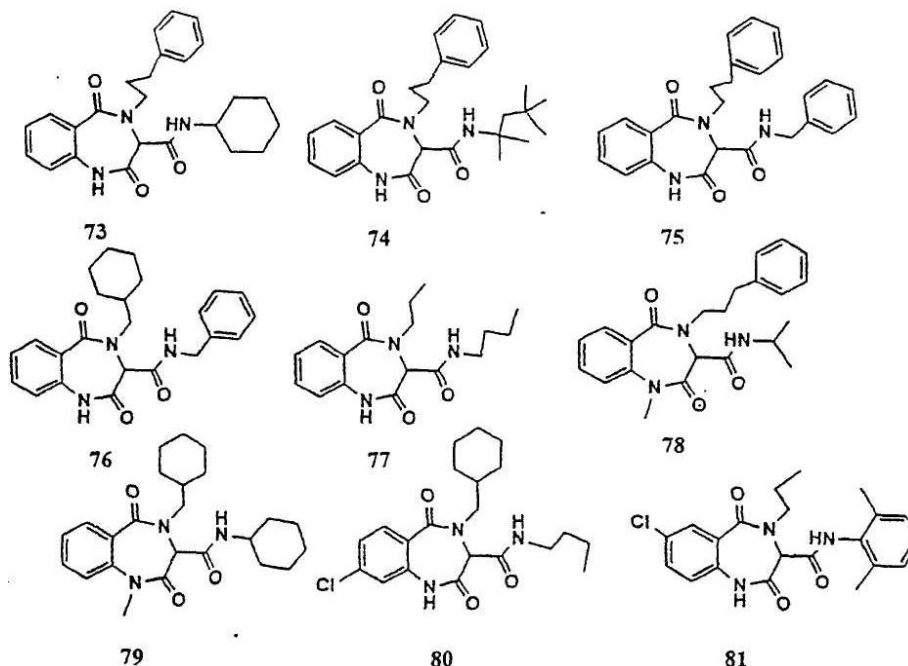


Сполука	Час утримання	Мас-спектр	Сполука	Час утримання	Мас-спектр
62	4,88	402	68	10,75	492
63	4,34	386	69	15,79	476
64	4,30	328	70	16,59	432
65	3,33	405	71	11,22	495
66	3,47	338	72	16,86	454
67	4,56	364			

Приклад 9

Загальний синтез у розчині сполук 1,4-бензодіазепін-2,5-діону формули (VI) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - етилглюксалату (XXXVII), сполук формул (XIV), (XVI) і (IX), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції 1,4-бензодіазепін-2,5-діону (VI) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і нагрівання, і одержують циклізовані продукти. Приклади продуктів, (приклади 73-81), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, протягом 5хв. при швидкості 1мл/хв. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).



Сполука	Час утримання	Мас-спектр	УФ (220нм), А%
73	4,26	419	82
74	4,93	449	83
75	4,10	427	90
76	4,06	405	89
77	3,16	317	39
78	4,00	393	27
79	4,47	411	63
80	4,30	455	60
81	3,97	399	84

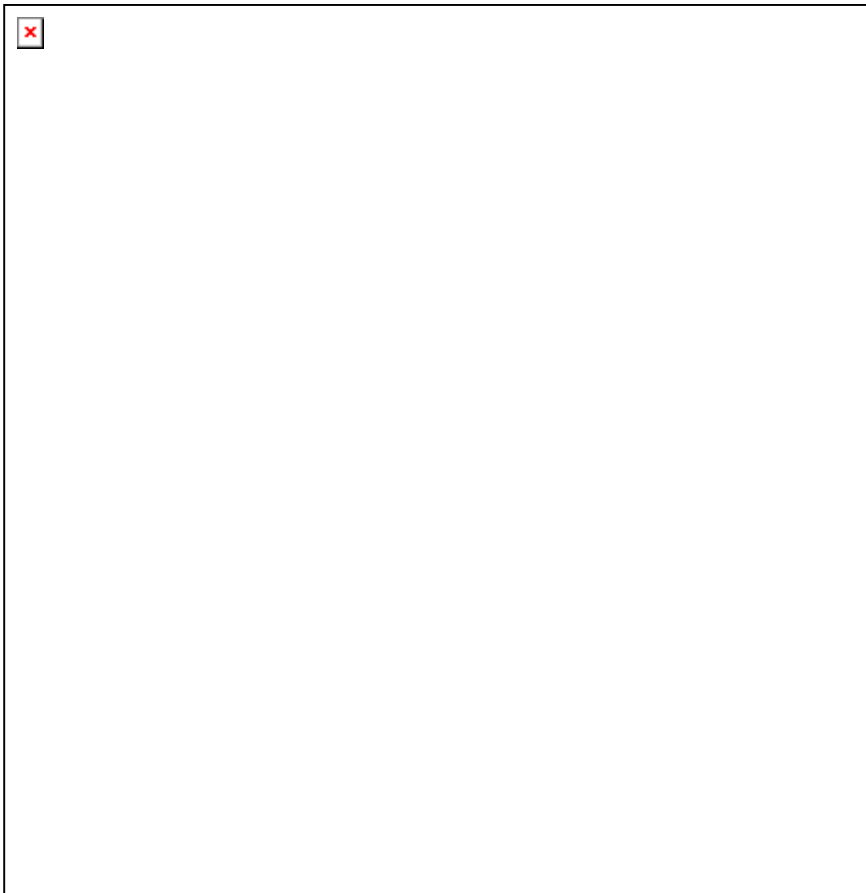
Приклад 10

Загальний твердофазний синтез сполук формули (VII) з використанням реакції Угі і зв'язаного зі смолою аміну (XXXIX)

Зв'язані зі смолою Wang Fmoc-амінокислоти (XXXIX) (100мг: навантаження 0,70ммоль/г) обробляють 20% піперидином у ДМФА (1мл) при кімнатній температурі протягом 1 години і промивають ДМФА (х 3) і CH_2Cl_2 (х 3). У кожен реакційну посудину, що містить (XXXIX), додають 0,8мл CH_2Cl_2 , потім 0,1М розчини в MeOH альдегідів (XV) (5еквів.), ізонітрів (IX) (5еквів.) і антранілової кислоти (XIV) (5еквів.). Реакційні суміші струшують протягом ночі при кімнатній температурі і промивають метанолом (х 3) і CH_2Cl_2 (х 3). Потім кожен смола обробляють 10% ТФК у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі протягом 3 годин (1,3мл), потім промивають CH_2Cl_2 (х 2). Потім, зразки упарюють у SAVANT при кімнатній температурі протягом 3 годин і одержують неочищені продукти. Приклади продуктів (82-93), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання). Аналіз методом РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія) здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H_2O - CH_2CN , від 20% до 100%, 20хв., при швидкості 1мл/хв. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).

Специфічна методика для сполуки 82

Зв'язаний із смолою Wang Fmoc-феніланін (100мг: навантаження 0,70ммоль/г) обробляють 20% піперидином у ДМФА (1мл) при кімнатній температурі протягом 1 години і промивають ДМФА (х 3) і CH_2Cl_2 (х 3). У кожен реакційну посудину додають 0,8мл CH_2Cl_2 , потім 0,1М розчини в MeOH фенпропіональдегіду (46мкл, 5еквів.), бензилізоціаніду (43мкл, 5еквів.) і N-BOC-антранілової кислоти (83мг, 5еквів.). Реакційні суміші струшують протягом ночі при кімнатній температурі і промивають метанолом (х 3) і CH_2Cl_2 (х 3). Потім кожен смола обробляють 10% ТФК у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі протягом 3 годин (1,3мл), потім промивають CH_2Cl_2 (х 2). Потім зразок упарюють у SAVANT при кімнатній температурі протягом 3 годин і одержують 20мг неочищеного продукту.

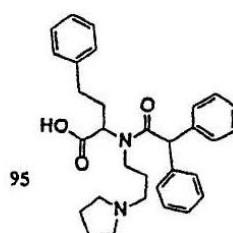
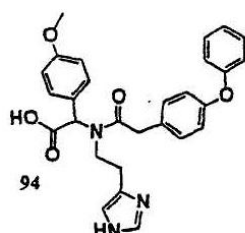


Сполука	Час утримання	Мас-спектр	УФ (220нм), А%
82	10,45	517	70
83	8,68 і 9,18	455	95
84	8,24 і 9,08	433	97
85	4,90 і 5,40	345	95
86	8,31 і 9,51	509	50
87	10,88 і 11,25	497	100
88	9,58 і 10,08	503	95
89	7,14 і 7,37	407	41
90	4,07 і 5,14	453	44
91	11,88 і 12,28	441	44
92	6,54 і 6,77	490	100
93	9,38 і 10,35	481	100

Приклад 11

Загальний твердофазний синтез кислот за допомогою гідроксидного відділення зв'язаного зі смолою лінкера безпечного захоплення (IXa)

Попередньо поміщають смолу (IXa) (60мг) у ТГФ для набрякання. До смоли (IXa) добавляють послідовно 0,5М розчини альдегіду (XV) (10еквів.), аміну (2-(5-імідазол)етиламіну або 3-(1-піролідин)пропіламіну) (10еквів.) і карбонової кислоти (XXVT) (10еквів.) у суміші ТГФ:MeOH (1:1) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Смолу послідовно промивають CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА, ТГФ і MeOH, сушать у високому вакуумі та одержують зв'язаний із смолою продукт. Обробка BOC₂O (10екв.), Et₃N (10екв.) і ДМАР у CH₂Cl₂ (15 годин) дає активований зв'язаний із смолою продукт. До смоли добавляють гідроксид натрію (5мг) у суміші ТГФ:H₂O (1:1) і струшують протягом 20 годин. Розчинник випаровують у вакуумі та одержують потрібну кислоту, про чистоту якої А% по методу РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія) судять по А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання). Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм, 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100% CH₃CN, 5хв., при швидкості 1мл/хв. Потрібні продукти значні як (M+1). Приклади кислот, синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче.



Сполука	Час утримання	Мас-спектр	ELSD, А%
---------	---------------	------------	----------

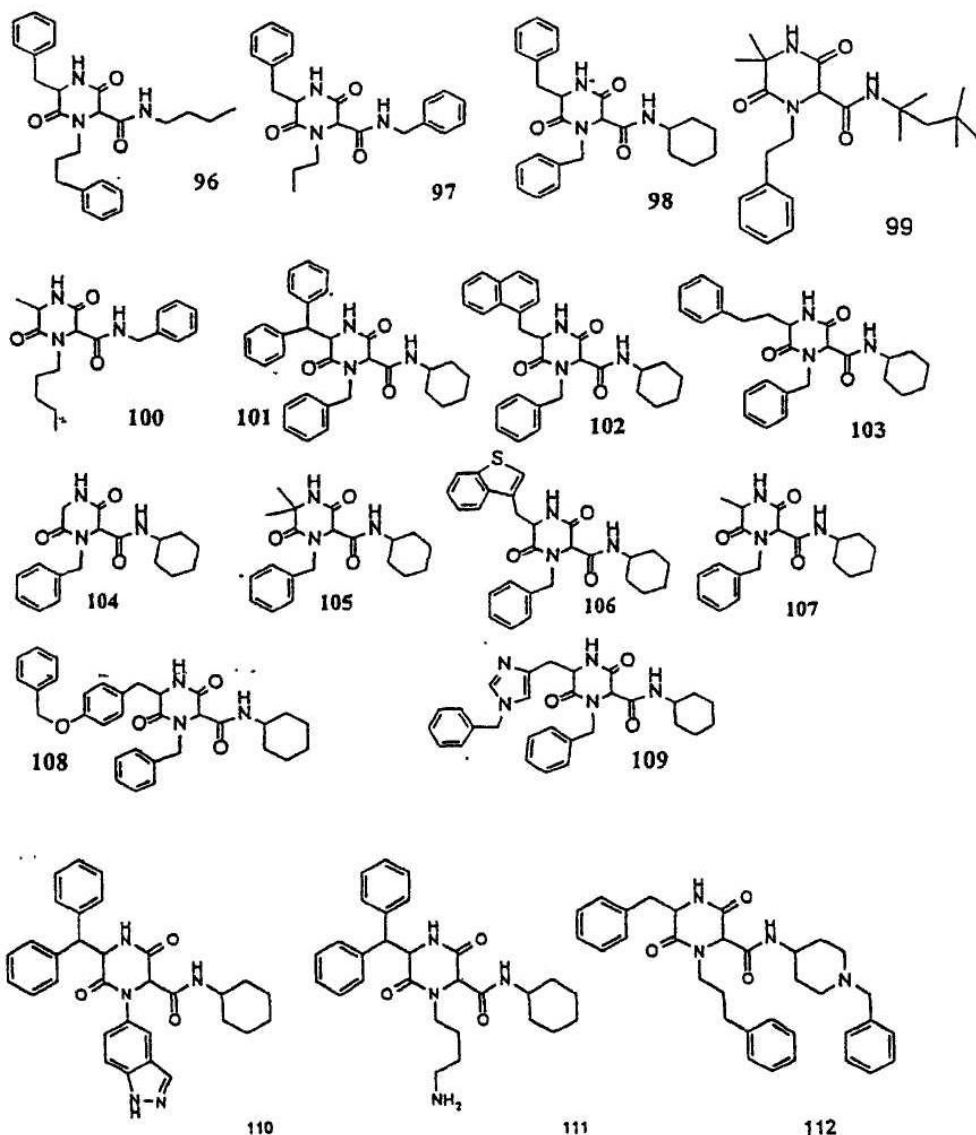
94	4,80	485	100
95	4,23	484	89

Приклад 12

Загальний синтез у розчині сполук дикетопіперазину формули (VI) за допомогою "3-стадійного методу в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XIV), (XXXVII), (XVI) і (IX), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції дикетопіперазину (VI) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і нагрівання, і одержують циклізовані продукти. Приклади продуктів (приклади 96-112), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 5хв., при швидкості 1мл/хв. (приклади 96-99), або з рухомою фазою 5мМ NH₄OAC·H₂O/CH₃CN, від 10% до 100%, 5хв., при швидкості 1мл/хв. (приклади 100-112). ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).

Сполука	УФ (220нм), А%	ELSD, А%	Час утримання	Мас-спектр
96	80	70	4,33	421
97	75	90	3,80	379
98	81	90	4,27/4,40	419
99	80	90	3,83	379
100	86	100	3,13	303
101	86	100	4,90	495
102	84	100	4,57/4,80	469
103	92	100	4,60	433
104	72	100	3,53	329
105	83	100	3,80	357
106	81	100	4,53/4,77	475
107	82	100	3,67	343
108	88	100	4,39/4,49	449
109	95	70	3,89/3,96	499
110	80	90	3,88/4,22	521
111	70	86	3,78/3,51	476
112	63	84	3,50/3,63	538

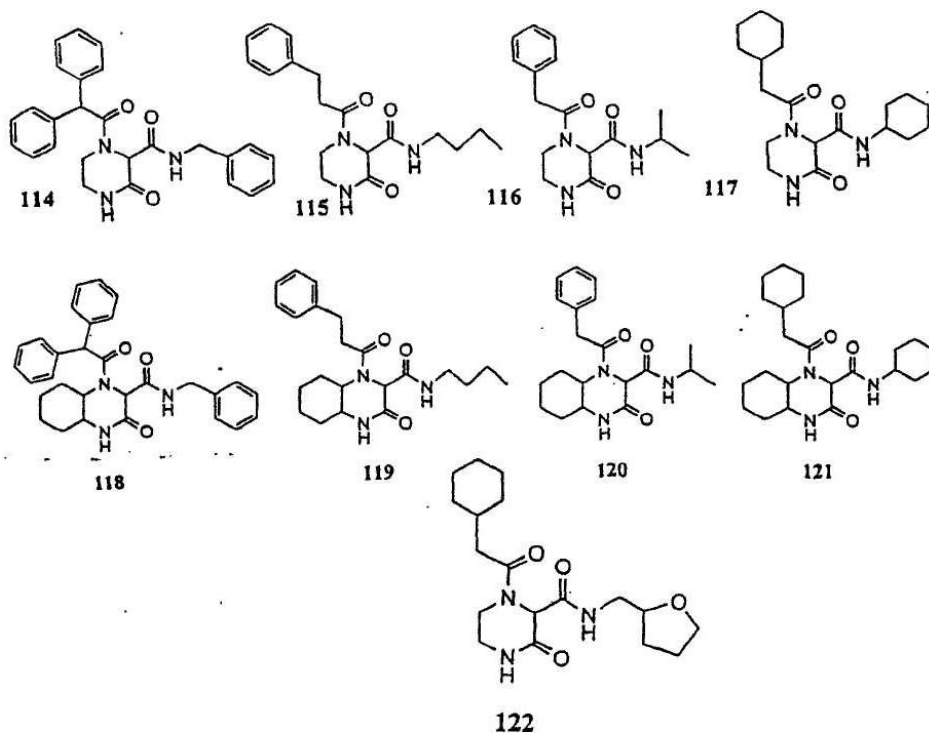


Приклад 13

Загальний синтез у розчині похідних кетопіперазину формули (VIII) за допомогою "2-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XXVI), (XXXVII), (XXVIIa) і (IX), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції (VIII) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі з наступним нагріванням, що підсилюється, і одержують циклізовані продукти. Приклади продуктів (приклади 113-122), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6х50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% ТФК у суміші H₂O - CH₃CN, від 10% до 100%, 5хв., при швидкості 1мл/хв. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).

Сполука	УФ (220нм), А%	ELSD, А%	Мас-спектр	Час утримання
114	41%	90%	427	4,17
115	43%	97%	331	3,53
116	35%	96%	303	2,90
117	32%	94%	349	3,97
118 цис	41%	90%	481	4,60
118 транс	70%	99%	481	4,63
119 цис	43%	97%	385	3,36/3,83
119 транс	47%	100%	385	4,09
120 цис	35%	96%	357	3,36/3,46
120 транс	34%	100%	357	3,63
121 цис	32%	94%	403	4,37/4,54
121 транс	57%	100%	403	4,67
122	75%	100%	351	3,29

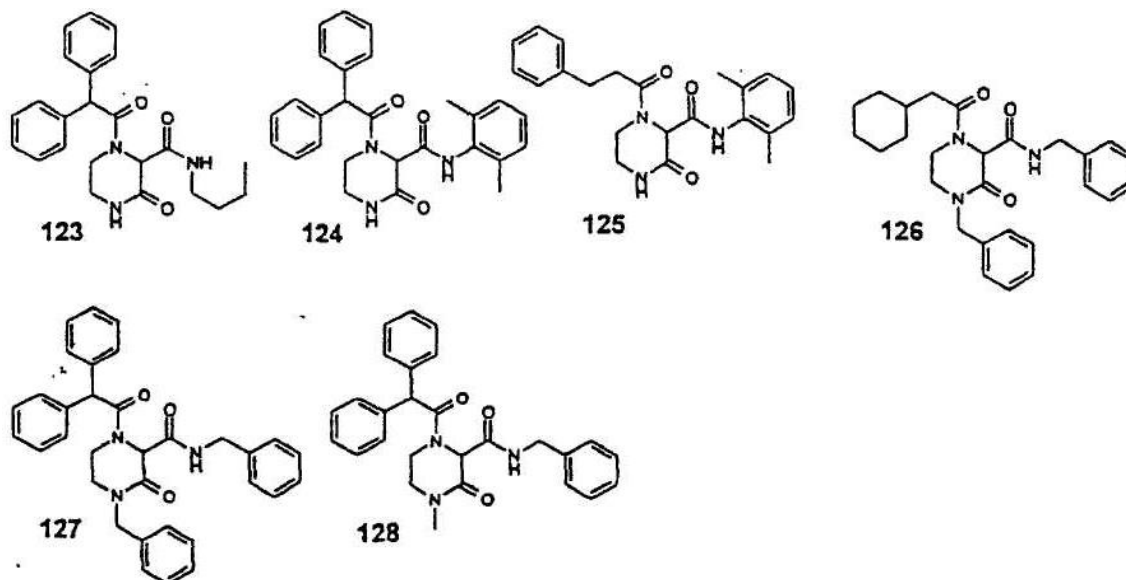


Приклад 14

Загальний синтез у розчині похідних кетопіперазину формули (VIII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XXVI), (XXXVII), (XXVII) і (IX), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції кетопіперазину (VIII) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням проміжної сполуки (XLI) і або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і нагрівання з одержанням ациклічних продуктів. До неочищеного продукту додають МР-карбонат (Зеквів.) у дихлоретані (0,4мл) і перемішують протягом ночі. Смола відфільтровують і промивають дихлоретаном, а потім фільтрат упарюють при 65°C протягом 2 годин. Приклади продуктів (приклади 123-129), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% АQ/ACN, від 10% до 100%, 5хв. (сполуки 123 і 124); 0,1% АQ/ACN, від 0% до 100%, 10хв. (сполуки 125-128). ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (М+1).

Сполука	УФ (220 нм), А%	ELSD, А%	Мас-спектр	Час утримання (хв.)
123	85	100	379	4,05
124	46	78	441	4,30
125	50	77	379	3,82
126	52	31	447	4,84
127	94	100	517	4,93
128	62	79	441	4,37

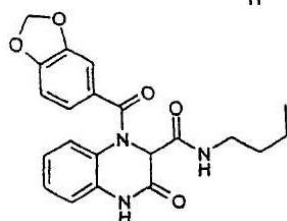
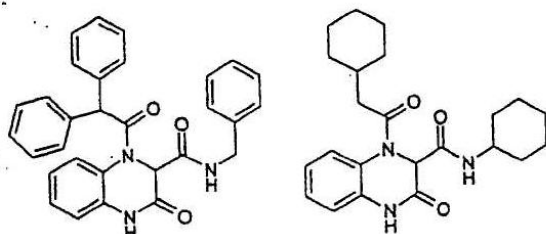
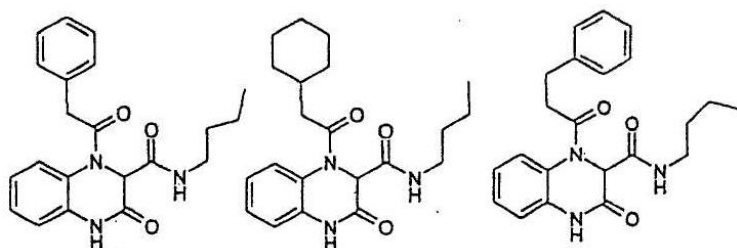
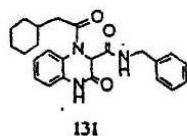
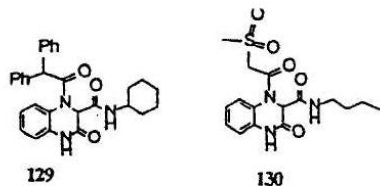


Приклад 15

Загальний синтез у розчині похідних дигідроіноксалінону формули (VIII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XXVI), (XXXVII), (XXVII) і (IX), що дають теоретично 10мкмоль кінцевого продукту реакції дигідроіноксалінону (VIII) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють з використанням або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти в дихлоретані, і нагрівання, і одержують циклізовані продукти. Приклади синтезованих продуктів, а також приклади інших продуктів, що можна одержати з використанням такої загальної методології, наводяться нижче. Приклади продуктів (приклади 129-131), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6×50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% AQ/ACN, від 0% до 100%, 5 хв. ВЕРХ з'єднана з АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).

Сполука	УФ (220нм), А%	ELSD, А%	Мас-спектр	Час утримання (хв.)
129	30	28	467	5,17
130	40	43	367	3,03
131	30	20	405	4,04

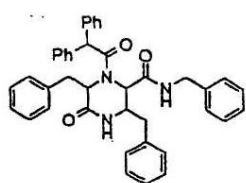


Приклад 16

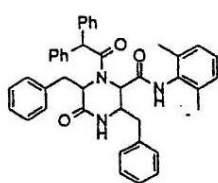
Загальний твердофазний синтез похідних кетопіперазину формули (XLII) за допомогою "3-стадійної методики в одному реакторі" із використанням багатокомпонентної реакції Угі

Зв'язані зі смолою Wang Fmoc-амінокислоти (XXXIX) (100мг: навантаження 0,70ммоль/г) обробляють 20% піперидину в ДМФА (1мл) при кімнатній температурі протягом 1 години і промивають ДМФА (x 3) і CH₂Cl₂ (x 3). Використовують рівні кількості (0,1мл) 0,1М розчинів чотирьох відповідних компонентів - сполук формул (XXVI), (XXXIX), (XLIII) і (IX), що дають теоретично 10ммоль кінцевого продукту реакції кетопіперазину (XLII) у випадку 100% конверсії. 4-Компонентну конденсацію здійснюють у метанолі при кімнатній температурі і випаровують розчинник при 65°C (протягом 2 годин, із використанням випарника SAVANT®). Стадії відщеплення захисної групи і циклізації здійснюють із використанням проміжної сполуки (XLIX) і або 10% розчину ацетилхлориду в метанолі, або 10% розчину трифтороцтової кислоти у дихлоретані, і нагрівання, і одержують циклізовані продукти. Приклади продуктів (приклади 129-131), синтезованих із використанням такої загальної методології, наводяться нижче, і їхня чистота визначена методами РХ-МС (рідинна хроматографія і мас-спектрометрія), А% по ELSD (випарний детектор світлорозсіювання) і А% по УФ. Аналіз методом РХ-МС здійснюють із використанням колонки C18, Hypersil BDS, 3м, 4,6x50мм (УФ 220нм), із рухомою фазою 0,1% AQ/ACN, від 10% до 100%, 5хв. ВЕРХ з'єднана з APCI (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Потрібні продукти значні як (M+1).

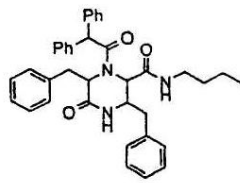
Сполука	УФ (220нм), А%	ELSD, А%	Мас-спектр	Час утримання (хв.)
132	57	67	607	10,14
133	48	54	621	10,35/10,78
134	62	77	573	10,15
135	59	72	523	9,54
136	29	33	675	11,47
137	37	33	573	10,21
138	47	48	613	11,07
139	30	33	635	10,81



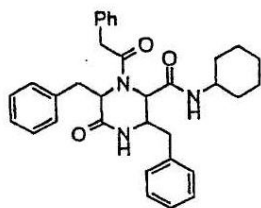
132



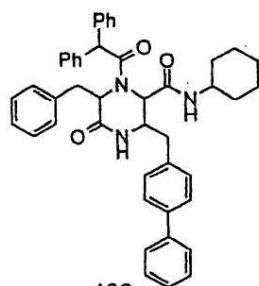
133



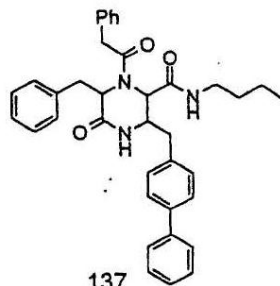
134



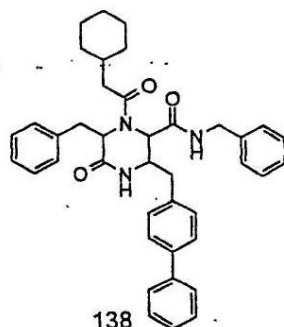
135



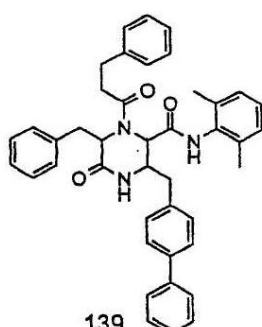
136



137



138



139

Даний винахід може бути здійснений в інших конкретних формах без відходу від його обсягу і сутності.