

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 29.01.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 29.01.1998 31.08.1998
01.09.1998 18.09.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/073007 1998/098404
1998/098708 1998/101056

(33) Země priority: US US US US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.01.2001
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US99/01923

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/38844

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2777

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 205/00	C 07 D 207/00
C 07 D 205/08	C 07 D 207/12
C 07 D 243/12	C 07 D 401/00
C 07 D 243/24	C 07 D 403/00
C 07 D 241/04	C 07 D 405/00
C 07 D 241/36	C 07 C 261/02
C 07 D 231/00	
C 07 D 233/22	

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.,
Collegetown, PA, US;

(72) Původce:
Hulme Christopher, Phoenixville, PA, US;
Morton George C., Collegetown, PA, US;
Salvino Joseph M., Schwenksville, PA, US;
Labaudiniere Richard F., Collegetown, PA, US;
Mason Helen J., Skillman, NJ, US;
Morrissette Matthew M., Pottstown, PA, US;
Ma Liang, King of Prussia, PA, US;
Cherrier Marie-Pierre, Phoenixville, PA, US;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

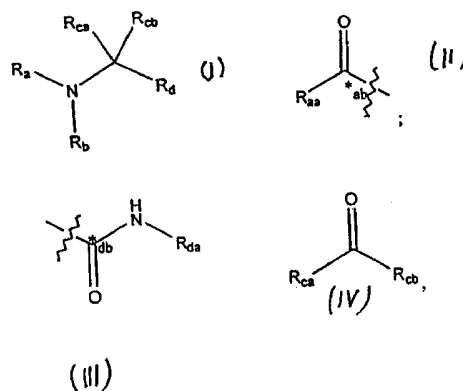
(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny a cyklizované formy této sloučeniny

(57) Anotace:

Způsob přípravy N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny obecného vzorce (I), kde R_a znamená skupinu vzorce (II); R_{aa} znamená vodík, případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu; R_b znamená vodík, případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu; R_{ca} a R_{cb} nezávisle znamenají vodík, případně substituovanou alifatickou nebo případně substituovanou aromatickou skupinu; R_d znamená skupinu vzorce (III), kde uvedený způsob zahrnuje reakci čtyř sloučenin: karbonylové sloučeniny obecného vzorce (IV), aminové sloučeniny obecného vzorce NH_2R_b , isonitrilové sloučeniny obecného vzorce NCR_{da} , kyseliny obecného vzorce R_aCO_2H , za vzniku N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny. Způsob cyklizace N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-acetamidové sloučeniny na cyklickou sloučeninu ze skupiny zahrnující

derivát 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu, derivát diketopiperazinu, derivát ketopiperazinu, laktamový derivát, derivát 1,4-benzodiazepinu a derivát dihydrochinoxalinonu a tato cyklizovaná sloučenina.



Způsob přípravy N-[alifatické nebo aromatické)karbonyl]]-2-aminoacetamidové sloučeniny a cyklizované formy této sloučeniny

Oblast techniky

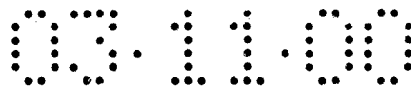
Vynález se týká způsobu přípravy N-[(alifatických nebo aromatických)karbonyl]]-2-aminoacetamidových sloučenin a jejich cyklizovaných forem.

Dosavadní stav techniky

1,4-benzodiazepin-2,5-diony jsou důležitou třídou biologicky aktivních sloučenin. U této třídy sloučenin byla prokázána inhibiční účinnost při srážení krevních destiček, antikonvulzivní účinnost, anxiolytická účinnost a protinádorová účinnost (Mc Dowell R.S. a sp., J.Am.Chem.Soc., 1994, 116, 5077; Cho N.S. a sp., J.Heterocycl.Chem., 1989, 26, 1807; Wright W.B. a sp., J.Med.Chem., 1978, 21, 1087; Jones G.B. a sp., Anti-Cancer Drug Des. 1990, 5, 249).

Diketopiperaziny jsou známými ligandy neurokinin-2-receptorů a neurokinin-3-receptorů (Gordon D.W., Steele J., Bioorg.Med.Chem.Lett., 1995, 5, 47. (b) Terret N.K., Gardner M., Gordon D.W., Kobylecki R.J., Steele J., Tetrahedron 1995, 51, 8135) a jsou vhodné při léčbě astma, zánětů, Parkinsonovy choroby, úzkosti, psychóz, epilepsie a bolesti.

Zprávy o biologické prospěšnosti ketopiperazinů se objevily v několika oblastech, a zahrnují aplikace ve formě antagonistů destičkového glykoproteínu IIb-IIIa (Takada S., Kurokawa T., Miyazaki K., Iwasa S., Ogawa Y., Pharm.Res 1997, 14, 1146) a substance P (Wright H.B., Martin D.L.,



J.Med.Chem., 1968, 11, 390) a jejich použití jako prostředků ke snižování hladiny cholesterolu (Piercey M.F., Moon M.W., Blinn J.R., Brain Res. 1986, 385, 74).

Zprávy o biologické prospěšnosti dihydrochinoxalinonů (známých také jako benzopiperazinony) se rovněž objevily v několika oblastech, a zahrnují aplikace ve formě inhibitorů aldos-reduktasy (Sarges R., Lyga J.W., J.Heterocycl.Chem.1988, 25, 1974) a částečných agonistů kyseliny gama-aminomáselné (GABA/benzodiazepin receptorový komplex (Tenbrink R.E., Im W.B., Sethy V.H., Tang A.H., Carter D.B., J.Med.Chem.1994, 37, 758), antagonistů receptoru angiotensinu 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) a je rovněž známé, že mají antivirovou účinnost související s HIV (Meichsner C., Riess G., Kleim J.P., Roesner M., Paessens A., Blunck M., Eur.Pat.Appl. EP 657166 A1 950614).

V jedné z prvních prací vedené Freidingerem (Freidinger R.M., Perlow D.S., Veber D.F., J.Org.Chem.1982, 47, 104) bylo prokázáno, že gama-laktamy jsou vhodné jako nový typ konformační zábrany v peptidech a jsou vhodné při syntéze LHRH (Samenen J., Hempel J.C., Narindray D., Regoli D., Peptides Chemistry and Biology, Proc.10th Am.Peptide Symp.1988, 137), angiotensinu II (Douglas A.J., Mulholland G., Walker B., Guthrie D.J.S., Elmore D.T., Murphy R.F., Biochem.Soc.Trans. 1988, 16, 175), pentagastrinu (Piercey M.F., Moon M.W., Blinn J.R., Dobry-Schreur P.J.K., Brain Res 1986, 385, 74) a analogů substance P. Zde popisované laktamy, jsou zejména ty, které se připraví cyklizací primárního aminu a které vedou k potenciálním ATP kompetitivním inhibitorům kinasy obsahujícím funkční skupiny umožňující obdobu N1-N6 interakce ATP vazby na

03.11.00

příslušnou kinasu (Myers M.R., He W., Hulme C., Curr.Pharm. Design.1997, 3, 473).

Bylo prokázáno, že benzodiazepiny jsou vhodné jako antagonisté GPIIb/IIIa receptoru (Ku T.W., Miller W.H., Bondinell W.E., Erhard K.F., Keenan R.M., Nichols A.J., Peishoff C.E., Samenen J.M., Wong A.S., Huffman W.J., J.Med.Chem. 1995, 38, 9-12) a mohou být vhodné při léčbě akutního infarktu myokardu, nestabilní anginy nebo mrtvice trombotického původu. Současný vývoj rozšířil terapeutické použití této třídy sloučenin na použití ve formě integrinových antagonistů (například antagonistů receptoru vitronektinu), které jsou vhodné pro stimulaci tvorby kostí a léčbu fraktur kostí, osteoporózy a dalších chorob souvisejících s kostmi (Drake F.H., W098115278-A1, 1997).

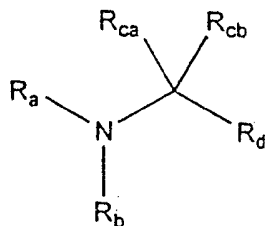
Rovněž bylo prokázáno, že dihydroimidazoly (nebo imidazolinu) mají biologické antidepresivní účinky a kromě toho, že receptory imidazolinu se významným způsobem vyskytují jak v periferním tak v centrálním nervovém systému a mají důležité úlohy při regulaci závažných fyziologických jevů (Pigini M., Bousquet P., Carotti A., Dontewill 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; a Tibirica E, Feldman J., Mermet C., Gonon F., Bousquet P.J., Pharmacol. 1987, 134, 1). Imidazolinová vazba byla rovněž předmětem rozsáhlých studií z hlediska náhrady amidové vazby v biologicky aktivních peptidech (Gilbert I., Rees D.C., Richardson R.S., Tetrahedron Lett. 1991, 32, 2277; a Jones R.F.C., Ward G.J., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3853).

Tlak na farmaceutické firmy splnit dané ekonomické podmínky se významně zvýšil po roce 1990. Následkem toho se činnost jak v oblasti průmyslu tak na akademické půdě zaměřila na nové technologie vývoje léčiv účinnějším a ekonomičtějším způsobem. Současný vývoj kombinační chemie a rychlých paralelních syntéz v rámci Lead Discovery Arena a vícekomponentních reakcí (MCR) svědčí o obnově zájmu o tuto oblast. Z praktického hlediska jsou reakce v jedné nádobě "one pot reactions" jako je Ugiho a Passeriniho reakce snadno automaticky proveditelné a umožňují snadnou a výkonnou tvorbu knihoven malých organických molekul. Přes ohromný potenciální rozsah syntéz je Ugiho reakce omezená tvorbou produktů, které jsou flexibilní a peptidického charakteru, často bývají klasifikovány jako "postrádající charakter léčiva" a vykazují problémy s biologickou dostupností. V současné době byl zveřejněn zajímavý údaj o několika nových intramolekulárních derivátech získaných touto všestrannou reakcí, při které se získají včleněním meziproductového nitrilového iontu při Ugiho reakci uvedené bráněné produkty. Alternativní přístup k přístupu uvedenému ve výše uvedené přihlášce, je chránit produkt Ugiho reakce takzvanou sekundární reakcí následující po prvotní tvorbě klasického Ugiho produktu. Příprava derivátů popsaných v této přihlášce je snadná, je možné ji provádět automatizovaným způsobem s vysokým výkonem, a uvedeným způsobem je možné připravit rozsáhlé soubory biologicky relevantních sloučenin (v rozmezí nejméně 10 000 molekul/matrice, získaných ve vhodné čistotě).

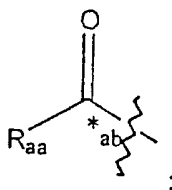
Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy N-[(alifatické nebo-aromatické)karbonyl)]-2-aminoacetamidové sloučeniny obecného

vzorce



kde R_a znamená

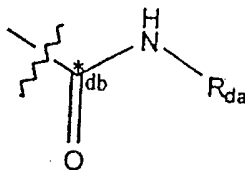


R_{aa} znamená vodík, případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu;

R_b znamená vodík, případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu;

R_{ca} a R_{cb} nezávisle znamenají vodík, případně substituovanou alifatickou nebo případně substituovanou aromatickou skupinu;

R_d znamená



; a

R_{da} znamená případně substituovanou alifatickou skupinu

nebo případně substituovanou aromatickou skupinu; a

R_{aa} skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku, nebo nejméně s jedním ze skupiny zahrnující R_b , R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh; nebo

R_b skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku, nebo nejméně s jedním ze skupiny zahrnující R_{aa} , R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh; nebo

R_{ca} a R_{cb} jsou skupiny nezávisle substituované primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí mohou reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku, nebo s nejméně jedním ze skupiny zahrnující R_{aa} , R_b , R_{ca} , R_{cb} nebo R_{da} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh; nebo

R_{da} skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s nejméně jedním ze skupiny zahrnující R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh;

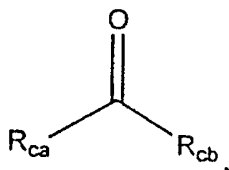
s výhradou, že v případě kdy R_{aa} je substituovaný primárním nebo sekundárním chráněným aminem, tak že po deprotekcí může reagovat s R_b přinejmenším substituovaným

aktivovanou karboxylovou kyselinou, tak R_{aa} je substituovaný jiným způsobem než alifatickou skupinou,

kde uvedený způsob zahrnuje

reakcí následujících čtyř sloučenin:

karbonylové sloučeniny obecného vzorce



aminové sloučeniny obecného vzorce

NH_2R_b ,

isonitrilové sloučeniny obecného vzorce

NCR_{da} , a

a kyseliny obecného vzorce

$\text{R}_a\text{CO}_2\text{H}$,

za vzniku N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny a N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny. Vynález se rovněž týká způsobu cyklizace N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny na cyklickou sloučeninu zvolenou ze skupiny zahrnující deriváty 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu, diketopiperazinu, ketopiperazinu, laktamu, 1,4-benzodiazepinu a dihydrochinoxalinonů, a těchto

cyklizovaných sloučenin.

Podrobný popis vynálezu

Ve výše uvedeném popisu i v následujícím popisu se používají následující výrazy, které pokud není uvedeno jinak mají následující význam:

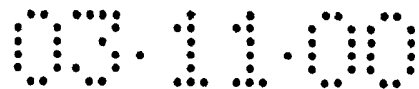
Výraz "bioisosterní s kyselinou" znamená skupinu, která má chemické a fyzikální vlastnosti poskytující biologicky velmi obdobné vlastnosti jako karboxyskupina (viz Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, str.283, "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, str.576-579 "Application of Bioisosterism to New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, str.34-38, "Bioisosteric Replacement and Development of Lead Compounds in Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, str.105-109, "Theoretical Studies Applied to Drug Design: ab initio Distributions in Bioisosteres").

Příklad vhodných bioisosterů s kyselinou zahrnují:

$-C(=O)-NHOH$, $-C(=O)-CH_2OH$, $-C(=O)-CH_2SH$, $-C(=O)-NH-CN$, a skupiny zahrnující sulfo, fosfono, alkylsulfonylkarbamoyl, tetrazolyl, arylsulfonylkarbamoyl, heteroarylsulfonylkarbamoyl, N-methoxykarbamoyl, 3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl nebo heterocyklické fenoly jako 3-hydroxyisoxazolyl a 3-hydroxy-1-methylpyrazolyl.

Výraz "kyselá funkční skupina" znamená skupinu obsahující kyselý vodík. "Odpovídající chráněné deriváty" jsou deriváty kyselé funkční skupiny ve kterých kyselý atom vodíku je nahrazen vhodnou chránicí skupinou pro zablokování nebo chránění funkční skupiny kyseliny přičemž mohou probíhat reakce sloučeniny na jiných funkčních místech. Tyto chránicí jsou pracovníkům v oboru známé, a používají se ve velkém

rozsahu pro chránění karboxylových skupin v oblasti chemie penicilinů a cefalosporinů jak se uvádí v U.S.Patentech č.3,840,556 a 3,719,667, které jsou do tohoto textu včleněny odkazem. Vhodné chránicí skupiny jsou dále uvedeny v práci autorů Green T.W. a Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley a Sons, (1991). Příklady kyselých funkčních skupin zahrnují karboxylovou skupinu (a bioisostery kyseliny), a skupiny zahrnující hydroxy, merkapto a imidazol. Příklady chránicích skupin karboxylové kyseliny zahrnují esterové skupiny jako jsou methoxymethyl, methylthiomethyl, tetrahydropyranyl, substituovaný a nesubstituovaný fenacyl, 2,2,2-trichlorethyl, terc.butyl, cinnamyl, dialkylaminoalkyl (například dimethylaminoethyl a podobně), trimethylsilyl a podobně, a amidy a hydrazidy zahrnující N,N-dimethyl, 7-nitroindolyl, hydrazid, N-fenylhydrazid C₁ až C₈ nižší alkylovou skupinu (například methyl, ethyl nebo terc.butyl a podobně); a jejich substituované deriváty jako alkoxybenzylové nebo nitrobenzylové skupiny a podobně; alkanoyloxyalkylové skupiny jako je pivaloyloxymethyl nebo propionyloxymethyl a podobně; aroyloxyalkylové skupiny jako benzoyloxyethyl a podobně; alkoxykarbonylalkylskupiny jako methoxykarbonylmethyl, cyklohexyloxykarbonylmethyl a podobně; alkoxykarbonyloxyalkylskupiny jako terc.butyloxykarbonyloxymethyl a podobně; alkoxykarbonylaminoalkylskupiny jako terc.butyloxykarbonylaminomethyl a podobně; alkylaminokarbonylaminoalkylskupiny jako methylaminokarbonylaminomethyl a podobně; alkanoylaminoalkylskupiny jako acetylaminomethyl a podobně; heterocyklylkarbonyloxyalkylskupiny jako 4-methylpiperazinylkarbonyloxymethyl a podobně; dialkylaminokarbonylalkylskupiny jako dimethylaminokarbonylmethyl a podobně; a skupiny zahrnující (5-nižší alkyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkyl jako je (5-terc.butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl a podobně; a (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkyl, jako je



(5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl a podobně.

Výraz "acyl" znamená skupinu H-CO- nebo alkyl-CO-, kde alkylová skupina je popsána v tomto textu. Výhodné acyly obsahují nižší alkyl. Příklady acylových skupin zahrnují formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, terc.butylacetyl, butanoyl a palmitoyl.

Výraz "alifatický" označuje radikál odvozený od nearomatické vazby C-H vzniklý odstraněním atomu vodíku. Tento alifatický radikál může být dále substituovaný dalšími alifatickými nebo aromatickými radikály uvedenými v tomto popisu. Příklady alifatických skupin zahrnují alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, aralkenyl, aralkyloxylakyl, aralkyloxykarbonylalkyl, aralkyl, aralkynyl, aralkyloxyalkenyl, heteroaralkenyl, heteroaralkyl, heteroaralkyloxyalkenyl, heteroaralkyloxylakyl, heteroaralkynyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl a podobně, které jsou posané v tomto textu a které mohou případně substituované a navázané na tuhý nosič (pryskyřici) přímo a nebo přes spojovací sloučeninu. Výraz "alifatický" použitý v tomto textu také zahrnuje zbytkovou, nekarboxylovou část aminokyselin přirozeného původu i aminokyselin které nejsou přirozeného původu, a které jsou popsány v tomto textu.

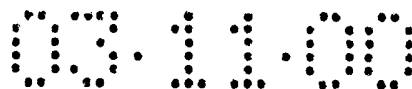
Výraz "aromatický" znamená radikál odvozený od aromatické C-H vazby odstraněním atomu vodíku. Aromatické radikály

zahrnují jak arylové tak heteroarylové kruhy uvedené v tomto popisu. Tyto arylové nebo heteroarylové kruhy mohou být dále substituované dalšími alifatickými nebo aromatickými radikály jak je uvedeno v tomto popisu. Příklady aromatických skupin zahrnují aryl, kondenzovaný cykloalkenylaryl, kondenzovaný cykloalkylaryl, kondenzovaný heterocyklylaryl, kondenzovaný heterocyklenylaryl, heteroaryl, kondenzovaný cykloalkylheteroaryl, kondenzovaný cykloalkenylheteroaryl, kondenzovaný heterocyklenylheteroaryl, kondenzovaný heterocyklylheteroaryl, a podobně, které jsou popsány v tomto textu, a které jsou případně substituované včetně připojení k tuhému (pryskyřici) přímo a nebo přes spojovací sloučeninu.

Výraz "acylamino" znamená acyl-NH-skupinu, kde acylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkenoyl" znamená alkenyl-CO-skupinu, ve které alkenylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkenyl" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o asi 2 až asi 15 atomech uhlíku, která obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné alkenylové skupiny mají 2 až asi 12 atomů uhlíku; ještě výhodnější alkenylové skupiny mají asi 2 až asi 4 atomy uhlíku. Rozvětvený řetězec znamená, že k přímému alkenylovému řetězci může být připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin jako je methyl, ethyl nebo propyl. Výraz "nižší alkenyl" znamená že tato skupina obsahuje řetězec o asi 2 až asi 4 atomech uhlíku, který může být přímý nebo rozvětvený. Alkenylová skupina může být substituovaná jedním nebo více "substituenty alkenylové skupiny", které mohou být mít stejný nebo různý význam a zahrnují skupiny ze skupiny



zahrnující halogen, alkenyloxy, cykloalkyl, kyan, hydroxy, alkoxy, karboxy, alkinyloxy, aralkoxy, aryloxy, aryloxykarbonyl, alkylthio, heteroaralkyloxy, heterocyklyl, heterocyklylalkyloxy, alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, heteroaralkyloxykarbonyl nebo Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- nebo $Y^1Y^2NSO_2-$, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aryl, aralkyl nebo heteroaralkyl, nebo v substituentu Y^1Y^2N- jeden z Y^1 a Y^2 může znamenat acyl nebo aroyl popsané v tomto textu a druhý z Y^1 a Y^2 má význam uvedený výše, nebo v substituentu Y^1Y^2NCO- nebo $Y^1Y^2NSO_2$ se substituenty Y^1 a Y^2 mohou společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené spojit za tvorby 4 až 7 členné heterocyklylové nebo heterocyklenylové skupiny. Příklady alkylových skupin zahrnují methyl, trifluormethyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, 3-pentyl, methoxyethyl, karboxymethyl, methoxykarbonyl ethyl, benzyloxykarbonylmethyl, a pyridylmethyloxykarbonylmethyl. Příklady alkenylových skupin zahrnují ethenyl, propenyl, butenyl, isobutenyl, 3-methylbut-2-enyl, pentenyl, heptenyl, oktenyl, cyklohexylbutenyl a decenyl.

Výraz "alkenyloxy" znamená alkenyl-O-skupinu, kde alkenylová skupina má význam uvedený výše. Příkladné alkenyloxyskupiny zahrnují allyloxy a 3-butenyloxy.

Výraz "alkenyloxyalkyl" znamená alkenyl-O-alkylovou skupinu ve které alkylová a alkenylová mají význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkoxy" znamená alkyl-O-skupinu, kde alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady alkoxyskupiny zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy,

butoxy a heptoxy.

Výraz "alkoxyalkyl" znamená alkyl-O-alkyl-skupinu, ve které alkylové skupiny mají každá nezávisle význam uvedený v tomto popise pro alkylovou skupinu. Příklady alkoxyalkylových skupin zahrnují methoxyethyl, ethoxymethyl, butoxymethyl, a cyklopentylmethyloxyethyl.

Výraz "aminoiminomethyl" znamená $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})$ -skupinu. Je známe, že tato skupina může být mono- nebo di-chráněná ve formě například (alkoxykarbonylamino)iminomethylové a (alkoxykarbonylamino)alkoxykarbonyliminomethylové skupiny.

Výraz "alkoxykarbonyl" znamená alkyl-O-CO-skupinu, kde alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady alkoxykarbonylových skupin zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, a terc.butyloxykarbonyl.

Výraz "alkoxykarbonylalkyl" znamená alkyl-O-OC-alkylovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné skupiny zahrnují methoxy- a ethoxykarbonylmethyl a karbonylethyl.

Výraz "alkyl" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až asi 15 atomech uhlíku v řetězci. Výhodné alkylové skupiny mají 1 až asi 12 atomů uhlíku. Rozvětvený řetězec znamená, že k přímému alkylovému řetězci může být připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin jako je methyl, ethyl nebo propyl. Výraz "nižší alkyl" znamená že tato skupina obsahuje řetězec o asi 1 až asi 4 atomech uhlíku, který může být přímý nebo rozvětvený. Alkylová skupina může být substitovaná jedním nebo více "substituenty alkylové skupiny", které mohou být

mít stejný nebo různý význam a zahrnují skupiny ze skupiny zahrnující halogen, alkenyloxy, cykloalkyl, aroyl, kyan, hydroxy, alkoxy, karboxy, alkinyloxy, aralkoxy, aryloxy, aryloxykarbonyl, alkylthio, heteroarylthio, aralkylthio, arylsulfonyl, alkylsulfonyl, alkylfosfonat, heteroaralkyloxy, heterocyklyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, (alkoxykarbonylamino)iminomethyl, (alkoxykarbonylamino)-alkoxykarbonylaminomethyl, heteroaralkyloxykarbonyl nebo Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- nebo $Y^1Y^2NSO_2-$, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aryl, heteroaroyl, aralkyl nebo heteroaralkyl, nebo v substituentu Y^1Y^2N- jeden z Y^1 a Y^2 může znamenat acyl, alkoxykarbonyl, nebo aroyl popsané v tomto textu a druhý z Y^1 a Y^2 má význam uvedený výše, nebo v substituentu Y^1Y^2NCO- nebo $Y^1Y^2NSO_2-$ se substituenty Y^1 a Y^2 mohou společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené spojit za tvorby 4 až 7 členné heterocyklylové nebo heterocyklylenylové skupiny. Příklady alkylových skupin zahrnují methyl, trifluormethyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, nonyl, decyl, 3-pentyl, methoxyethyl, karboxymethyl, methoxykarbonylethyl, benzyloxykarbonylmethyl, a pyridylmethyloxykarbonylmethyl. Příklady výhodných substituentů alkylových skupin zahrnují kondenzovaný arylcykloalkenyl, kyan, kondenzovaný arylheterocyklyl, aralkylthio, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- , kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, hydroxy, heterocyklyl, aralkoxy, alkoxykarbonyl, alkylthio, aryloxy, aroyl, heteroaroyl,

arylsulfonyl, heteroarylthioalkylfosfonat, alkylsulfonyl, (alkoxykarbonylamino)iminomethyl, (alkoxykarbonylamino)-alkoxykarbonyliminomethyl a cykloalkyl.

Výraz "alkylkarbamoyl" znamená skupinu alkyl-NH-CO- ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkylfosfonat" znamená skupinu $(\text{alkyl-O})_2\text{P=O-}$ ve které každá alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkylsulfinyl" znamená skupinu alkyl-SO- ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylsulfinylové skupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená nižší alkyl.

Výraz "alkylsulfonyl" znamená skupinu $\text{alkyl-SO}_2\text{-}$ ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylsulfonylové skupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená nižší alkyl.

Výraz "alkylsulfonylkarbamoyl" znamená skupinu $\text{alkyl-SO}_2\text{-NH-C(=O)-}$ ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylsulfonylkarbamoylové skupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

Výraz "alkylthio" znamená skupinu alkyl-S- ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Příklady alkylthioskupin zahrnují methythio, ethylthio, isopropylthio, a heptylthio.

Výraz "alkinyl" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o asi 2 až asi 15 atomech uhlíku, která obsahuje trojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné

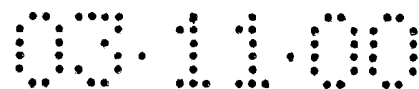
alkynylové skupiny mají 2 až asi 12 atomů uhlíku; ještě výhodnější alkynylové skupiny mají asi 2 až asi 4 atomy uhlíku. Rozvětvený řetězec znamená, že k přímému alkynylovému řetězci může být připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin jako je methyl, ethyl nebo propyl. Výraz "nižší alkynyl" znamená, že tato skupina obsahuje řetězec o asi 2 až asi 4 atomech uhlíku, který může být přímý nebo rozvětvený. Alkynylová skupina může být substituovaná jedním nebo více "substituenty alkynylové skupiny", které mohou být mít stejný nebo různý význam a zahrnují skupiny ze skupiny zahrnující halogen, alkenyloxy, cykloalkyl, kyan, hydroxy, alkoxy, karboxy, alkynyloxy, aralkoxy, aryloxy, aryloxykarbonyl, alkylthio, heteroaralkyloxy, heterocyklyl, heterocyklylalkyloxy, alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, heteroaralkyloxykarbonyl nebo $Y^1Y^2N^-$, $Y^1Y^2NCO^-$ nebo $Y^1Y^2NSO_2^-$, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aryl, aralkyl nebo heteroaralkyl, nebo v substituentu $Y^1Y^2N^-$ jeden z Y^1 a Y^2 může znamenat acyl nebo aroyl popsané v tomto textu a druhý z Y^1 a Y^2 má význam uvedený výše, nebo v substituentu $Y^1Y^2NCO^-$ nebo $Y^1Y^2NSO_2^-$ se substituenty Y^1 a Y^2 mohou společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené spojit za tvorby 4 až 7 členné heterocyklylové nebo heterocyklylenylové skupiny. Příklady alkylových skupin zahrnují methyl, trifluormethyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, 3-pentyl, methoxyethyl, karboxymethyl, methoxykarbonyl, benzyloxykarbonylmethyl, a pyridylmethoxykarbonylmethyl. Příklady alkynylových skupin zahrnují ethynyl, propynyl, butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, pentynyl, heptynyl, oktynyl, a decynyl.

Výraz "alkynyloxy" znamená skupinu alkynyl-O- ve které alkynylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady

alkinyloxy skupin zahrnují propinyloxy a 3-butinyloxy.

Výraz "aminokyselina" znamená aminokyselinu zvolenou ze skupiny zahrnující aminokyseliny přirozeného původu a aminokyseliny které nejsou přirozeného původu popsané v tomto popisu. Výhodné aminokyseliny jsou aminokyseliny obsahující α -aminoskupinu. Aminokyseliny mohou být neutrální, pozitivní nebo negativní v závislosti na substituentech v postranním řetězci. "Neutrální aminokyselina" znamená aminokyselinu obsahující nenabitě substituenty v postranním řetězci. příklady neutrálních aminokyselin zahrnují alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methionin, glycin, serin, threonin, a cystein. "Pozitivní aminokyselina" znamená aminokyselinu, která obsahuje při fyziologické hodnotě pH pozitivně nabitě substituenty v postranním řetězci. Příklady pozitivních aminokyselin zahrnují lysin, arginin a histidin. "Negativní aminokyselina" znamená aminokyselinu, která obsahuje při fyziologické hodnotě pH substituenty v postranním řetězci o celkovém negativním náboji. Příklady negativních aminokyselin zahrnují kyselinu aspartovou a kyselinu glutamovou. Výhodné aminokyseliny jsou α -aminokyseliny. Příklady aminokyselin přirozeného původu zahrnují isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methionin, glycin, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, histidin, kyselinu aspartovou a kyselinu glutamovou.

Výraz "aminokyselina, která není přirozeného původu" znamená aminokyseliny, které nejsou zahrnuté v kodónu nukleové kyseliny. Příklady aminokyselin které nejsou přirozeného původu zahrnují například D-isomery aminokyselin přirozeného původu uvedených výše; Aib (kyselina aminobutyrová), β Aib (kyselina 3-aminoisobutyrová), Nva (norvalin), β -Ala, Aad



(kyselina 2-aminoadipová), β Aad (kyselina 3-aminoadipová), Abu (kyselina 2-aminobutyrová), Gaba (kyselina gama-aminobutyrová), Acp (kyselina 6-aminokapronová), Dbu (kyselina 2,4-diaminobutyrová), kyselinu α -aminopimelovou, TMSA (trimethylsilyl-Ala), alle (allo-isoleucin), Nle (norleucin), terc.Leu, Cit (citrullin), Orn, Dpm (kyselina 2,2'-diaminopimelová), Dpr (kyselina 2,3-diaminopropionová), α -nebo β -Nal, Cha (cyklohexyl-Ala), hydroxyprolin, Sar (sarkosin) a podobně; cyklické aminokyseliny; N- α -alkylované aminokyseliny jako je MeGly (N- α -methylglycin, EtGly (N- α -ethylglycin) a EtAsn (N- α -ethylasparagin); a aminokyseliny ve kterých α -uhlík je substituovaný dvěma postranními řetězci. Názvy aminokyselin přirozeného původu i aminokyselin které nejsou přirozeného původu jsou v tomto textu uváděné podle konvence navržené komisí IUPAC pro nomenklaturu organické chemie a subkomisí IUPAC-IUB pro nomenklaturu biochemie uvedené v "Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975). Pokud se názvy a zkratky aminokyselin a zbytků použitých v tomto popisu a v připojených patentových nárocích liší od uvedených doporučení, jsou tyto jiné názvy a zkratky objasněny.

Výraz "postranní řetězec aminokyselin" znamená u α -aminokyselin substituent nacházející se mezi aminoskupinou a karboxyskupinou. Příklady "odpovídajících chráněných derivátů" postranních řetězců aminokyselin jsou uvedeny v práci T.W.Green a P.G.M.Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Výraz "chránící skupina aminoskupiny" znamená snadno sejmutebnou skupinu známou v oboru k chránění aminoskupiny před nežádoucími reakcemi během syntézy, kterou lze následně

selektivně sejmout. Použití amin-chránících skupin proti tvorbě nežádoucích reakcí během syntézy je v oboru dobře známé, a je známé mnoho takovýchto chránících skupin uvedených například v práci Greene T.H. a Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley a Sons, New York (1991), včleněné do tohto textu odkazem. Výhodné amin-chránící skupiny jsou acylové skupiny zahrnující formyl, acetyl, chloracetyl, trichloracetyl, o-nitrofenylacetyl, o-nitrofenoxyacetyl, trifluoracetyl, acetoacetyl, 4-chlorbutyryl, isobutyryl, o-nitrocinnamoyl, pikolinoyl, acylisothiokyanat, aminokaproyl, benzoyl a podobně, a acyloxyskupiny, zahrnující methoxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, 2,2,2-trifluorethoxykarbonyl, 2-trimethylsilylethoxykarbonyl, vinyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl, terc.butyloxykarbonyl (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl (CBZ), p-nitrobenzyloxykarbonyl, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonyl a podobně.

Výraz "chránící skupina aminoskupiny labilní vůči kyselině" znamená chránící skupinu aminoskupiny kterou lze snadno sejmout zpracováním s kyselinou, zatímco vůči dalším činidlům je relativně stabilní. Výhodné chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC), 2-(4-bifenyloxy)-isopropoxykarbonyl.

Výraz "chránící skupina aminoskupiny labilní vůči bazi" znamená chránící skupinu aminoskupiny kterou lze snadno sejmout zpracováním s bází, zatímco vůči dalším činidlům je relativně stabilní. Výhodné chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc).

Výraz "chránicí skupina aminoskupiny labilní při hydrogenaci" znamená chránicí skupinu aminoskupiny kterou lze snadno sejmout hydrogenací, zatímco vůči dalším činidlům je relativně stabilní. Výhodná chránicí skupina aminoskupiny labilní při hydrogenaci je benzyloxykarbonyl (CBZ).

Výraz "chránicí skupina kyseliny labilní při hydrogenaci" znamená chránicí skupinu kyseliny kterou lze snadno sejmout hydrogenací, zatímco vůči dalším činidlům je relativně stabilní. Výhodná chránicí skupina kyseliny labilní při hydrogenaci je benzyloxy.

Výraz "analog" znamená sloučeninu která obsahuje chemicky modifikovanou formu specifické sloučeniny nebo třídy sloučenin, která si zachovává farmaceutické a/nebo farmakologické vlastnosti typické pro danou specifickou sloučeninu nebo třídu sloučenin.

Výraz "aralkenyl" znamená skupinu aryl-alkenyl-, ve které aryl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné aralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylovou skupinu. Příkladem aralkenylové skupiny je 2-fenylethyl.

Výraz "aralkoxy" znamená skupinu aralkyl-O-, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aralkoxy-skupin zahrnují benzyloxy, a 1- nebo 2-naftalenmethoxy.

Výraz "aralkoxyalkyl" znamená skupinu aralkyl-O-alkyl- ve které aralkyl a alkyl mají význam uvedený v tomto textu. Příkladem aralkoxyalkylové skupiny je benzyloxyethyl.

Výraz "aralkoxykarbonyl" znamená skupinu aralkyl-O-CO-,



ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příkladem aralkoxykarbonylové skupiny je benzoxykarbonyl.

Výraz "aralkoxykarbonylalkyl" znamená skupinu aralkyl-00C-alkyl-, ve které aralkyl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné příklady těchto skupin zahrnují benzyloxy- methyl a -ethyl.

Výraz "aralkyl" znamená alkylovou skupinu substituovanou jednou nebo více arylóvými skupinami, a kde aryl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady aralkylových skupin zahrnují benzyl, 2,2-difenylethyl, 2,2-difenylethyl, 2-fenethyl a naftalenmethyl.

Výraz "aralkylamino" znamená skupinu aryl-alkyl-NH-, kde aryl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "aralkyloxyalkenyl" znamená skupinu aralkyl-0-alkenyl, ve které aralkyl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem aralkyloxyalkenylóvé skupiny je 3-benzyloxyalkyl.

Výraz "aralkylsulfonyl" znamená skupinu aralkyl-SO₂-, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "aralkylsulfynyl" znamená skupinu aralkyl-SO-, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "aralkylthio" znamená skupinu aralkyl-S-, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příkladem aralkylthioskupiny je benzylthio.

Výraz "aroyl" znamená skupinu aryl-CO-, ve které aryl má

03.11.00

význam uvedený v tomto popisu. Příklady aroylových skupin zahrnují benzoyl, a 1- a 2-naftoyl.

Výraz "aroylamino" znamená skupinu aroyl-NH-, kde aroyl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "aryl" znamená aromatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém o asi 6 až asi 14 atomech uhlíku, výhodně o asi 6 až asi 10 atomech uhlíku. Arylová skupina může případně být substituovaná jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam uvedený v tomto popisu. Příklady arylových skupin zahrnují fenyl a naftyl, nebo substituované fenylové nebo naftylové skupiny. Výhodné arylové skupiny jsou fenyl nebo naftyl.

Výraz "aralkenyl" znamená skupinu aryl-alkenyl-, ve které aryl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné alkenylové skupiny zahrnují C₂-C₁₂ alkenylové skupiny. Příklady arylalkenylových skupin zahrnují styryl, 4-fenyl-1,3-pentadienyl, 2,5-dimethyl-2-fenyl-4-hexenyl.

Výraz "aralkinyl" znamená skupinu aryl-alkinyl-, ve které aryl a alkinyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady arylalkinylových skupin zahrnují fenylacetylen a 3-fenylbut-2-ynyl.

Výraz "aryldiazo" znamená aryl-azo-skupinu, ve které aryl a azoskupina mají význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "arylkarbamoyl" znamená aryl-NHCO-skupinu, ve které aryl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "kondenzovaný arylcykloalkenyl" znamená skupinu

odvozenou z kondenzace arylu a cykloalkenylu, které mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované arylcykloalkenyly jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a cykloalkenyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný arylcykloalkenyl jako variabilní systém může být navázán přes kterýkoli atom kruhového systému kde je to možné. Kondenzovaný arylcykloalkenyl může případně být substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Příklady kondenzovaného arylcykloalkenylu zahrnují 1,2-dihydronaftalen, inden a podobně.

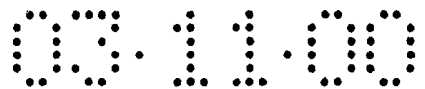
Výraz "kondenzovaný arylcykloalkyl" znamená skupinu odvozenou z kondenzace arylu a cykloalkylu které mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované arylcykloalkyly jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a cykloalkyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný arylcykloalkyl jako variabilní systém může být navázán přes kterýkoli atom kruhového systému kde je to možné. Kondenzovaný arylcykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedeny v tomto popisu. Příklady kondenzovaných arylcykloalkylových skupin zahrnují 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, 5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl a podobně. Výhodný kondenzovaný arylcykloalkyl je indanyl.

Výraz "kondenzovaný arylheterocyklonyl" znamená skupinu odvozenou z kondenzace arylu a heterocyklonylu které jsou uvedené v tomto popisu. Výhodné kondenzované arylheterocyklonyly jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a heterocyklonyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný arylheterocyklonyl, jako variabilní systém, může být připojen přes kterýkoli atom kruhového systému u kterého



to je možné. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylovou částí kondenzovaného arylheterocyklylu znamená, že jako kruhový atom je obsažen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný arylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku kondenzovaného arylheterocyklylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku nebo síry heterocyklylového podílu kondenzovaného arylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných arylheterocyklylových skupin zahrnují 3H-indoliny, 1H-2-oxochinoly, 2H-1-oxoisoquinoly, 1,2-dihydrochinoliny, 3,4-dihydrochinoliny, indazoly, 1,2-dihydroisoquinoliny, benzotriazoly, 3,4-dihydroisoquinoliny, a podobně.

Výraz "kondenzovaný arylheterocyklyl" znamená skupinu odvozenou z kondenzace arylu a heterocyklylu které mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované arylheterocyklyly jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a heterocyklyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný arylheterocyklyl, jako variabilní systém, může být připojen přes kterýkoliv atom v kruhu u kterého to je možné. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylem znamená, že v kruhu je obsažen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný arylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku kondenzovaného arylheterocyklylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku nebo síry heterocyklylového podílu kondenzovaného arylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady výhodných



kondenzovaných arylheterocyklických kruhových systémů zahrnují indoliny, ftalimid, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, 1H-2,3-dihydroisoindol-2-yl, 2,3-dihydrobenz[f]isoindol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isochinolin-2-yl, 1,3-benzodioxol, a podobně.

Výraz "aryloxy" znamená skupinu aryl-O-, ve které aryl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady této skupiny zahrnují fenoxo a 2-naftyloxy.

Výraz "aryloxyalkyl" znamená skupinu aryl-O-alkyl-, ve které arylová nebo alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aryloxyalkylových skupin zahrnují fenoxypopyl.

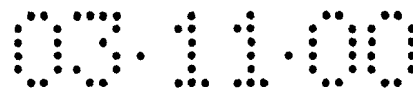
Výraz "aryloxyalkenyl" znamená skupinu aryl-O-alkenyl-, ve které arylová nebo alkenylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aryloxyalkenylových skupin zahrnují fenoxyallyl.

Výraz "aryloxykarbonyl" znamená skupinu aryl-O-CO-, ve které arylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aryloxykarbonylových skupin zahrnují fenoxycarbonyl a naftoxykarbonyl.

Výraz "aryloxykarbonylalkyl" znamená skupinu aryl-O-OC-alkyl-. Mezi výhodné skupiny patří fenoxycarbonyl-methyl a fenoxycarbonyl-ethyl.

Výraz "arylsulfonyl" znamená skupinu aryl-SO₂-, ve které arylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "arylsulfinyl" znamená skupinu aryl-SO-, ve které



arylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "arylthio" znamená skupinu aryl-S-, ve které aryllová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady arylthioskupin zahrnují fenylthio a naftylthio.

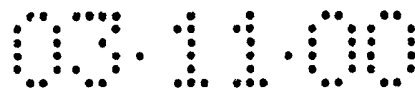
Výraz "bazický atom dusíku" znamená sp^3 nebo sp^2 hybridizovaný atom dusíku obsahující volný elektronový pár schopný protonizace. Příklady bazických atomů dusíku zahrnují případně substituovanou iminoskupinu, případně substituovanou aminoskupinu a případně substituovanou amidinovou skupinu.

Výraz "karbamoyl" znamená skupinu NH_2-CO- .

Výraz "karboxy" znamená skupinu $HO(O)C-$ (karboxylová kyselina).

Výraz "karboxyalkyl" znamená skupinu $HOOC-alkyl$, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Výhodné karboxyalkylové skupiny zahrnují karboxymethyl a karboxyethyl.

Výraz "sloučeniny podle vynálezu" a ekvivalentní vyjádření zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I) a sloučeniny vzorce (II) popsané výše, kde tento výraz tam kde to vyplývá ze souvislosti zahrnuje proléčiva, farmaceuticky přijatelné sole, a solváty například hydráty. Podobně u meziproductů, ať již jsou nebo nejsou uvedené v patentových nárocích, se tam kde to vyplývá ze souvislosti předpokládá, že zahrnují jejich soli a solváty. Z důvodů jasné formulace jsou někdy v textu tyto souvislosti zřetelně vyznačeny i v případech, kdy vyplývají ze souvislosti, což však neznámá vyloučení ostatních případů, které ze souvislosti rovněž vyplývají.



Výraz "cykloalkoxy" znamená skupinu cykloalkyl-O-, ve které cykloalkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady cykloalkoxyskupin zahrnují cyklopentyloxy, a cyklohexyloxy.

Výraz "cykloalkyl" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující od asi 3 do asi 10 atomů uhlíku. Výhodné velikosti kruhů tohoto kruhového systému obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Cykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam a které jsou uvedeny v tomto popisu. Příklady monocyklických cykloalkylových skupin zahrnují cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, a podobně. Příklady vícecyklických cykloalkylových skupin zahrnují 1-dekalin, norbornyl, adamant-(1- nebo 2)-yl, 6,6-dimethylbicyklo[3.1.1]heptan a podobně. Výhodné substituenty kruhového systému cykloalkylu alkyl, aralkoxy, amidino, hydroxy, nebo Y¹Y²N- mající význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "cykloalkylkarbonyl" znamená skupinu cykloalkyl-CO-, kde cykloalkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady cykloalkylkarbonylových skupin zahrnují cyklopropylkarbonyl.

Výraz "cykloalkenyl" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující od asi 3 do asi 10 atomů uhlíku, výhodně od asi 5 do asi 10 atomů uhlíku, který obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné velikosti kruhů kruhového systému zahrnují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Cykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam a které jsou uvedeny v tomto popisu. Příklady monocyklických

cykloalkenylových skupin zahrnují cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, a podobně. Příkladem vícecyklické cykloalkenylové skupiny je norbornylenyl. Výhodné substituenty kruhového systému cykloalkylu jsou amidinová skupina nebo Y^1Y^2N- které mají význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "derivát" znamená chemicky modifikovanou sloučeninu, přičemž se předpokládá že tato modifikace, jako je tvorba esteru nebo amidu kyseliny, zavedení chránících skupin, jako benzylové skupiny u alkoholu nebo thiolu, a terc.butoxykarbonylové skupiny u aminu, je pro běžně zkušeného chemika rutinní záležitostí.

Výraz "diazó" znamená dvojmocný radikál $-N=N-$.

Výraz "účinné množství" znamená takové množství sloučeniny/kompozice podle vynálezu, které je účinné k tvorbě požadovaného terapeutického účinku.

Výraz "elektrondonorová skupina" znamená skupinu uvolňující nebo předávající elektrony více než vodík v případě jeho umístění do stejné polohy molekuly. Viz J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. vydání, John Wiley a Sons, str. 238 (1985). Tyto typy skupin jsou v oboru dobře známé. Jejich příklady zahrnují alkyl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaralkyl, heteroaryl, nebo heterocyklyl.

"Přípravky vhodné pro nasální nebo inhalační podání" jsou přípravky vhodné pro nasální nebo inhalační podání pacientovi. Přípravek tohoto typu může obsahovat nosič v práškové formě mající velikost částic v rozmezí například 1 až 500 μm (včetně velikostí částic v rozmezí mezi 20 a 500 μm v přírůstcích po 5

μm jako například 30 μm , 35 μm atd). Vhodné přípravky s tekutým nosičem pro podání například ve formě nosního spreje nebo ve formě nosních kapek, obsahují vodné nebo olejové roztoky účinné složky. Přípravky vhodné pro aerosolové podání lze připravit obvyklými způsoby a tento podávací systém může obsahovat další terapeutické prostředky. Aplikace inhalační terapie je snadná s použitím dávkovacích inhalátorů.

"Přípravky vhodné pro orální podání" jsou přípravky ve formě vhodné pro orální podání pacientovi. Tyto přípravky mohou být ve formě dělených jednotek jako jsou tobolky, oplatky nebo tablety, kde každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné složky; dále ve formě prášku nebo granulí; jako roztok nebo suspenze ve vodné tekutině nebo v nevodné tekutině; nebo ve formě emulze typu olej-voda nebo voda-olej. Účinná složka také může být ve formě bolu, lektvaru nebo pasty.

"Přípravky vhodné pro parenterální podání" jsou přípravky vhodné pro parenterální podání pacientovi. Tyto přípravky jsou sterilní a zahrnují emulze, suspenze, vodné a nevodné injekční roztoky, které mohou obsahovat suspenzační prostředky, zahušťovací prostředky, a antioxidanty, pufrů, bakteriostatika a rozpouštěné prostředky udržující prostředek isotonický a s vhodně upraveným pH s krví určeného příjemce.

"Přípravky vhodné pro rektální podání" jsou přípravky vhodné k rektálnímu podání pacientovi. Tento přípravek je výhodně ve formě čípků, které lze připravit smísením sloučenin podle vynálezu s vhodnými nedráždivými přísadami nebo nosiči jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo čípkový vosk, které jsou tuhé při teplotě místnosti, ale při tělesné teplotě jsou tekuté a proto v rektu nebo ve vaginální dutině tají a

uvolňují aktivní složku.

"Přípravky vhodné pro systemické podání" jsou přípravky vhodné pro systemické podání pacientovi. Přípravek je výhodně ve formě vhodné pro injekční podání, zahrnující transmuskulární, intravenózní, intraperitoneální a subkutánní podání. Při přípravě injekcí se sloučeniny podle vynálezu zpracují do roztoků výhodně pomocí fyziologicky kompatibilních pufrů jako je Hankův nebo Ringerův roztok. Kromě toho lze sloučeniny podle vynálezu zpracovat do pevné formy a před použitím přípravek rozpustit nebo suspendovat. Tato forma zahrnuje i lyofilizované formy. Systemické podání lze také realizovat transmukózními nebo transdermálními prostředky. V případě transmukózního nebo transdermálního podání je zapotřebí aby aplikované přípravky obsahovaly prostředky podporující penetraci vhodné pro příslušnou bariéru. Prostředky podporující penetraci jsou v oboru obecně známé, a zahrnují například žlučové soli a deriváty kyseliny fusidové. Kromě toho lze k usnadnění permeace použít detergenty. Transmukózní podání lze provést s použitím například nosních sprejů nebo čípků. Pro orální podání jsou sloučeniny zpracovány do forem obvyklých pro orální podání jako jsou tobolky, tablety a tonika.

"Přípravky vhodné pro topické podání" jsou přípravky, které jsou ve formě vhodné pro topické podání pacientovi. Přípravek může být ve formě mastí, balzámů, prášků, sprejů a inhalačních přípravků, gelů (s vodným nebo alkoholovým základem) a krémů pro topické podání, které jsou v oboru obecně známé, nebo je možné sloučeninu včlenit do maticového základu a formulovat přípravek jako náplast, ze které se sloučenina řízeně uvolňuje přes transdermální bariéru. Při zpracování do formy mastí se účinné složky mohou

použít buď s parafinovým nebo s vodou mísitelným masťovým základem. Alternativně je možné účinné složky formulovat do krému se základem typu olej ve vodě. Přípravky vhodné pro topické podání do očí zahrnují oční kapky, kdy účinná složka se rozpustí nebo se suspenduje ve vhodném nosiči, a zejména se účinná složka rozpouští ve vodném rozpouštědle. Přípravky vhodné pro topické podání v dutině ústní zahrnují bonbony, obsahující účinnou složku v chuťově přijatelném základě, obvykle v sacharose a arabské gumě nebo tragantu; pastilky obsahují účinnou složku v inertním základě jako je želatina a glycerin, nebo sacharosa a arabská guma; a ústní vody obsahující účinnou složku ve vhodném tekutém nosiči.

"Přípravky vhodné pro vaginální podání" jsou přípravky ve formě vhodné pro vaginální podání pacientovi. Tento přípravek může být ve formě pesarů, tampónů, krémů, gelů, past, pěn nebo sprejů obsahujících kromě účinné složky, kde nosiče pro uvedený účel jsou v oboru známé.

Výraz "halogen znamená fluor, chlor, brom nebo jod. Výhodné jsou fluor, chlor nebo brom, a nejvýhodnější jsou fluor nebo chlor.

Výraz "heteroaralkenyl" znamená skupinu heteroaryl-alkenyl-, ve které heteroaryl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroaralkenylly obsahují nižší alkenylovou skupinu. Příklady aralkenyllových skupin zahrnují 4-pyridylvinyl, thienylethenyl, pyridylethenyl, imidazolylethenyl, pyrazinylethenyl.

Výraz "heteroaralkyl" znamená skupinu heteroaryl-alkyl-, ve které heteroaryl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroaralkylly obsahují nižší

alkylovou skupinu. Příklady heteroaralkylových skupin zahrnují thienylmethyl, pyridylmethyl, imidazolylmethyl, pyrazinylmethyl.

Výraz "heteroaralkyloxy" znamená heteroaralkyl-0-skupinu, ve které heteroaralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroaralkyloxy skupiny je 4-pyridylmethoxy.

Výraz "heteroaralkyloxyalkenyl" znamená skupinu heteroaralkyl-0-alkenyl-, ve které heteroaralkyl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroaralkyloxyalkenylové skupiny je 4-pyridylmethoxyallyl.

Výraz "heteroaralkyloxyalkyl" znamená skupinu heteroaralkyl-0-alkyl-, ve které heteroaralkyl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroaralkyloxy skupiny je 4-pyridylmethoxyethyl.

Výraz "heteroaralkinyl" znamená heteroaryl-alkinyl-skupinu, ve které heteroaryl a alkinyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroaralkinyly obsahují nižší alkinylovou skupinu. Příklady heteroaralkinylových skupin zahrnují pyrid-3-ylacetylenyl, chinolin-3-ylacetylenyl, a 4-pyridylethinyl.

Výraz "heteroaroyl" znamená heteroaryl-CO-skupinu, ve které heteroaryl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady heteroaroylových skupin zahrnují thiofenoyl, nikotinoyl, pyrrol-2-ylkarbonyl, a 1- a 2-naftoyl a pyridinoyl.

Výraz "heteroaryl" znamená aromatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující asi 5 až asi 14 kruhových atomů, výhodně asi 5 až asi 10 kruhových atomů,

přičemž jeden nebo více atomů v kruhovém systému je/Jsou heteroprvek (prvky) jiné než je uhlík, například dusík, kyslík nebo síra. Výhodné velikostí kruhů zahrnují asi 5 až asi 6 kruhových atomů. "Heteroaryl" může být také substituovaný jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam a jsou v tomto popisu uvedené. Výraz aza, oxa nebo thia jako prefix před slovem heteraryl znamená, že jako atom v kruhu je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Atom dusíku heteroarylu může být bazický atom dusíku a může být oxidovaný na odpovídající N-oxid. Příklady heteroaryllových skupin zahrnují pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, chinoxaliny, ftalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridin, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, chinoliny, imidazolyl, thienopyridyl, chinazoliny, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isochinoliny, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl. Výhodné heteroaryllové skupiny zahrnují pyrazinyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, chinoliny, tetrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, benzothienyl, isoxazolyl a isothiazolyl.

Výraz "heteroarylalkenyl" znamená skupinu heteroaryl-alkenyl-, kde heteroaryl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroarylalkenyllové skupiny obsahují C₂-C₁₂alkenyllovou skupinu. Příklady heteroarylalkenyllových skupin zahrnují pyridylpentenyl, pyridylhexenyl a pyridylheptenyl.

Výraz "heteroarylalkinyl" znamená skupinu

heteroaryl-alkinyl-, kde heteroarylová a alkinylová skupina mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroarylalkinylové skupiny obsahují C₂-C₁₂alkinylovou skupinu. Příklady heteroarylalkinylových skupin zahrnují 3-pyridyl-but-2-ynyl a pyridylpropinyl.

Výraz "heteroaryldiazo" znamená heteroaryl-azo-skupinu, ve které heteroaryl a azo skupiny mají význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl" znamená skupinu odvozenou z kondenzace heteroarylu a cykloalkenylu, které mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované heteroarylcykloalkenyly jsou ty, ve kterých heteroaryl znamená fenylovou skupinu a cykloalkenyl obsahuje asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl jako variabilní systém může být navázaný přes kterýkoli atom kruhového systému kde je to možné. Označení aza, oxa, nebo thia před výrazem heteroaryl znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku kondenzovaného heteroarylcykloalkenylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku heteroarylové části kondenzovaného heteroarylcykloalkenylu může také být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Příklady kondenzovaných heterocykloalkenylových skupin zahrnují 5,6-dihydrochínolyl, 5,6-dihydroisochínolyl, 5,6-dihydrochinoxalinylyl, 5,6-dihydrochinazolinylyl, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolyl, 4,5-dihydrobenzoxazolyl, a podobně.

Výraz "kondenzovaný heteroarylcykloalkyl" znamená skupinu odvozenou z kondenzace heteroarylu a cykloalkylu, které mají význam uvedený uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované heteroarylcykloalkyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak cykloalkenyl obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný heteroarylcykloalkyl jako variabilní skupina, může být navázán přes kterýkoli atom kruhového systému u kterého je to možné. Označení aza, oxa, nebo thia jako prefix před výrazem heteroaryllového podílu kondenzovaného heteroarylcykloalkylu znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylcykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku kondenzovaného heteroarylcykloalkylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku heteroaryllové části kondenzovaného heteroarylcykloalkylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Příklady kondenzovaných heterocykloalkylových skupin zahrnují

5,6,7,8-tetrahydrochinolinylyl, 5,6,7,8-tetrahydroisochinolinylyl,
 5,6,7,8-tetrahydrochinoxalinylyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinazolyl,
 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolyl,
 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolyl,
 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onyl,
 1,3-dihydroimidazol-[4,5]-pyridin-2-onyl a podobně.

Výraz "kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl" znamená skupinu odvozenou od produktu kondenzace heteroarylu a heterocyklenylu, které mají význam uvedený uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované heteroarylheterocyklenyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak heterocyklenyl obsahují asi

5 až asi 6 atomů v kruhu. Jako variabilní skupina, může být heteroarylheterocyklyl být navázaný přes kterýkoli atom kruhového systému u kterého je to možné. Označení aza, oxa, nebo thia jako prefix před označením heteroarylého nebo heterocyklylového podílu kondenzovaného heteroarylheterocyklylu znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku kondenzovaného heteroarylazaheterocyklylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku nebo atom síry heteroarylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo atom síry heteroarylové nebo heterocyklylové nebo části kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupin zahrnují 7,8-dihydro[1,7]naftyridinyl, 1,2-dihydro[2,7]-naftyridinyl, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 1,2-dihydro-1,5-naftyridinyl, 1,2-dihydro-1,6-naftyridinyl, 1,2-dihydro-1,7-naftyridinyl, 1,2-dihydro-1,8-naftyridinyl, 1,2-dihydro-2,6-naftyridinyl, a podobně.

Výraz "kondenzovaný heteroarylheterocyklyl" znamená skupinu odvozenou z kondenzace heteroarylu a heterocyklylu, které mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné kondenzované heteroarylheterocyklyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak heterocyklyl obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, jako variabilní systém, může být navázaný přes kterýkoli atom kruhového systému u kterého to je možné. Označení aza, oxa, nebo thia

před heteroarylovým nebo heterocyklylovým podílem kondenzovaného heteroarylheterocyklylu znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku nebo atom síry heteroarylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo atom síry heteroarylové nebo heterocyklylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupin zahrnují 2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]-chinolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-benz[b][1,7]naftyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]naftyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naftyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]-naftyridinyl, 2,3-dihydro[1,4]-dioxino[2,3-b]pyridyl, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-dihydro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]-pyridyl, 6,7-dihydro[5,8]diazanaftalenyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naftyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,8]naftyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naftyridinyl a podobně.

Výraz "heteroarylsulfonylkarbamoyl" znamená heteroaryl-SO₂-NH-C(=O)- skupinu, ve které heteroaryl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "heterocyklenyl" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický uhlovodíkový kruhový systém obsahující od asi 3 do asi 13 atomů uhlíku, výhodně asi 5 až asi 13 atomů uhlíku, přičemž jeden nebo více z tohoto počtu atomů uhlíku v kruhovém systému znamená/znamenají heteroprvek (prvky) jiné než uhlík, a znamenají například atomy dusíku, kyslíku nebo síry, a kde tento kruhový systém obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík-dusík. Výhodné velikosti kruhů těchto kruhových systémů obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Označení aza, oxa nebo thia před slovem heterocyklenyl znamená, že v kruhu je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heterocyklenyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku heterocyklenylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklenylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady monocyklických azaheterocyklenylových skupin zahrnují 1,2,3,4-tetrahydropyridin, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny, 1,4,4a,5a,6,9,9a,9b-oktahydro-dibenzofuran, a podobně. Příklady oxaheterocyklenylových skupin zahrnují 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, a fluordihydrofuranyl. Příkladem vícecyklické oxaheterocyklenylové skupiny je 7-oxabicyklo[2.2.1]heptenyl. Příklady monocyklických thiaheterocyklenylových kruhů zahrnují

dihydrothiofenyl a dihydrothiapyranyl; výhodnější je dihydrothiofenyl. Výhodné substituenty kruhového systému jsou skupiny ze skupiny zahrnující amidino, halogen, alkoxykarbonylalkyl, karboxyalkyl a Y¹Y²N-, které jsou popsány v tomto popisu.

Výraz "heterocyklyl" znamená nearomatický nasycený monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující asi 3 až asi 10 kruhových atomů, výhodně asi 5 až asi 10 kruhových atomů, přičemž jeden nebo více atomů z uvedeného počtu atomů uhlíku v kruhovém systému znamená/znamenají heteroprvek (prvky) jiné než uhlík, zahrnující například atom dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodné heterocyklyly obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Označení aza, oxa nebo thia před slovem heterocyklyl znamená, že v kruhu je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, které mohou mít stejný nebo různý význam, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku heterocyklylu může být bazický atom dusíku. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady monocyklických heterocyklylových skupin zahrnují piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, 2-thioxo-4-thiazolidinonyl, tetrahydrothiopyranyl, a podobně. Výhodné heterocyklylové skupiny zahrnují pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, morfolinyl, piperidyl. Výhodné substituenty heterocyklylové skupiny zahrnují skupiny ze skupiny zahrnující alkyl, aralkyl, amidino, halogen, hydroxy, aralkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, karboxylalkyl nebo Y¹Y²N-, mající význam

uvedený v tomto popisu.

Výraz "heterocyklylalkyl" znamená heterocyklyl-alkyl-skupinu, ve které heterocyklyl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heterocyklylalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Příkladem heteroalkylové skupiny je tetrahydropyranylmethyl.

Výraz "heterocyklylalkyloxyalkyl" znamená heterocyklyl-alkyl-O-alkyl-skupinu, ve které heterocyklylalkyl a alkyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heterocyklylalkyloxyalkylové skupiny je tetrahydropyranylmethyloxymethyl.

Výraz "heterocyklyloxy" znamená heterocyklyl-O-skupinu, ve které heterocyklyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady heterocyklyloxyskupin zahrnují chinuklidyloxy, pentamethylensulfidoxy, tetrahydropyranyloxy, tetrahydrothiofenyloxy, pyrrolidinyloxy, tetrahydrofuranyloxy, 7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxy, hydroxytetrahydropyranyloxy, a hydroxy-7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxy.

Výraz "hydrat" znamená solvát, kdy molekula(molekuly) solvatu je/jsou H₂O.

Výraz "hydroxyalkyl" znamená skupina HO-alkyl-, kde alkyl má význam uvedený v tomto popisu. Výhodné hydroxyalkyly jsou ty, které obsahují nižší alkyl. Příklady hydroxyalkylových skupin zahrnují hydroxymethyl a 2-hydroxyethyl.

Výraz "hygroskopičnost" znamená sorpci vody, jak z hlediska množství tak z hlediska skupenství, která je dostatečná k ovlivnění fyzikálních nebo chemických

vlastností dané substance (Eds. J.Swarbrick a J.C.Boylan, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol.10, str.33).

"Tekuté dávková forma" znamená, že dávka účinné složky která má být podaná pacientovi je v tekuté formě, například ve formě farmaceuticky přijatelných emulzí, roztoků, suspenzí, sirupů a tinktur. Kromě účinných složek mohou tekuté dávkové formy obsahovat inertní ředidla obvykle v oboru používaná, jako je voda a další rozpouštědla, solubilizační prostředky a emulgátory, jako například ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonat, ethylacetat, benzylalkohol,benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje, zejména olej z bavlníkových semen, podzemnicový olej, klíčkový olej, olivový olej, ricinový olej a sesamový olej, glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery sorbitanu s mastnými kyselinami, nebo směsi těchto prostředků a podobně.

Výraz "modulovat" se týká schopnosti sloučeniny buď přímo (vazbou na receptor jako ligand) nebo nepřímo (jako prekurzor ligandu nebo jako induktor který podporuje tvorbu ligandu z prekurzoru) indukovat expresi genu(genů) řízenou hormonálně nebo potlačit expresi genu(genů) řízenou tímto způsobem.

"Pacient" znamená jak člověka tak další savce.

Výraz "farmaceutická kompozice" se týká kompozice obsahující sloučeninu vzorce (I), sloučeniny vzorce (II), nebo sloučeniny vzorce (III), a nejméně jednu složku vybranou ze skupiny zahrnující farmaceuticky přijatelné nosiče, ředidla, adjuvanční prostředky, přísady, nebo vehikula, jako jsou konzervační prostředky, plniva, prostředky ovlivňující rozpadavost, smáčecí prostředky, emulgační prostředky,

suspendační prostředky, sladidla, prostředky korigující chuť a vůni, parfémy, antimikrobiální prostředky, protiplísňové prostředky, kluzné prostředky, a prostředky usnadňující rozplňování, v závislosti na způsobu podání a dávkových formách. Příklady suspendačních prostředků zahrnují ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitanu, mikrokrystalickou celulosu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar, tragant, nebo směsi těchto prostředků. Prevencí před působením mikroorganismů lze zajistit pomocí různých antibakteriálních a protiplísňových prostředků, například parabenů, chlorbutanolu, fenolu, kyseliny sorbové, a podobně. Také může být žádoucí do složení zahrnout isotonizující přísady, například cukry, chlorid sodný, a podobně. Prodloužená absorpce injekční lékové formy se docílí použitím prostředků oddalujících absorpci, například monostearatu hlinitého a želatiny. Příklady vhodných nosičů, ředidel, rozpouštědel a vehikul zahrnují vodu, ethanol, polyoly, a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako je olivový olej) injektovatelné organické estery jako ethyloleat. Příklady přísad zahrnují laktosu, mléčný cukr, citran sodný, dihydrofosforečnan vápenatý. Příklady prostředků usnadňujících rozpádatost zahrnují škrob, kyselinu alginovou a určité komplexní silikáty. Příklady kluzných prostředků zahrnují stearan hořečnatý, laurylsíran sodný, talek a rovněž polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti.

Výraz "farmaceuticky přijatelný" znamená přívlástek označující v rámci správného lékařského posouzení vhodnost pro použití ve styku s buňkami člověka nebo nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, dráždivosti, alergické reakce a podobně, při zdůvodněném zvážení poměru prospěch/riziko.

Výraz "farmaceuticky přijatelné dávkové formy" se týká

dávkových forem sloučeniny podle vynálezu, a zahrnuje například tablety, dražé, prášky, tinktury, sirupy, tekuté přípravky včetně suspenzí, spreje, tablety pro inhalaci, pastilky, emulze, roztoky, granule, tobolky a čípky, rovněž jako tekuté přípravky pro injekce včetně liposomových přípravků. Způsoby přípravy a složení lze nalézt v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, poslední vydání.

Výraz "farmaceuticky přijatelný ester" se týká esterů, které se v lidském těle snadno rozkládají na mateřskou sloučeninu nebo její sůl. Vhodné esterové skupiny zahrnují například skupiny odvozené od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanových kyselin, alkenových kyselin, cykloalkanových kyselin a alkandioových kyselin, ve kterých každá alkylová nebo alkenylová skupina výhodně nemá více než 6 atomů uhlíku. Příklady jednotlivých esterů zahrnují formiaty, acetaty, propionaty, butyraty, akrylaty a ethylsukcinaty.

Výraz "farmaceuticky přijatelná pro léčiva" použitý v tomto textu se týká těch pro léčiv sloučenin podle vynálezu, které jsou na základě lékařského posouzení vhodné k použití při kterém dochází ke styku s tkáněmi lidí a nižších živočichů, aniž by byly nežádoucím způsobem toxické, dráždivé, vyvolávaly alergické reakce a podobně, při zvažování zdůvodněného poměru prospěch/riziko a jejich účinnosti pro zamýšlenou terapii, a rovněž zahrnuje zwitteriontové formy sloučenin podle vynálezu tam kde jsou možné. Výraz "pro léčivo" se týká sloučenin, které se rychle transformují in vivo na vlastní sloučeninu výše uvedeného vzorce, například hydrolyzou v krvi. Funkční skupiny které mohou být rychle transformovány metabolickým štěpením in vivo, zahrnují třídu skupin

reagujících s karboxylovou skupinou sloučenin podle vynálezu. Tyto skupiny zahrnují, ale nejsou na ně omezené, skupiny jako alkanoyl (jako acetyl, propionyl, butyryl a podobně), nesubstituovaný a substituovaný aroyl (jako benzoyl a substituovaný benzoyl), alkoxykarbonyl (jako ethoxykarbonyl), trialkylsilyl (jako trimethyl- a triethylsilyl), monoestery s dikarboxylovými kyselinami (jako sukcinyl) a podobně. Díky snadnosti, s jakou se metabolicky odštěpitelné skupiny ve sloučeninách podle vynálezu odštěpují působí sloučeniny obsahující takovéto skupina jako proléčiva. Sloučeniny obsahující metabolicky odštěpitelné skupiny mají tu výhodu, že mohou vykazovat zlepšenou biologickou dostupnost získanou díky zvýšené rozpustnosti a/nebo rychlosti absorpce docílené přítomností metabolicky odštěpitelné skupiny v mateřské sloučenině. Vyčerpávajícím způsobem jsou proléčiva popsána v Design of Prodrugs, H.Bundgaard, ed. Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K.Widder a sp., Academic Press 42, str.309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen a H.Bundgaard, ed., kapitola 5, "Design and Applications of Prodrugs", str.113-191; Advanced Drug Delivery Reviews, H.Bundgard, 8, str.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, str.285, 1988; Chem.Pharm.Bull., N.Nakeya a sp., 32, str.692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T.Higuchi a V.Stella, Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series, a Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B.Roche, ed. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, kde uvedené práce jsou do tohoto textu včleněné odkazem.

"Farmaceuticky přijatelné soli" jsou relativně netoxické adiční sole anorganických a organických kyselin a bazické adiční sole se sloučeninami podle vynálezu. Tyto soli lze připravit in situ během konečné izolace a přečištění sloučenin

podle vynálezu. Zejména však lze adiční sole s kyselinami připravit odděleně reakcí přečištěné sloučeniny ve formě volné baze s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou s následnou izolací takto vzniklé soli. Příklady adičních solí s kyselinami zahrnují hydrobromid, hydrochlorid, síran, hydrogensíran, fosforečnan, dusičnan, acetat, oxalat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, laktat, fosfat, tosylat, citrat, mleat, fumarat, sukcinat, vínan, naftylat, mesylat, glukohexptonat, laktobionat, amidosíran, malonaty, salicylaty, propionaty, methylen-bis- β -hydroxy-naftoaty, gentisaty, isethionaty, di-p-toluoyltartraty, methansulfonaty, ethansulfonaty, benzensulfonaty, p-toluensulfonaty, cyklohexylsulfamaty a chinanlaurylsulfonátové soli a podobně (viz například S.M.Berge a sp., "Pharmaceutical Salts", J.Pharm.Sci., 66, str.1-19 (1977) kde tato práce je včleněna do tohoto popisu odkazem). Bazické adiční soli lze rovněž připravit odděleně reakcí přečištěné sloučeniny ve formě kyseliny s vhodnou organickou nebo anorganickou bází s následnou izolací takto vzniklé sloučeniny. Bazické adiční soli zahrnují farmaceuticky přijatelné soli kovů a aminů. Soli kovů zahrnují sodné, draselné, vápenaté, barnaté, zinečnaté, hořečnaté a hlinité soli. Výhodné jsou soli sodné a draselné. Vhodné anorganické bazické adiční soli se připraví z bazických sloučenin kovů zahrnujících hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, a hydroxid zinečnatý. Vhodné bazické adiční soli s aminy se připraví s aminy majícími dostatečnou bazicitu za tvorby stabilní soli, kde uvedené aminy zahrnují výhodně ty aminy, které se často používají v lékařské chemii pro jejich nízkou toxicitu a přijatelnost pro lékařské použití jako je amoniak, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain,

diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid, triethylamin, dibenzylamin, efenamin, dehydroabietylamin, N-ethylpiperidin, benzylamin, tetramethylamonium, tetraethylamonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, bazické aminokyseliny jako je například lysin a arginin, a dicyklohexylamin a podobně.

"Pevné dávkové formy" jsou lékové formy sloučeniny podle vynálezu, které jsou v pevné formě, například ve formě tobolek, tablet, pilulek, prášků, dražé nebo granulí. V těchto pevných dávkových formách je sloučenina podle vynálezu smísená s nejméně jednou obvyklou přísadou (nebo nosičem) jako je citran sodný nebo dihydrogenfosforečnan vápenatý nebo (a) s plnivy nebo extendery jako jsou například škroby, laktosa, sacharosa, glukosa, mannitol a kyselina křemičitá, (b) pojivy jako je například karboxymethylcelulosa, alginaty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharosa, a arabská guma, (c) zvlhčovací přísady jako je například glycerol, (d) prostředky pro úpravu rozpádivosti jako je například agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo manihotový škrob, kyselina alginová, určité komplexní silikáty a uhličitan sodný, (e) retardéry rozpustnosti jako například parafin, (f) prostředky urychlující absorpci jako například kvarterní amoniové sloučeniny, (g) smáčecí prostředky jako například cetylalkohol nebo glycerolmonostearat, (h) adsorbenty jako například kaolin a bentonit, (i) kluzné prostředky jako například stearan vápenatý, stearan hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, laurylsíran sodný, (j) prostředky zvyšující nepropustnost pro světlo, (k) tlumící přísady a prostředky umožňující uvolnění sloučeniny (sloučenin) podle vynálezu v určité části intestinálního traktu v prodloužené době.

"Solvát" znamená fyzikální spojení sloučeniny podle vynálezu s jednou nebo s více molekulami rozpouštědla. Toto fyzikální spojení zahrnuje různé stupně iontové a kovalentní vazby, včetně vodíkové vazby. V určitých případech je možné solvát izolovat, například při včlenění jedné nebo více molekul rozpouštědla do krystalické mřížky pevného produktu. Výraz "solvát" zahrnuje jak izolovatelné solváty tak solváty v roztoku. Příklady solvátů zahrnují ethanoly, methanoly a podobně.

Výraz "substituenty kruhového systému" znamená substituenty, který lze připojit na aromatické nebo na nearomatické kruhové systémy a zahrnují skupiny skupiny zvolené ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halogen, nitro, kyan, karboxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, heteroarylsulfinyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, arylidazo, heteroarylidazo, amidino, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-alkyl-$, Y_1Y_2NCO- nebo $Y_1Y_2NSO_2-$, kde Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, případně substituovaný alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aralkyl nebo případně substituovaný heteroaralkyl, nebo v případě substituentu Y_1Y_2N- jeden ze substituentů Y_1 a Y_2 může znamenat acyl nebo aroyl které jsou uvedené v tomto popise a druhý ze substituentů Y_1 a Y_2 má význam uvedený výše, nebo v případě substituentů Y_1Y_2NCO- nebo $Y_1Y_2NSO_2-$ se mohou Y_1 a Y_2 spojit a společně s atomem dusíku ke kterému jsou Y_1 a Y_2

připojené, mohou vytvořit 4 až 7 členný heterocyklyl nebo heterocyklenyl. Výhodné substituenty kruhového systému jsou skupiny ze skupiny zahrnující alkoxykarbonyl, alkoxy, halogen, aryl, aralkoxy, alkyl, hydroxy, aryloxy, nitro, alkylsulfonyl, heteroaryl, Y¹Y²N-. Nejvýhodnější substituenty kruhového systému se zvolí ze skupiny zahrnující alkoxykarbonyl, halogen, aryl, aralkoxy, aralkyl, alkyl, hydroxy, aryloxy, Y¹Y²N-, oxo, kyan, nitro a arylsulfinyl. Jestliže je kruhový systém nasycený nebo částečně nasycený, uvedené "substituenty kruhového systému" dále znamenají skupiny ze skupiny zahrnující methylen (H₂C=), oxo (O=), thioxo (S=).

"Tuhý nosič" znamená substrát, který je inertní k reakčním činidlům a reakčním podmínkám, a který je rovněž v použitém médiu v podstatě nerozpustný. Příklady tuhých nosičů zahrnují anorganické substráty jako je křemelina, silikagel, a sklo s řízenou velikostí pórů; organické polymery zahrnující polystyren, polypropylen, polyethylenglykol, polyakrylamid, celulosu a podobně; a kompozitní anorganicko/polymerní kompozice jako je polyakrylamid na matrici z částic křemeliny. Viz J.M.Stewart a J.D.Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2.vydání, Pierce Chemical Co. (Chicago, IL, 1984). Kromě toho výraz "tuhý nosič" zahrnuje tuhý nosič popsaný výše, který je připojen k druhému inertnímu nosiči tvořenému trny popsanými v tomto popisu, které obsahují odpojitelnou hlavu z materiálu na bázi polyethylenu nebo polypropylenu roubovaného s methakrylatovým kopolymerem obsahujícím aminoskupiny a inertní dřív. Kromě toho výraz "tuhý nosič" zahrnuje polymerní nosiče jako jsou polyethylenglykolové nosiče popsané v práci Janda a sp., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 92, 6419-6423 (1995), a přihlášce S.Brenner, WO 95/16918, které jsou rozpustné v mnoha rozpouštědlech, ale je možné je vysrážet přidávkem

precipitačního rozpouštědla.

"Pryskyřice" znamená tuhý nosič definovaný výše, který je chemicky modifikovaný způsoby známými v oboru za účelem včlenění více reaktivních skupin, jako je hydroxyl, amino nebo isokyanat do nosiče. Tyto skupiny mohou být na tuhý nosič připojeny přímo kovalentní vazbou, nebo mohou být na tuhý nosič připojeny kovalentními vazbami přes spojovací skupinu. Pryskyřice používané podle tohoto vynálezu jsou označeny jako



, kde uvedený symbol znamená tuhý nosič případně zahrnující spojovací skupinu, kde na uvedenou pryskyřici se může reakční složka použitá ve způsobu podle vynálezu navázat přímo nebo přes spojovací skupinu.

Výraz "Y¹Y²N-" znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinu, kde Y¹ a Y² mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady těchto skupin zahrnují amino (H₂N-), methylamino, dimethylamino, diethylamino, pyrrolidin, piperidin, benzylamino, nebo fenethylamino.

Výraz "Y¹Y²NCO-" znamená substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, ve které Y¹ a Y² mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady těchto skupin zahrnují karbamoyl (H₂NCO-) a dimethylaminokarbamoyl (Me₂NCO-).

Výraz "Y¹Y²NSO₂-" znamená substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu, ve které Y¹ a Y² mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady těchto skupin zahrnují aminosulfamoylkarbamoyl (H₂NSO₂-) a dimethylaminosulfamoyl (Me₂NSO₂-).

"Primární nebo sekundární chráněný amin" znamená skupinu

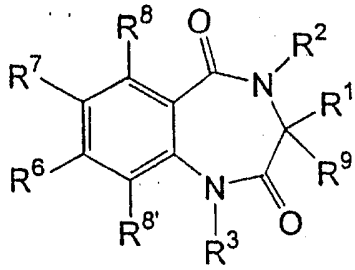
obecného vzorce Y^aY^bN- , ve které jeden z členů Y^a a Y^b znamená Pa , skupinu chránící dusík, a druhý z členů Y^a a Y^b znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl.

"Aktivovaná karboxylová kyselina" znamená skupinu obecného vzorce $LO-CO-$, kde L znamená alifatický nebo aromatický zbytek, nebo zbytek pryskyřice.

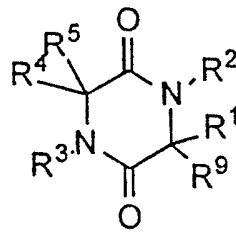
Ve specifických provedeních výraz "asi" nebo "přibližně" znamená že hodnota se pohybuje v dosahu 20 %, výhodně 10 % a ještě výhodněji 5 % hodnoty nebo rozmezí uvedeného v popisu.

Výhodná provedení

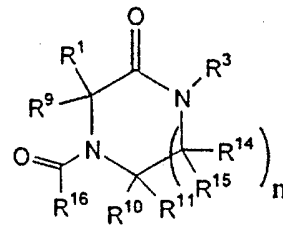
Jeden specifický aspekt vynálezu se týká způsobu přípravy cyklizované sloučeniny vybrané ze skupiny sloučenin zahrnujících 1,4-benzodiazepin-2,5-dionové deriváty obecného vzorce (I) a (VII), diketopiperazinové deriváty obecného vzorce (II), ketopiperazinové deriváty a dihydrochinoxalinové deriváty obecného vzorce (III) a (VIII), dihydroimidazolové deriváty obecného vzorce (IV), laktamové deriváty obecného vzorce (V), 1,4-benzodiazepin-2,5-dion- diketopiperazinové deriváty vzorce (VI) a ketopiperazinové deriváty vzorce (XLII):



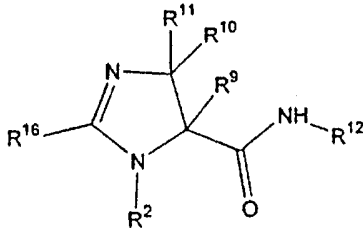
(I)



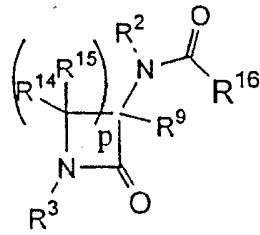
(II)



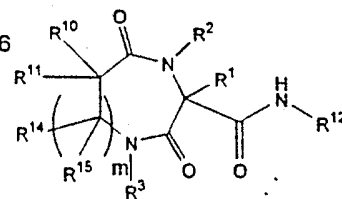
(III)



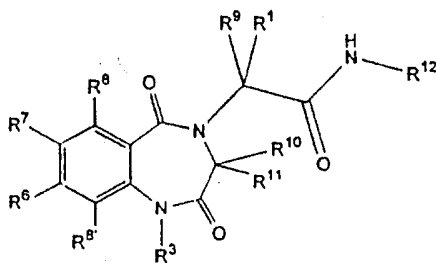
(IV)



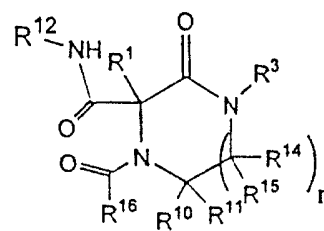
(V)



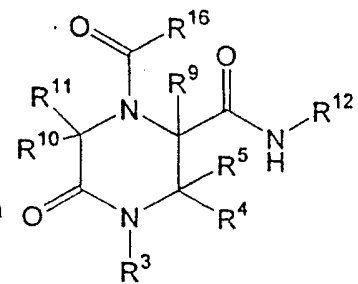
(VI)



(VII)



(VIII)



(XLII)

kde

$n = 1$ nebo 2 ;

$m = 0$ nebo 1 ;

$p = 2$;

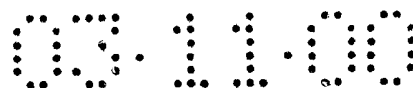
R^1 a R^9 nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkenyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný

arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklényl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklényl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklényl, nebo heterocyklyl.

R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklényl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklényl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklényl, nebo heterocyklyl.

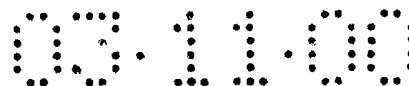
R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklényl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklényl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklényl, nebo heterocyklyl.

R⁴ nebo R⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aryl, alkynyl, aralkenyl, aralkynyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklényl, kondenzovaný arylheterocyklyl, heteroaralkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklényl, kondenzovaný



heteroarylheterocyklyl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, nebo R⁴ a R⁵ společně s atomem uhlíku ke kterému jsou substituenty R⁴ a R⁵ připojené se spojí a tvoří 3 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu.

R⁶, R⁷, R⁸, a R^{8'} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkenyloxy, alkoxy, alkyl, aryl, alkylsulfonylkarbamoyl, alkynyl, alkinyloxy, aralkenyl, aralkylsulfonyl, aralkynyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyloxy, heteroaralkenyl, heteroaralkyloxy, heteroaralkynyl, heteroaroyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heteroarylsulfonylkarbamoyl, heterocyklyloxy, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halogen, nitro, kyan, karboxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxakarbonyl, alkylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, aryl diazo, heteroaryldiazo, amidino, Y¹Y²N-, Y¹Y²NCO- nebo Y¹Y²NSO₂, kde Y¹ a Y² nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aryl, aralkyl nebo heteroarylakyl, nebo v případě kdy substituent znamená Y¹Y²N-, tak jeden ze substituentů Y¹ a Y² může znamenat acylovou nebo aroylovou skupinu a druhý ze substituentů Y¹ a Y² má význam uvedený výše, nebo v případě kdy tento substituent znamená Y¹Y²NCO- nebo Y¹Y²NSO₂-, tak Y¹ a Y² se mohou spojit a společně s atomem dusíku, ke kterému jsou Y¹ a Y² připojené mohou tvořit 4 až 7 člennou heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou



skupinu, nebo

R^3 a R^8 společně s atomem dusíku a s atomy uhlíku ke kterému jsou R^3 a R^8 připojené tvoří 5 až 7 člennou heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu, nebo

dva sousední substituenty ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 , R^8 a R^8 společně s atomy uhlíku arylové skupiny ke kterým jsou tyto dva sousední substituenty připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu, nebo 6 člennou arylovou skupinu, nebo 5 člennou až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

R^{14} , R^{15} , R^{10} a R^{11} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aryl, alkynyl, aralkenyl, aralkynyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, heteroaralkenyl, heteroaralkynyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heteroarylsulfonylkarbamoyl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, nebo v případě kdy $n=1$, R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy $n=1$, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;



nebo v případě kdy $n=2$, sousední R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, R^{10} a sousední R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy $n=2$, R^{10} a sousední R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;

nebo v případě kdy $p=2$, sousední R^{14} a R^{14} nemají žádný význam a sousední R^{15} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy n nebo $p=2$, sousední R^{15} a R^{15} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;

nebo v případě kdy $m=1$, R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atom uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy $m=1$, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;

R^{12} znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkenyl, alky1, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl,

kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroalkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklenyl, nebo heterocyklyl.

R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, heteroalkenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroalkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklenyl, nebo heterocyklyl.

Podle jednoho aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (I) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XIV) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XV), aminem vzorce (XVI), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproductové sloučeniny (XVII), deprotekcí meziproductové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (I). Hulme C., Tang S-Y., Burns C.J., Morize I., Labaudiniere R., J.Org.Chem., 1998, 63, 8021.

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (I) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XIV) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XV), aminem vzorce (XVI), a na

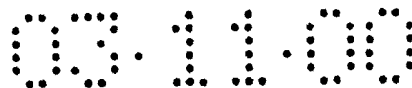


pryskyřici navázaným isonitrilem vzorce (IXa) nebo vzorce (XVIII) za vzniku meziproduktové sloučeniny navázané na pryskyřici, deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (I).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (II) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XXII) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XV), aminem vzorce (XVI), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproduktové sloučeniny (XXIII), deprotekcí meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (II). Hulme C., Morrissette M.M., Volz F.A., Burns C.J., Tetrahedron Lett.1998, 39, 113.

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (II) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XXII) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XV), aminem vzorce (XVI), a na pryskyřici navázaným isonitrilem vzorce (IXa) nebo vzorce (XVIII) za vzniku meziproduktové sloučeniny navázané na pryskyřici, deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (II).

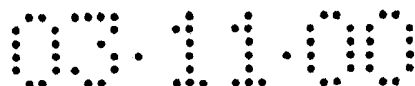
Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (III) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci kyseliny vzorce (XXVI) s aldehydem nebo ketonem vzorce



(XV), diaminem vzorce (XXVII), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproduktové sloučeniny (XXVIII), deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (III). Hulme C., Peng J., Louridas B., Menard P., Krolkowski P., Kumar N.V., Tetrahedron Lett. 39, 7227.

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (III) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci kyseliny vzorce (XXVI) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XV), diaminem vzorce (XXVII), a na pryskyřici navázaným isonitrilem vzorce (IXa) nebo vzorce (XVIII) za vzniku meziproduktové sloučeniny navázané na pryskyřici, deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (III).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (IV) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminoaldehydu s chráněným dusíkem vzorce (XXXIII) s kyselinou vzorce (XXVI), aminem vzorce (XVI), a s na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproduktové sloučeniny (XXXIV), deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (IV). Necyklizované aminy se odstraní v zachycovacím stupni provedeném v roztoku za současného přidavku PS-DIEA nebo PS-tris(2-aminoethyl)aminu (6 ekv.) nebo PS-NCO (3 ekv.) v dichlorethanu (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.,

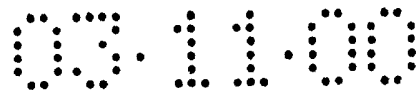


J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 4874. PS-DIEA (diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu) je obchodně dostupný u Argonaut^R technologies).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VI) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci vzorce (XXXVII) s kyselinou vzorce (XIV), aminem vzorce (XVI), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproductové sloučeniny vzorce (XXXVIII), deprotekcí dusíku meziproductové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (VI).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (V) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8), kombinující reakci aminoaldehydu s chráněným dusíkem nebo ketonu vzorce (XXXV), aminu vzorce (XVI), kyseliny vzorce (XXVI) a na pryskyřici navázaného isonitrilu vzorce (IXa) nebo vzorce (XVIII) za vzniku meziproductové sloučeniny navázané na pryskyřici, s následnou deprotekcí dusíku meziproductové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (V).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VI) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XIV) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XXXVII), aminem vzorce (XVI), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproductové sloučeniny (XXXVIII), deprotekcí dusíku

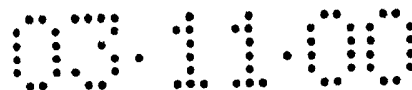


meziproduktové sloučeniny a cyklizaci za tvorby sloučeniny vzorce (VI).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VI) v tuhé fázi "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XIV) s aldehydem nebo ketonem vzorce (XXXVII), aminem vzorce (XVI), a na pryskyřici navázaným isonitrilem vzorce (XVIII) za vzniku meziproduktové sloučeniny, deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (VI).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VII) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), kombinací reakce aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XIV), vhodného α -aminoesteru nenavázaného na pryskyřici, na pryskyřici navázaného isonitrilu vzorce (IX) a aldehydu nebo ketonu vzorce (XV) za vzniku meziproduktové sloučeniny, s následnou deprotekcí dusíku meziproduktové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (VII).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VII) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), kombinací reakce aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XIV), α -aminoesteru navázaného na pryskyřici vzorce (XXXIX), na pryskyřici nenavázaného isonitrilu vzorce (IX) a aldehydu nebo ketonu vzorce (XV) za vzniku meziproduktové sloučeniny

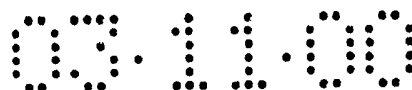


navázané na pryskyřici (XL), s následnou deprotekcí dusíku meziproductové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (VII).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VIII) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci kyseliny vzorce (XXVI) s (XXXVII), diamínem vzorce (XXVII), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproductové sloučeniny (XLI), s následnou deprotekcí dusíku meziproductové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (VIII).

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VIII) na tuhém nosiči "dvoustupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci kyseliny vzorce (XXVI) s (XXXVII), diamínem vzorce (XXVIIa), a na pryskyřici navázaným isonitrilem vzorce (IXa) nebo (XVIII) za vzniku meziproductové sloučeniny a po cyklizaci sloučeniny vzorce (VIII), kde R¹² znamená isonitrilový derivát navázaný na pryskyřici.

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VIII) v roztoku "dvoustupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci kyseliny vzorce (XXVI) s (XXXVII), diamínem vzorce (XXVIIa), a na pryskyřici nenavázaným isonitrilem vzorce (IX) za vzniku meziproductové sloučeniny (XLI), a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (VIII).



Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (VIII) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), zahrnující reakci kyseliny vzorce (XXVI) s (XXXVII), diaminem vzorce (XXVII), a na pryskyřici navázaným isonitrilem vzorce (IXa) nebo (XVIII) za vzniku meziproductové sloučeniny a po cyklizaci sloučeniny vzorce (VIII), kde R¹² znamená isonitrilový derivát navázaný na pryskyřici.

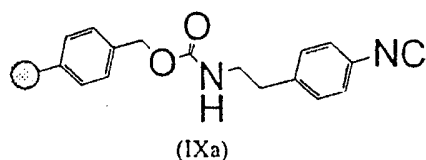
Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na syntézu sloučeniny vzorce (XLII) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), kombinací reakce aminokyseliny s chráněným dusíkem vzorce (XLIII), α -aminoesteru navázaného na pryskyřici, na pryskyřici nenavázaného isonitrilu vzorce (IX) a kyseliny vzorce (XXVI) za vzniku meziproductové sloučeniny navázané na pryskyřici (XLIX), s následnou deprotekcí dusíku meziproductové sloučeniny a cyklizací za tvorby sloučeniny vzorce (XLII).

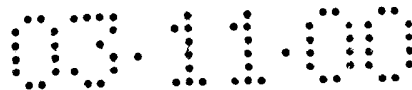
Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na přípravu derivátů 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu obecných vzorců (I) a (VI), diketopiperazinových derivátů obecného vzorce (II), ketopiperazinových derivátů a dihydrochinoxalinových derivátů obecných vzorců (III) a (VIII), dihydroimidazolových derivátů obecného vzorce (IV), laktamových derivátů obecného vzorce (V) syntézou na tuhých nosičích pomocí vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), s použitím polymerní spojovací pryskyřice funkcionalizované isonitrilem (IXa) popsané v tomto popisu, s následnou deprotekcí aminoskupiny, odštěpením z pryskyřice a cyklizací.

Strategie použití alkoxydu a hydroxydu k odštěpení a následná cyklizace v roztoku nabízí podobné výhody jako "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.1988, 39) tím, že na konci syntézy nejsou přítomné žádné funkční skupiny pocházející ze štěpení.

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na přípravu derivátů ketopiperazinu obecného vzorce (XLII) a derivátů 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu obecného vzorce (VII) syntézou na tuhém nosiči pomocí vícekomponentní Ugiho reakce (MCR) (Ugi I., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1962, 1, 8), s použitím aminoesteru navázaného na spojovací polymerní pryskyřici (XXXIX) popsané v tomto textu, následnou deprotekcí aminoskupiny, odštěpením pryskyřice a cyklizací.

Podle dalšího aspektu je vynález zaměřen na přípravu a použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa), mající použití jako nová záchytová spojovací sloučenina (Backes B.J., Virgilio A.A., Ellman J.A., Am.Chem.Soc.1996, 118, 3055; Kenner G.W., McDermott J.R., Sheppard R.C., J.Chem.Soc., Chem.Commun.1971, 636) při přípravě derivátů 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu obecných vzorců (I), (VI) a (VII), diketopiperazinových derivátů obecného vzorce (II), ketopiperazinových derivátů a dihydrochinoxalinových derivátů obecných vzorců (III) a (VIII), dihydroimidazolových nebo imidazolinových derivátů obecného vzorce (IV) a laktamových derivátů obecného vzorce (V).





Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

$n=1$ nebo 2 .

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

$m=0$ nebo 1 .

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R¹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující aralkyl, alkyl, aryl, heteroaryl, cykloalkyl, aralkenyl, heterocyklenenyl, nebo heterocyklyl.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R¹ znamená vodík nebo alkylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující heteroalkyl, aralkyl, alkyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, kondenzovaný arylheterocyklenenyl, nebo kondenzovaný arylheterocyklyl.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklenenyl nebo heterocyklyl.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aralkyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, heterocyklenenyl, nebo heterocyklyl.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R⁶, R⁷, R⁸ a R^{8'} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxy, aryloxy, alkoxy, aralkoxy, halogen, nitro, kyan, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroaralkylthio, cykloalkyl, heterocyklyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heteroarylsulfonylkarbamoyl, heteroaryl, Y¹Y²N-, nebo Y¹Y²NSO₂-.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje

sloučeniny ve kterých:

R¹⁵ nemá žádný význam a R³ a R¹⁴ společně s atomem dusíku a s atomem uhlíku ke kterým jsou R⁵ a R¹⁴ připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R⁴ a R⁵ společně s atomem uhlíku ke kterému jsou R⁴ a R⁵ připojené tvoří 3 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

dva sousední substituenty zvolené ze skupiny zahrnující R⁶, R⁷, R⁸ a R^{8'} společně atomy uhlíku arylové skupiny ke kterým jsou tyto dva sousední substituenty připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, nebo heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu nebo 6 člennou arylovou skupinu nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ a R¹⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl nebo aralkyl.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

$n=1$, R¹¹ a R¹⁴ nemají žádný význam a R¹⁰ a R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

$n=1$, R¹⁰ a R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

$n=2$, sousední R¹¹ a R¹⁴ nemají žádný význam a R¹⁰ a sousední R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

$n=2$, R¹⁰ a sousední R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

n nebo $p=2$, sousední R¹⁴ a R¹⁴ nemají žádný význam, a

sousední R¹⁵ a R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

n nebo p=2, sousední R¹⁵ a R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

m=1, R¹¹ a R¹⁴ nemají žádný význam, a R¹⁰ a R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

m=1, R¹⁰ a R¹⁵ společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný

arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroalkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl.

Výhodný aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R^{16} znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, heteroalkenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroalkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

$n=1$.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

$n=2$.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

$m=0$.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

$m=1$.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R^9 znamená vodík.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R^9 znamená alkylovou skupinu.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující aralkyl, alkyl, aryl, heteroaryl, cykloalkyl, nebo heterocyklyl.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující aralkyl, alkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, nebo kondenzovaný heterocyklyl.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl,

aralkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl nebo heterocyklenyl, heterocyklyl.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R³ znamená vodík.

Nejvýhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých:

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyklyl nebo cykloalkyl.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R⁶, R⁷, R⁸, a R^{8'} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkoxy, alkyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl nebo heteroaryl.

Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, a R¹⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, nebo aralkyl.

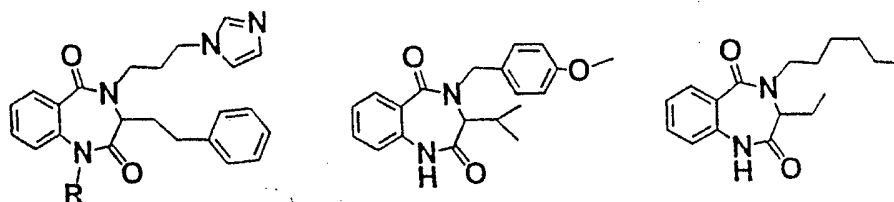
Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

R¹² znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, aralkyl, aryl, cykloalkyl, nebo heterocyklyl.

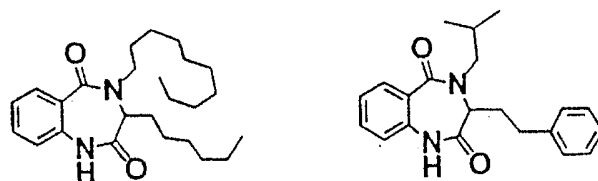
Ještě výhodnější aspekt sloučeniny podle vynálezu zahrnuje sloučeniny ve kterých :

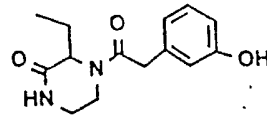
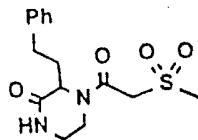
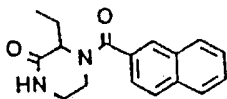
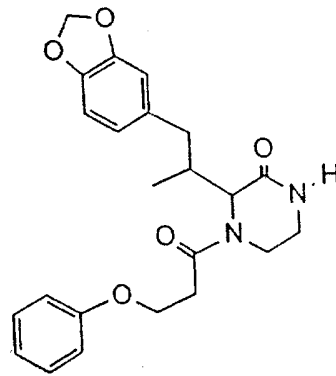
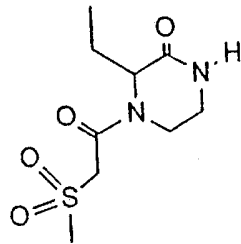
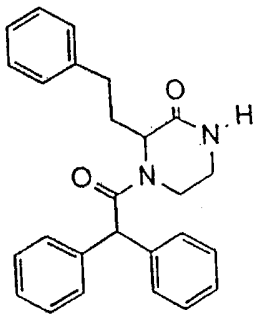
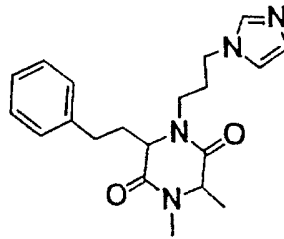
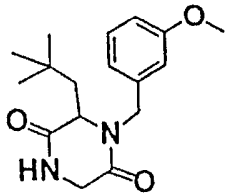
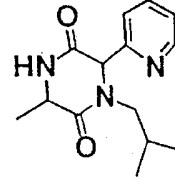
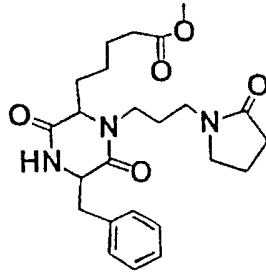
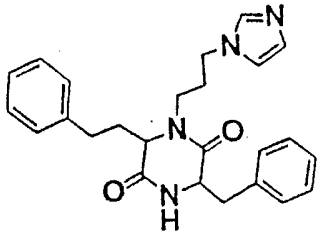
R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaralkyl, alkenyl, heteroaralkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl a heterocyklyl.

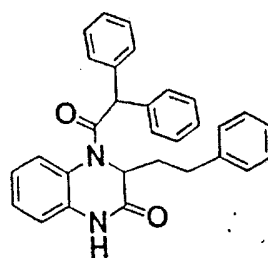
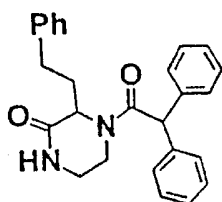
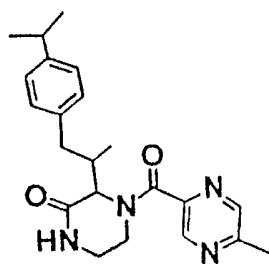
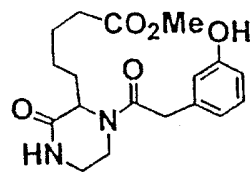
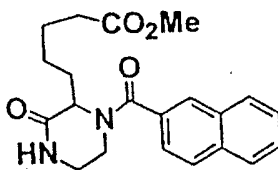
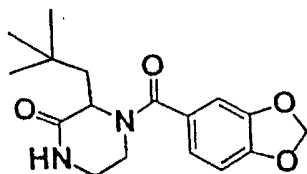
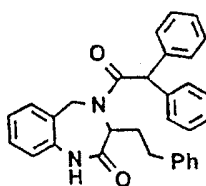
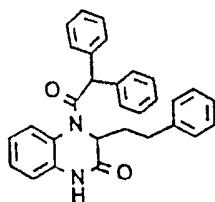
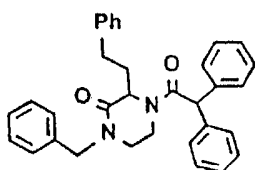
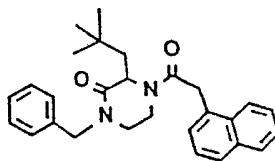
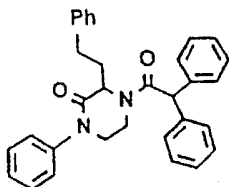
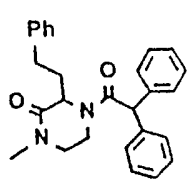
Výhodné sloučeniny podle vynálezu lze zvolit ze skupiny sloučenin následujících vzorců:



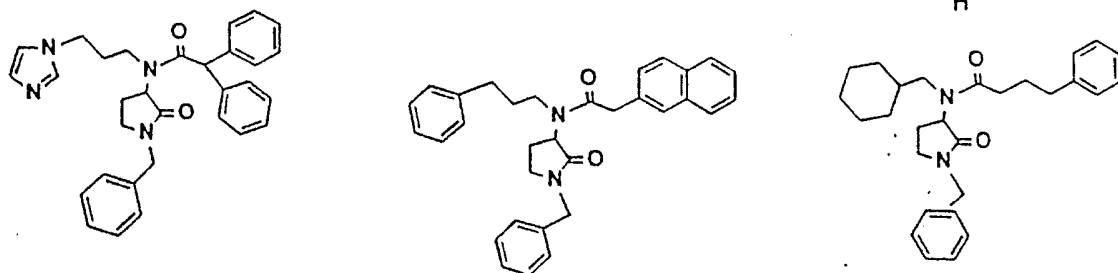
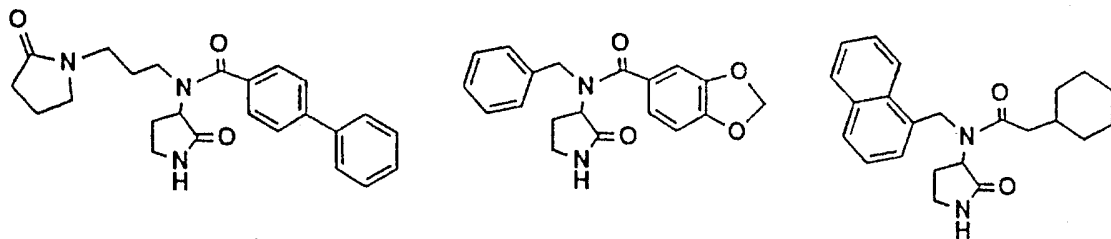
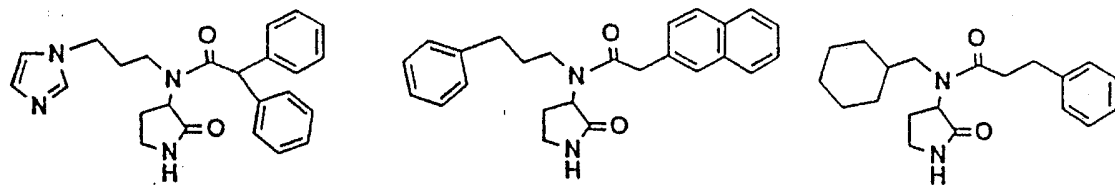
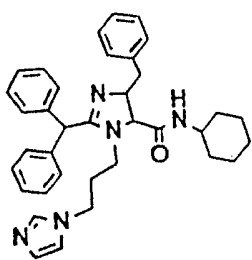
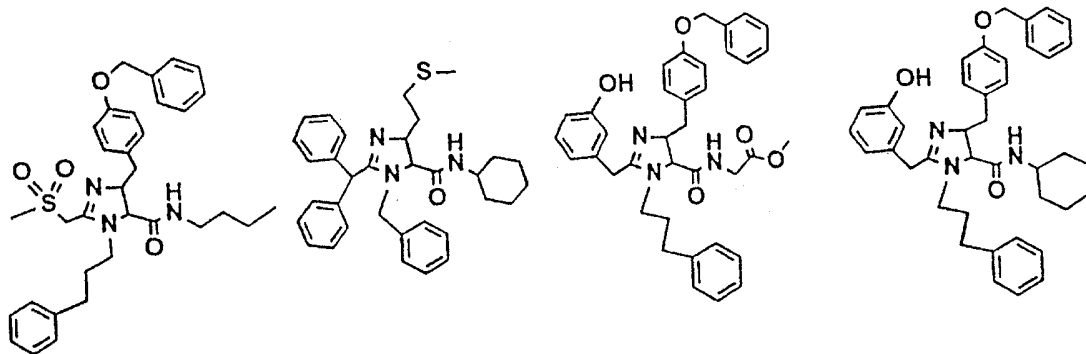
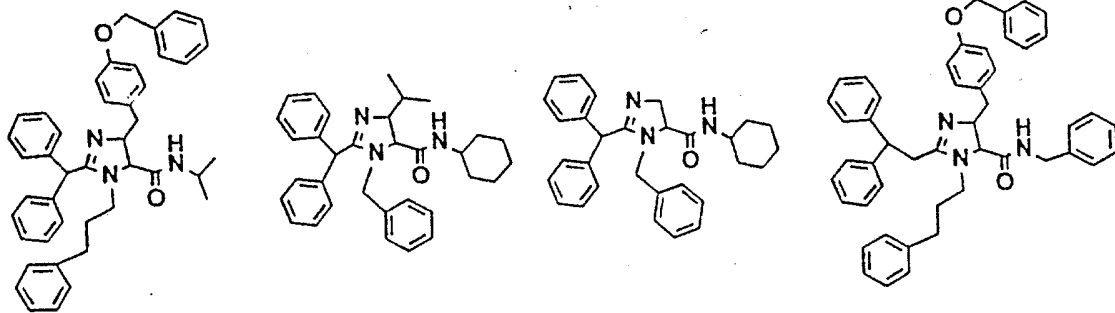
kde R=H nebo CH₃



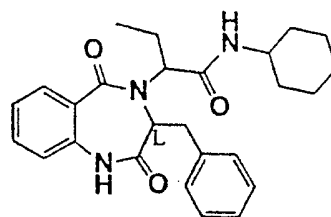
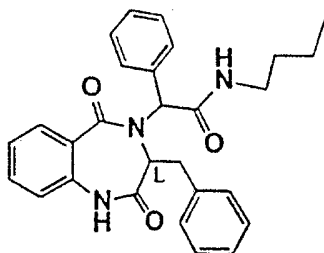
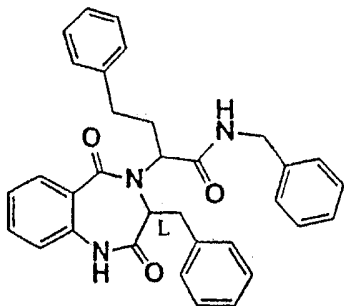
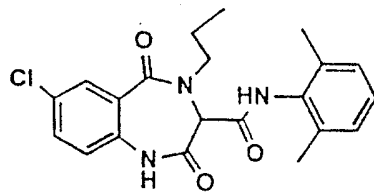
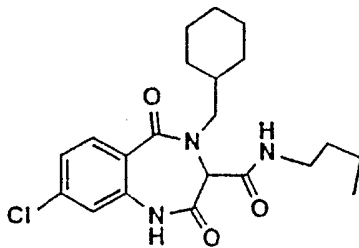
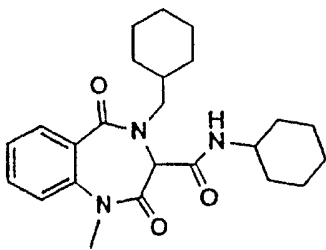
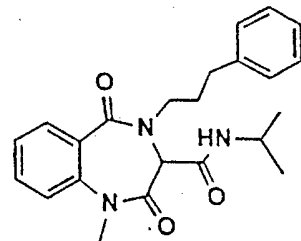
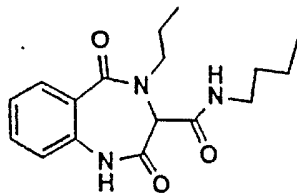
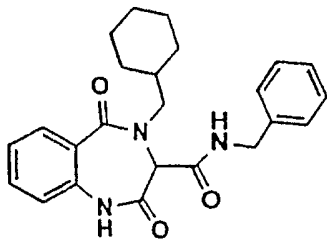
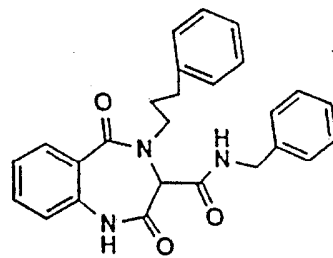
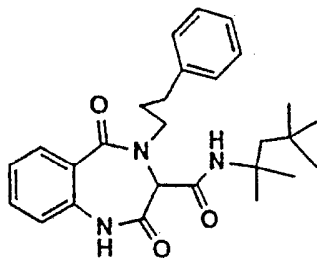
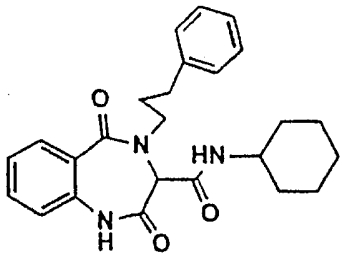
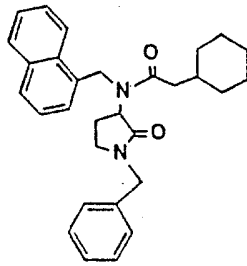
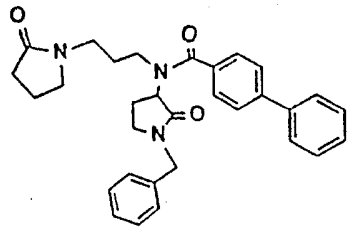




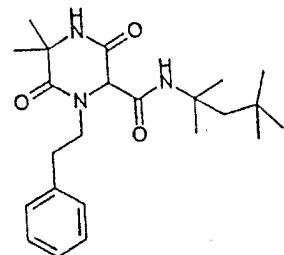
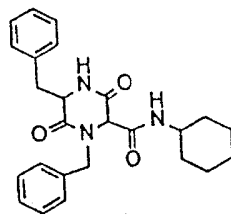
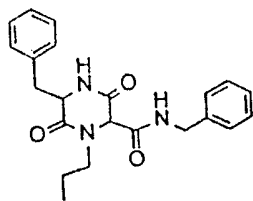
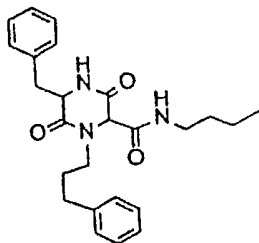
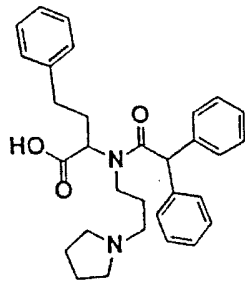
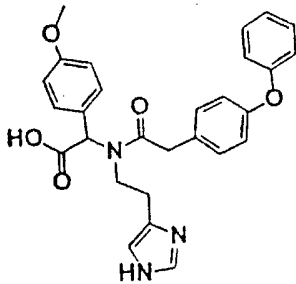
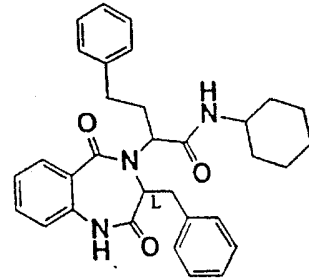
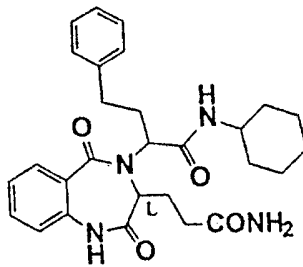
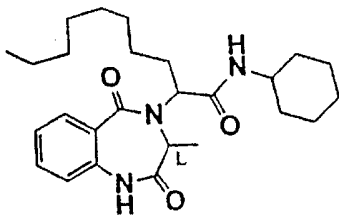
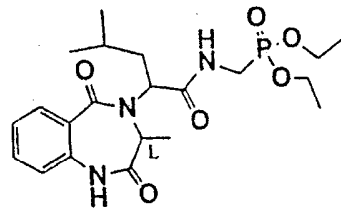
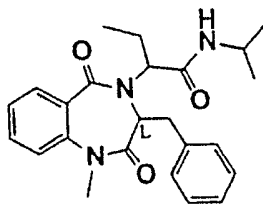
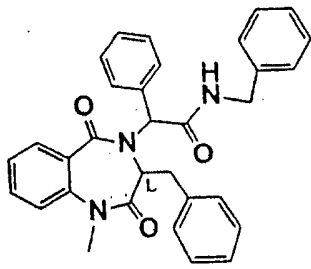
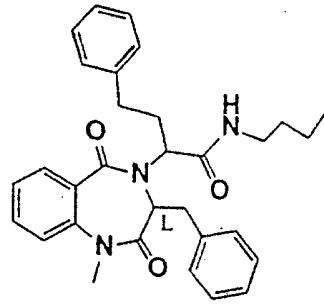
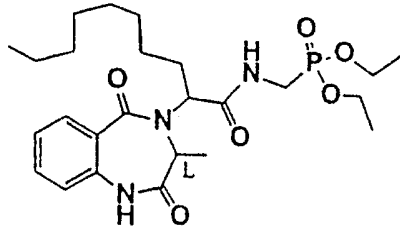
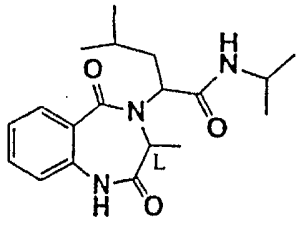
00.11.00



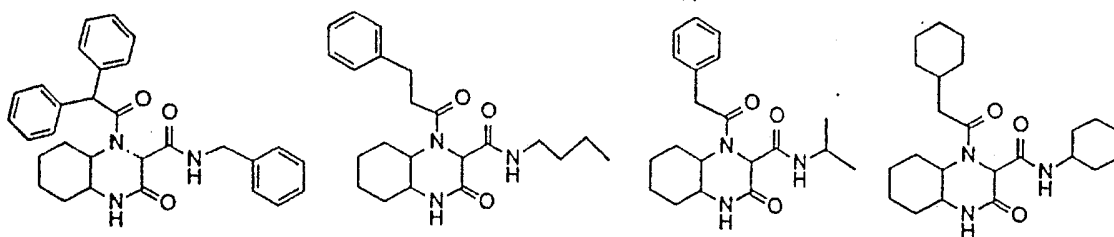
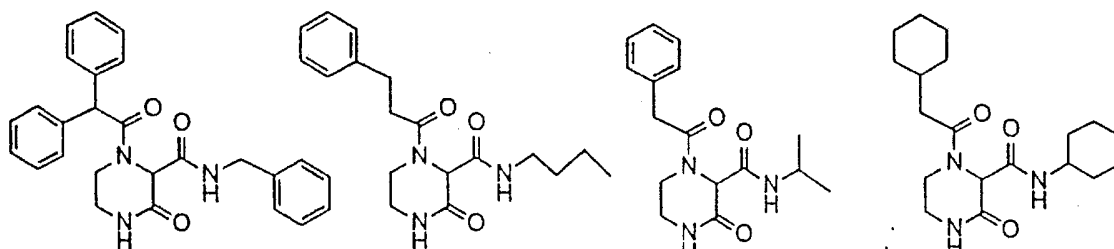
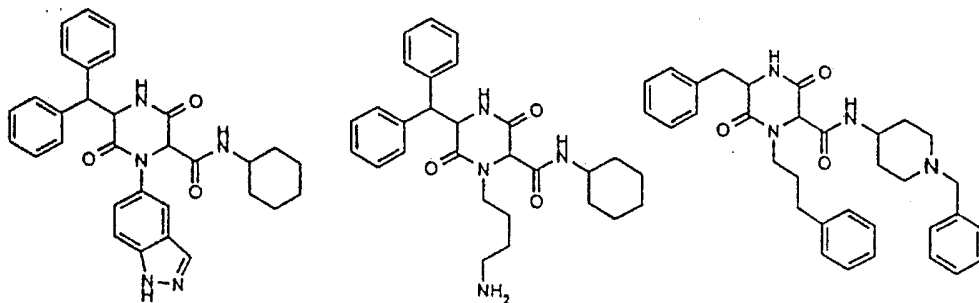
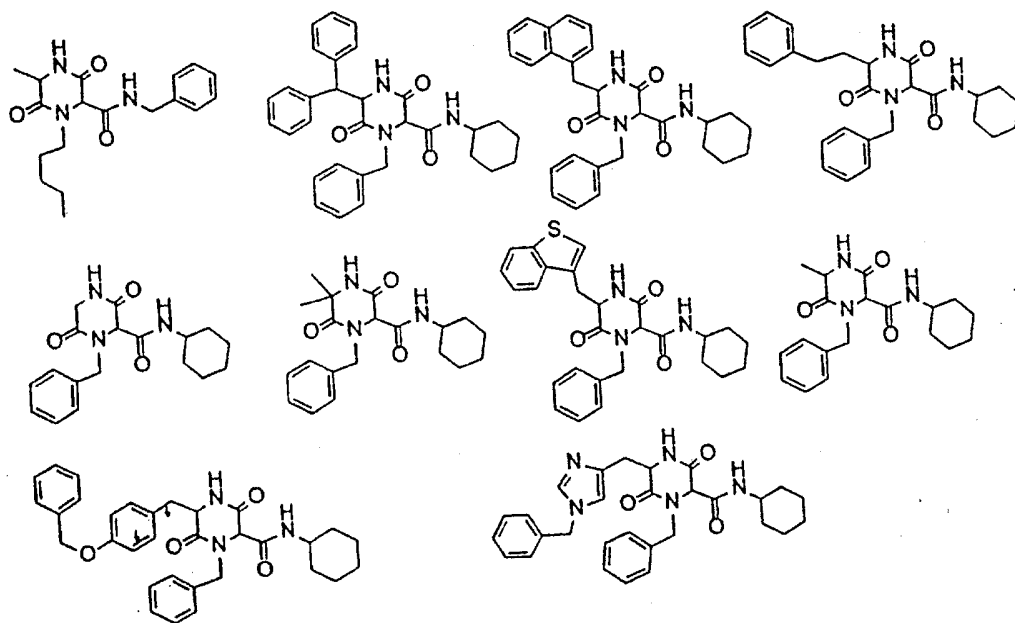
03.11.00



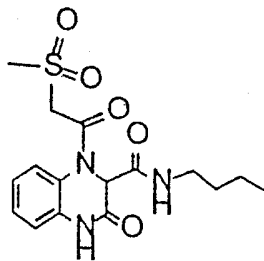
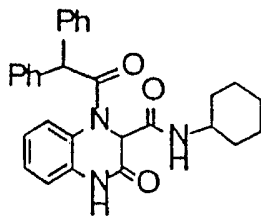
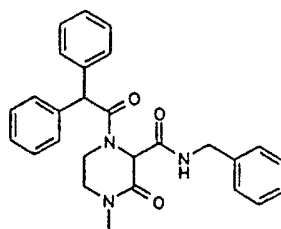
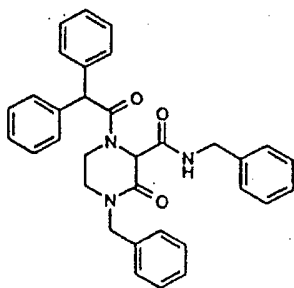
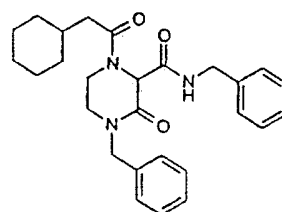
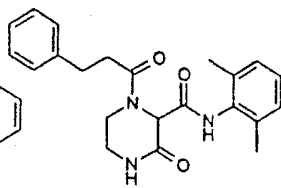
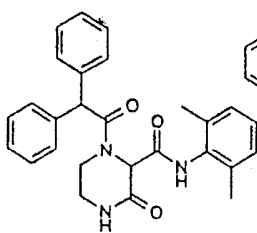
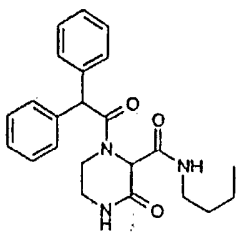
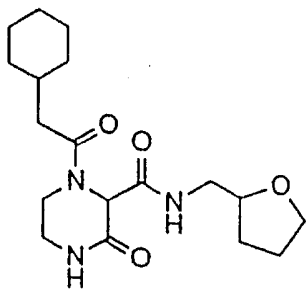
03:11:00

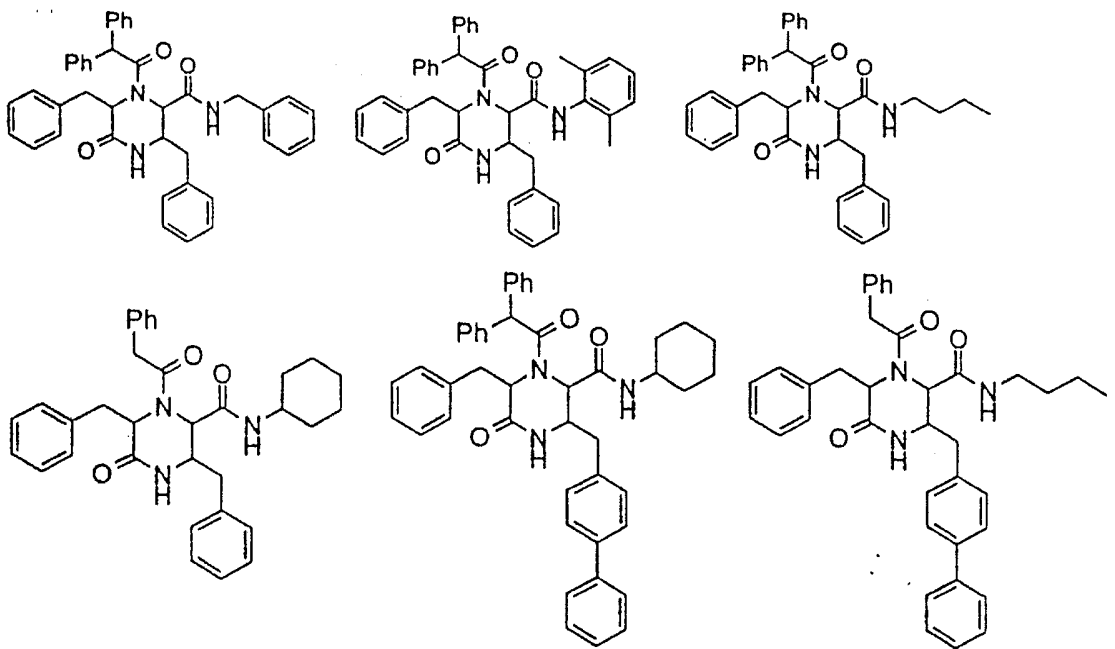
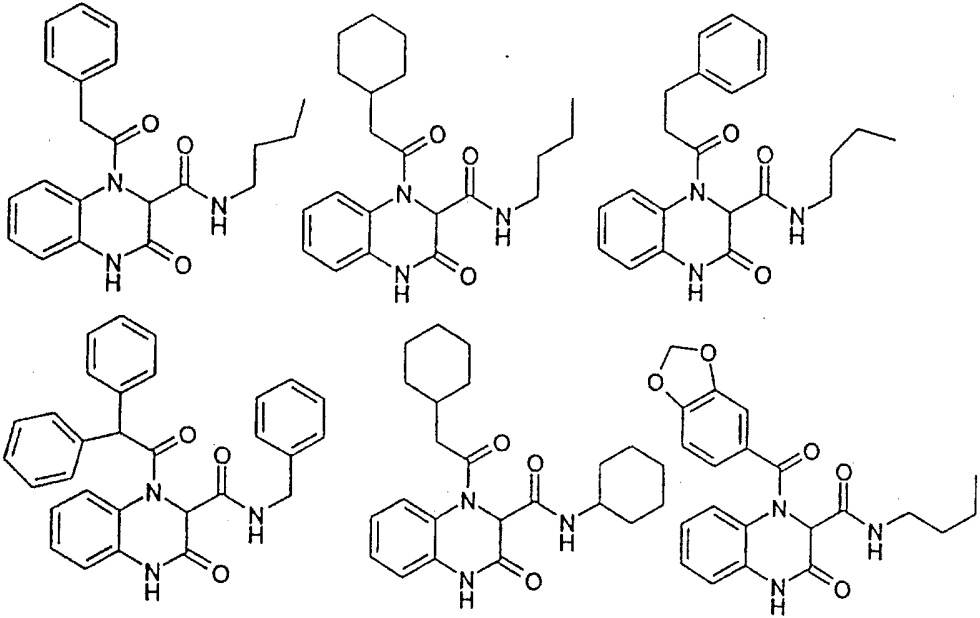
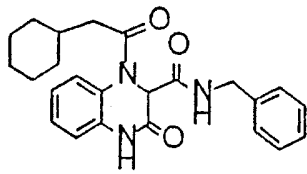


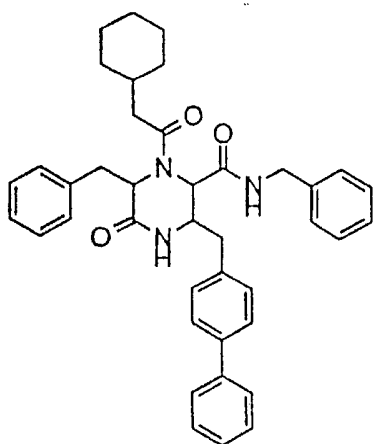
03.11.00



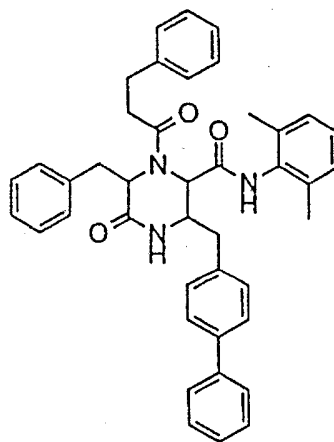
03.11.00







a



Je nutné si uvědomit, že vynález zahrnuje všechny vhodné kombinace uvedených jednotlivých a výhodných skupin.

Dalším cílem vynálezu je poskytnout kity obsahující více aktivních složek (s nosičem nebo bez nosiče), které lze účinně využít při aplikaci nových kombinačních terapií podle vynálezu.

Ještě dalším cílem vynálezu je poskytnout nové farmaceutické kompozice účinné v terapii a umožňující prospěšnou kombinační terapii díky více účinným složkám využitelným způsobem podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou případně ve formě svých solí. Tyto sole, které zahrnují farmaceuticky přijatelné sole, mají zvláštní význam, protože jsou vhodné k podávání výše uvedených sloučenin pro léčebné účely. Sole které nejsou farmaceuticky přijatelné jsou vhodně použitelné při výrobních

způsobech, způsobech izolace a čištění, a v některých případech ve způsobech separace stereoisomerních forem sloučenin podle vynálezu. Poslední případ platí zejména pro aminové sole připravené z opticky aktivních aminů.

Jestliže sloučenina podle vynálezu obsahuje karboxylovou skupinu, nebo skupinu dostatečně bioisosterní s kyselou skupinou, je možné ji zpracovat do forem adičních solí s bází, které je možné používat jednodušším a výhodnějším způsobem; prakticky je použití sloučeniny ve formě soli stejné jako její volné kyselé formy.

Jestliže sloučenina podle vynálezu obsahuje bazickou skupinu, nebo skupinu dostatečně bioisosterní s bazickou skupinou, je možné ji zpracovat do forem adičních solí s kyselinou, které je možné používat jednodušším a výhodnějším způsobem; prakticky je použití sloučeniny ve formě soli stejné jako její volné bazické formy.

Výše uvedené sloučeniny podle vynálezu lze také mísit s dalšími terapeuticky účinnými sloučeninami a připravit farmaceutické kompozice (s ředidlem nebo nosičem nebo bez něj), které při podávání umožňují současné podání kombinace účinných složek a tak umožnit kombinační terapii podle vynálezu.

I když je možné sloučeniny podle vynálezu podávat samotné, výhodné je aplikovat je ve formě farmaceutických kompozic. Uvedené farmaceutické kompozice podle vynálezu, jak pro humánní tak pro veterinární použití obsahují nejméně jednu sloučeninu podle vynálezu které jsou popsány výše společně s jedním nebo více přijatelnými nosiči a případně s dalšími terapeuticky účinnými prostředky.

V určitých výhodných provedeních, aktivní složky potřebné pro kombinační terapii lze spojit do jedné farmaceutické kompozice pro současné podání.

Výběr vehikula a obsah účinné složky ve vehikulu se obecně určí v závislosti na rozpustnosti a chemických vlastnostech účinné složky, konkrétního způsobu podání a poznatků z farmaceutické praxe. Pro přípravu tablet lze použít jako přísadu například laktosu, citran sodný, hydrogenfosforečnan vápenatý, dále jako prostředek pro úpravu rozpadavosti škrob, kyseliny alginové a určité komplexní silikáty ve spojení s kluznými prostředky jako je laurylsíran sodný a talek. K přípravě tobolek se výhodně používá laktosa a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Vodné suspenze mohou obsahovat emulgátory nebo jiné prostředky umožňující tvorbu suspenze. Rovněž lze použít ředidla jako je sacharosa, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform a jejich směsi.

Jako olejovou fázi emulzí podle vynálezu lze použít fázi ze složek známých v oboru a použít ji známým způsobem. I když tato fáze může obsahovat pouze emulgátor (také označovaný jako emulgent), žádoucí je použít směs obsahující nejméně jeden emulgátor ve spojení s tukem nebo olejem a nebo jak s tukem tak s olejem. Výhodné je použít hydrofilní emulgátor společně s lipofilním emulgátorem který působí jako stabilizátor. výhodné rovněž je, aby směs obsahovala jak tuk tak olej. Dohromady tvoří emulgátor (emulgátory) se stabilizátorem (stabilizátory) emulgační vosk a společně s olejem a tukem tvoří emulgační masťový základ, který vytváří olejovou dispergovanou fázi v krémových přípravcích. Emulgenty a stabilizátory emulzí vhodné pro použití v přípravcích podle

vynálezu zahrnují Tween^R 60, Span^R 80, cetostearylalkohol, benzylalkohol, myristilalkohol, glycerolmonostearat a laurylsíran sodný.

Je-li to žádoucí, vodná fáze krémového základu může zahrnovat například nejméně 30 % hmotn./hmotn. polyalkoholu jako je například alkohol obsahující dvě nebo více hydroxylových skupin, jako je například propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol a polyethylenglykol (včetně PEG 400) a jejich směsí. Při topickém podání může být žádoucí přítomnost sloučeniny podporující absorpci nebo penetraci účinné složky pokožkou nebo jinými oblastmi těla. Příklady prostředků podporujících dermální penetraci zahrnují dimethylsulfoxid a příbuzné analogy.

Výběr vhodných olejů nebo tuků pro použití v přípravcích podle vynálezu je založen na dosažení požadovaných kosmetických vlastností. Tak například krém by neměl být mastný, barvivý a měl by to být produkt odstranitelný mytím, a o vhodné konzistenci aby neunikal z tub nebo jiných nádob. Je možné použít mono- nebo dibazické alkylestery s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je di-isopropylmyristat, decyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-ethylhexylpalmitat nebo směs esterů s rozvětveným řetězcem známou jako Cromadol CAP, kde výhodné jsou poslední tři uvedené estery. Tyto prostředky lze použít samotné nebo lze použít jejich kombinaci v závislosti na požadovaných vlastnostech. Alternativně lze použít tuky s vysokou teplotou tání jako je bílý měkký parafin a/nebo tekutý parafin nebo další minerální oleje.

V měkkých a tvrdých želatinových tobolkách lze jako plniva použít pevné kompozice obsahující takové složky jako je

laktosa nebo mléčný cukr stejně tak jako polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti a podobně.

Uvedené farmaceutické kompozice lze podávat ve formě vhodného přípravku lidem a zvířatům topickým nebo systemickým podáním, zahrnujícím podání orální, inhalační, rektální, nasální, bukální, sublingvální, vaginální, parenterální (zahrnující subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intradermální, intrathekální a epidurální), intracisternální a intraperitoneální. Je však zapotřebí si uvědomit, že výhodný způsob podání se může měnit například v závislosti na stavu příjemce.

Uvedené přípravky lze připravit v jednodávkové lékové formě kterýmkoli způsobem známým ve farmacii. Tyto způsoby zahrnují stupeň, ve kterém se účinná složka spojí s nosičem tvořeným jednou nebo více součástmi. Obecně se tyto přípravky připraví homogenním a důkladným spojením účinné složky s tekutými nosiči nebo jemně dělenými tuhými nosiči nebo s oběma typy nosičů, a potom je-li to žádoucí, tvarováním získaného produktu.

Tablety lze připravit lisováním nebo tvarováním, případně s pomocí jedné nebo více přísad. Lisované tablety lze připravit lisováním účinné složky v její sypké formě jako je prášek nebo granule, případně smísené s pojivem, kluzným prostředkem, inertním ředidlem, konzervační přísadou, povrchově aktivním nebo dispergačním prostředkem ve vhodném zařízení. Tvarované tablety lze připravit tvarováním směsí upráškováných sloučenin zvlhčených inertním tekutým ředidlem ve vhodném zařízení. Tablety mohou být případně potažené nebo púlené, a mohou mít takové složení, které umožňuje pomalé nebo řízené uvolňování účinné složky.

03.11.00

Pevné kompozice pro rektální podání zahrnují čípky, které se připravují známými způsoby a které obsahují nejméně jednu sloučeninu podle vynálezu.

Je-li to žádoucí, a z důvodů účinnější distribuce léčiva, lze sloučeniny podle vynálezu mikrozapouzdřit nebo vnést do podávacího systému s prodlouženým nebo cíleným uvolňováním jako jsou biokompatibilní a biodegradovatelné matrice (například poly(d,l-laktid-ko-glykolid)), liposomy a mikrosféry, kde uvedené systémy se aplikují subkutánní nebo intramuskulární injekcí depotním způsobem pro zajištění kontinuálního pomalého uvolňování sloučeniny (sloučenin) po dobu 2 týdnů nebo po delší dobu. Uvedené sloučeniny mohou být sterilizované například přes bakteriální filtr, nebo včleněním sterilizačních prostředků do pevných kompozic, které se pak rozpouštějí ve sterilní vodě nebo nějakém jiném sterilním injekčním médiu bezprostředně před použitím.

Skutečná koncentrace účinné složky v kompozicích podle vynálezu se může měnit v závislosti na množství účinné složky které je účinné k získání požadované terapeutické odezvy s použitím dané kompozice a způsobu podání. Zvolená dávka pak závisí požadovaném terapeutickém účinku, na způsobu podání, na délce léčby a na dalších faktorech.

Celková denní dávka sloučenin podle vynálezu podaná hostiteli v jedné nebo v rozdělených dávkách může být například v množstvích od asi 0,001 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně je v rozmezí 0,01 až 10 mg/kg/den. Dávková jednotka těchto kompozic může obsahovat taková množství subdávky, která lze použít k dosažení denní dávky. Je však třeba si uvědomit, že specifická velikost dávky pro

konkrétního pacienta bude záviset na různých faktorech zahrnujících tělesnou hmotnost, zdravotní stav, pohlaví, dietu, dobu a způsob podávání, rychlosti absorpce a vylučování, kombinaci s dalšími léčivými a závažnost onemocnění určeného k léčení.

Množství každé podávané sloučeniny určí ošetřující lékař na základě etiologie a závažnosti choroby, stavu a věku pacienta, účinnosti každé dané komponenty a dalších faktorech.

Přípravky mohou být připraveny v jednodávkových nebo vícedávkových obalech jako jsou například zatavené ampule a lahvičky se zátkami z elastomerů, a mohou být uchovávány ve vymrazeném (lyofilizovaném) stavu což pouze vyžaduje bezprostředně před použitím přidávek sterilního tekutého nosiče jako je například voda pro injekci. Injekční roztoky a suspenze připravované v čas potřeby lze připravit ze sterilních prášků, granulí a tablet způsobem popsaným výše.

Příprava sloučenin podle vynálezu

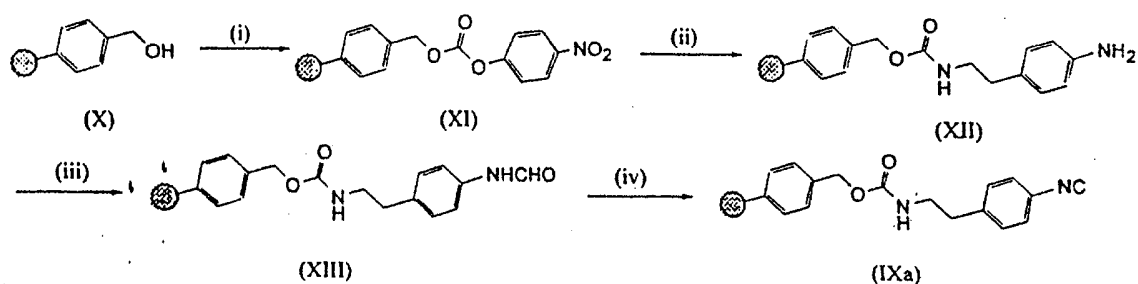
Výchozí složky a meziprodukty sloučenin podle vynálezu lze připravit pomocí známých způsobů nebo adaptací známých způsobů například způsoby popsanými v porovnávacích příkladech nebo jejich zřejmými chemicky ekvivalentními provedeními.

Sloučeniny podle vynálezu lze připravit známými způsoby nebo adaptací známých způsobů, čímž jsou míněny způsoby dosud používané nebo popsané v literatuře, například způsoby popsanými v práci R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

V reakcích popsaných níže může být nutné chránit

reaktivní funkční skupiny například skupiny jako je hydroxy, amino, imino, thio nebo karboxy, které je nutné zachovat v požadované finální sloučenině a zabránit jejich nežádoucí účasti v reakcích. Lze použít obvykle používané ochranné skupiny v souladu se standardní praxí, kde příklady lze nalézt v pracích T.W.Green a P.G.M.Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1991; J.F.W.McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.

Obecná metodika přípravy isonitrilové spojovací pryskyřice (IXa)



Reakční činidla a podmínky: (i) Wangova pryskyřice, 4-nitrofenylchlorformiat (5 ekv.), N-methylmorfolin (10 ekv.), THF; (ii) 2-(4-aminofenyl)ethylamin (5 ekv.), DMF; (iii) kyselina mravenčí (přebytek), anhydrid kyseliny octové (přebytek), CH_2Cl_2 ; (iv) Ph_3P (5 ekv.), CCl_4 (5 ekv.), Et_3N (5 ekv.), CH_2Cl_2 .

Experimentální postupy

Nitrokarbonatová pryskyřice (XI):

Wangova pryskyřice (X) (100,0 g, 109,0 mmol) se nechá nabobtnat v bezvodém THF (1500 ml). Pak se postupně přidá

N-methylmorpholin (119,8 ml, 1090,0 mmol) a 4-nitrofenylchlorformiat (109,86 g, 545 mmol). Reakční směs se pak chladí v ledové lázni několik minut aby se zmírnila mírně exotermní reakce. Pak se ledová lázeň odstraní a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Tato směs se pak promíchává na třepačce s krouživým pohybem přes noc při teplotě místnosti. Pak se reakční roztok odstraní a pryskyřice se promyje THF (5 x), 20% H₂O v DMF (5 x), DMF (5 x), THF (5 x) a Et₂O (5 x). Pak se pryskyřičný produkt (XI) vnese do vakuové sušárny a nechá se sušit přes noc při teplotě místnosti. IR analýza vykazuje dva strmé píky při 1520 cm⁻¹ a 1350 cm⁻¹ odpovídající skupině NO₂.

Anilinová pryskyřice (XII):

Nitrokarbonatová pryskyřice (XI) (115,0 g, 125,35 mmol) se nechá nabobtnat v bezvodém DMF (1250 ml). Pak se k pryskyřičné kaši přidá 2-(4-aminofenyl)ethylamin (82,6 ml, 626,75 mmol). Potom se reakční směs promíchá na třepačce s krouživým pohybem při teplotě místnosti přes noc. Reakční roztok se odstraní a pryskyřice se promyje DMF (8 x). Pryskyřice, ve stále ještě nabobtnalém stavu se suspenduje v bezvodém DMF (1000 ml) a přes noc se provede druhá kopulace s aminem (82,6 ml). Po odsátí a promytí s DMF (8 x) se provede přes noc třetí kopulace s aminem. Potom se reakční roztok odstraní a pryskyřičný produkt (XII) se promyje DMF (10 x), THF (10 x), a Et₂O (10 x). Pryskyřice se pak vysuší ve vakuové sušárně přes noc při teplotě místnosti. IR analýzou se zjistí vymizení píků odpovídajících NO₂.

Formamidová pryskyřice (XIII):

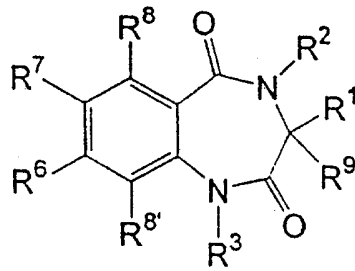
Anilinová pryskyřice (XII) (109,0 g, 86,1 mmol) se nechá

nabobtnat v bezvodém CH_2Cl_2 (1000 ml). Spojí se kyselina mravenčí (500 ml) a anhydrid kyseliny octové (500 ml) a vzniklá exotermní reakční směs se chladí na vodní lázni. Po dosažení teploty místnosti se získaný roztok nechá ustát při teplotě místnosti 40 minut. Tento směsný roztok anhydridu se pak přidá k pryskyřičné kaši. Potom se reakční směs míchá na třepačce s krouživým pohybem přes noc při teplotě místnosti. Roztok se odsaje a pryskyřice se promyje CH_2Cl_2 (10 x). Aby se odstranila případná zbývající kyselina octová, pak se pryskyřice promyje 20% H_2O v THF (6 x) až promyvací tekutina reaguje na lakmusový papír neutrálně. Nakonec se pryskyřicový produkt (XIII) promyje THF (10 x) a Et_2O (8 x) a potom se suší přes noc při teplotě místnosti. IR analýzou se zaznamenají intenzivní valenční vibrace formamidu 1698 cm^{-1} .

Isonitřilová pryskyřice (IXa):

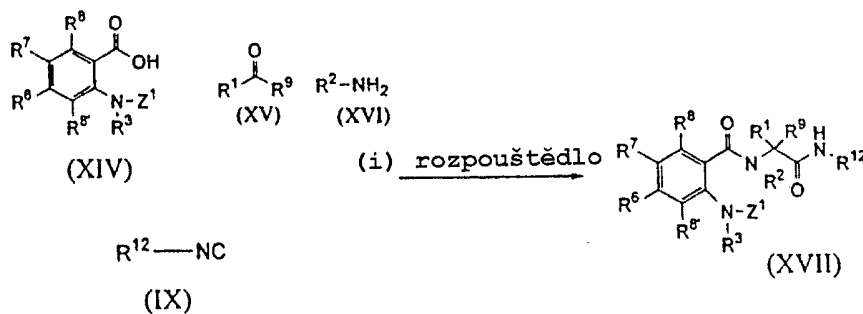
Formamidová pryskyřice (XIII) (50,0 g, 44,5 mmol) se nechá nabobtnat v bezvodém CH_2Cl_2 (500 ml). Pak se postupně při teplotě místnosti přidá trifenylofosfin (58,4 g, 222,5 mmol), tetrachlormethan (21,5 ml, 222,5 mmol) a triethylamin (31,0 ml, 222,5 mmol). Reakční směs se pak míchá na třepačce s krouživým pohybem 4,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční roztok odsaje a pryskyřičný produkt (IXa) se promyje CH_2Cl_2 (20 x), THF (10 x), a Et_2O (10 x). Potom se pryskyřice vysuší ve vakuové sušárně do sucha při teplotě místnosti. IR analýzou se zjistí strmý pík isonitřilu při 2121 cm^{-1} .

Obecný způsob přípravy 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů (I)



(I)

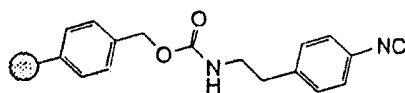
Obecně je možné sloučeniny vzorce (I) ve kterých R^1 , R^2 , R^3 , R^8' , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 mají význam uvedený výše, připravovat reakcí sloučeniny vzorce (XIV) ve kterém R^3 , R^8' , R^6 , R^7 a R^8 mají význam uvedený výše a Z^1 znamená vhodnou chránicí skupinu amínu, se sloučeninou vzorce (XV), kde R^1 a R^9 mají význam uvedený výše, se sloučeninou vzorce (XVI) ve kterém R^2 má význam uvedený výše, a se sloučeninou vzorce (IX) ve kterém R^{12} znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl; ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti, čímž se získá meziproductová sloučenina (XVII), kde R^1 , R^2 , R^3 , R^8' , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} a Z^1 mají výše uvedený význam. Tato obecná reakce je znázorněna níže na schematu 1:



Schema 1

Druh použitého rozpouštědla není nijak omezen s tou výhradou, že toto rozpouštědlo nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na použitá reakční činidla (viz Waki a sp., J.Am.Chem.Soc., 1977, 6075-6077). Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako methanol, 1-butanol, fenol, trifluorethanol, hexafluor-2-propanol; uhlovodíky jako benzen a toluen; amidy jako dimethylacetamid, dimethylformamid; halogenovaná rozpouštědla jako dichlormethan, dichlorethan; ethery jako tetrahydrofuran a dioxan; a další rozpouštědla zahrnující vodu, 1-methyl-2-pyrrolidin, diethylfosforitan, tetramethylsulfon, dimethylsulfoxid, acetonitril a pyridin. Z uvedených rozpouštědel jsou výhodná rozpouštědla alkoholy.

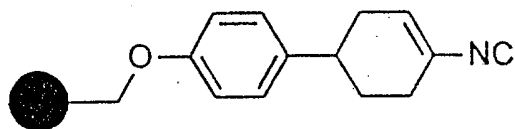
Druh použitého isonitrilu (IX) v reakci podle schématu 1 není nijak omezen s tou výhradou, že nemá nežádoucí vliv pro danou reakci. Příklady vhodných isonitrilů zahrnují 1-isokyanocyklohexen, benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat, cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, methylisokyanacetat, isopropylisokyanid, a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid. Výhodné isonitrily zahrnují isonitrilem funkcionalizovanou polymerní pryskyřici (IXa) nebo (XVIII), 1-isokyanocyklohexen (IXb), benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat. Ještě výhodnější isonitrily pro uvedenou reakci zahrnují isonitrilem funkcionalizovanou polymerní pryskyřici (IXa)



(IXa)

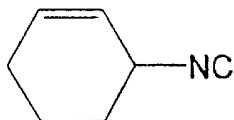
03.11.00

nebo isonitrilem funkcionalizovanou polymerní pryskyřici (XVIII) (A.Piscopio, ORG Poster 232, American Chemical Society Meeting, Las Vegas, NV, 7-10 září 1997):



(XVIII)

nebo 1-isokyanocyklohexen (IXb):



(IXb)

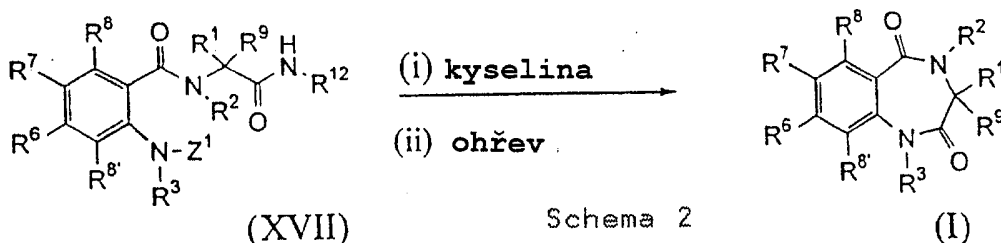
Použití isonitrilů navázaných na pryskyřici (IXa) nebo (XVIII) při syntéze sloučenin vzorců (I), (II), (III) nebo (V) je ve srovnání s použitím isonitrilů nenavázaných na pryskyřici výhodné. Použití isonitrilů navázaných na pryskyřici umožňuje použít přebytek reakčních činidel což urychluje průběh Ugiho reakce. Na rozdíl od postupů v roztoku, je také možné tato činidla snadno odstranit postupným promýváním pryskyřice, zatímco produkt Ugiho reakce zůstává v čistém stavu navázaný na pryskyřici.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž teplota není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C

do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziproduktovou sloučeninu vzorce (XVII) připravenou výše uvedeným způsobem lze izolovat z reakční směsi obvyklými způsoby. Sloučeniny lze izolovat například oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi ve vakuu, nebo je-li to nutné, tak po oddestilování rozpouštědla se zbytek vlije do vody, provede se extrakce rozpouštědlem nemísitelným s vodou a rozpouštědlo se pak opět oddestiluje. Kromě toho je možné produkt, je-li to žádoucí, dále čistit různými způsoby jako je rekrytalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické způsoby, zejména chromatografie na sloupci nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě. Výhodně se meziproduktová sloučenina izoluje z reakční směsi oddestilováním rozpouštědla ve vakuu.

Meziproduktovou sloučeninu (XVII) lze konvertovat na sloučeninu vzorce (I) reakcí s kyselinou a případně s bazí, ve vhodném rozpouštědle a při příslušné teplotě aby se odstranila ochranná skupina aminoskupiny (Z¹), a došlo k následné cyklizaci. Tuto reakci znázorňuje schéma 2.



Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidávkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schématu 2 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi, za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bází zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

V případech, kdy se k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XVII) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziproduct po deprotekcí, který je ve formě adiční soli s kyselinou, s bazi, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bazi obvykle užívanou k převedení adiční soli s kyselinou na odpovídající volnou bazi za předpokladu, že tato baze neovlivní nežádoucím způsobem další části molekuly.

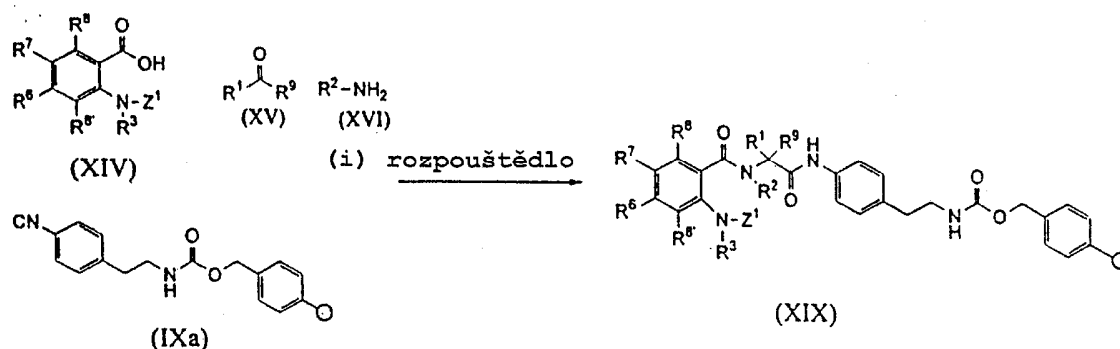
Příklady vhodných bazí zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z1) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady chránicích skupin aminoskupiny zahrnují jak chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině tak chránicí skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (FMOC).

Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) při syntéze sloučenin vzorce (I), kde R¹² znamená nový derivát pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) je výhodné

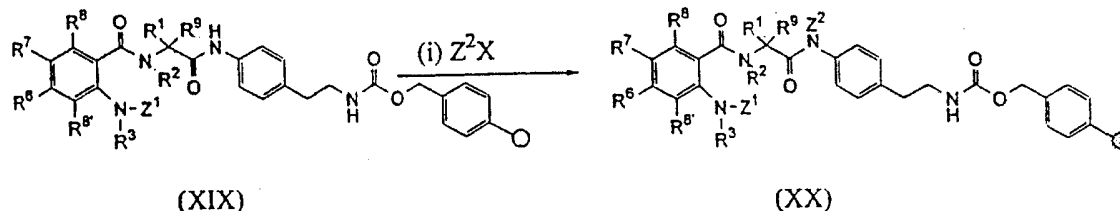
ve srovnání s použitím isonitrilů nenavázaných na pryskyřici. Nicméně použití sloučeniny (IXa) při syntéze sloučeniny (I) zahrnuje aktivaci spojovací pryskyřice umožňující odštěpení navázané pryskyřice a cyklizaci za tvorby (I). Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) při syntéze meziprojektu vzorce (XIX) je znázorněné na schématu 3.



Schema 3

Aktivací benzamidové karbonylové skupiny sloučeniny (XIX) se získá meziprojekt (XX), kde Z² znamená karbamátovou ochrannou skupinu podporující snadné odštěpení z pryskyřice. Příklady karbamátových ochranných skupin které mohou aktivovat benzamidovou skupinu zahrnují, s výhradou že nemají nežádoucí vliv na složky reakce, například terc.butyl-O-CO- (BOC), benzyl-O-CO- (CBZ), Cl₃CCH₂-O-CO- (Troc), (CH₃)₃SiCH₂CH₂-O-CO- (TEOC), 1-methyl-1-(4-bifenylyl)-ethyl-O-CO- (BPOC) a cykloalkyl-O-CO-. Další ochranné karbamátové skupiny zahrnují skupiny popsané v "Protecting groups in Organic Synthesis" Greene, 1981, str.223-49. Příklad aktivace benzamidové skupiny je znázorněn na schématu 4, kde

Z²X znamená vhodný prostředek pro zavedení chránicí karbamátové skupiny, například (BOC)₂O.

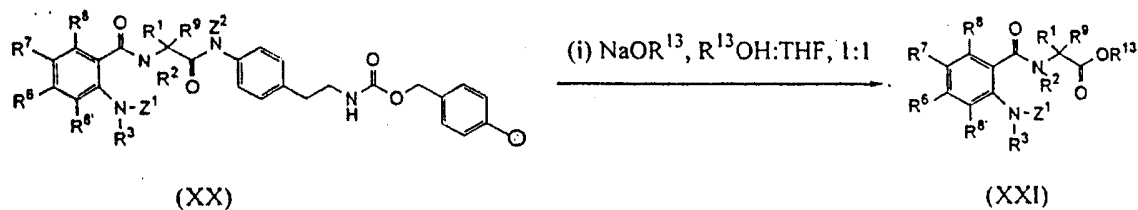


Schema 4

Reakční podmínky a použitá činidla pro aktivaci benzamidu jsou stejná jako činidla a podmínky známé v oboru pro konverzi aminoskupiny na karbamátovou skupinu. Tento typ reakce se obvykle provádí v dichlormethanu v přítomnosti báze, například Et₃N a katalytického množství DMAP (bližší údaje jsou uvedené v práci "Protecting groups in Organic Synthesis" Greene, 1981, str.223-49).

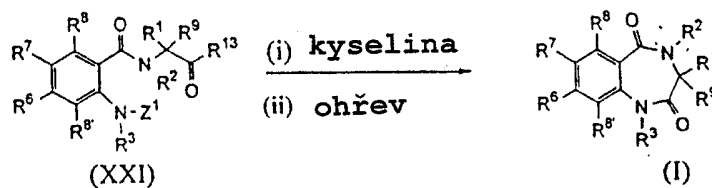
Spojovací "záchyťová" pryskyřice se pak odštěpí v podmínkách umožňujících odstranění pryskyřice, zahrnujících reakci aktivované benzamidové sloučeniny (XX) s vhodným alkoxydem nebo hydroxydem za tvorby odpovídajícího alkylesterového derivátu nebo derivátu karboxylové kyseliny sloučeniny (XXI), kde R¹³ znamená například skupinu ze skupiny zahrnující H, alkyl, fenyl nebo cykloalkyl (Mjalli A.M.M., Sarshar S., Baiga T.J., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2943; Flynn D.L., Zelle R.E., Grieco P.A., J.Org.Chem.1983, 48, 2424). Příklad odštěpení z pryskyřice je znázorněn na schématu 5:

03.11.00



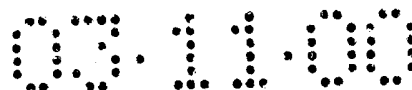
Schema 5

Meziprodukt (XXI) lze pak převést na sloučeninu vzorce (I) reakcí s kyselinou, ve vhodném rozpouštědle, při vhodné teplotě, čímž se odstraní ochranná skupina aminoskupiny (Z¹) a následuje cyklizace. Tato reakce je znázorněná na schématu 6.



Schema 6

Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí ochranné skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová;



organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidavkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schematu 6 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

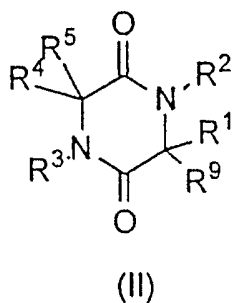
Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady chránicích skupin aminoskupiny zahrnují

jak chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině tak chránící skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (FMOC).

V případech, kdy se k odstranění chránící skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XVII) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziprodukt po deprotekcii, který je ve formě adiční soli s kyselinou, s bází, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bazi obvykle užívanou k převedení adiční soli s kyselinou na odpovídající volnou bazi za předpokladu, že tato baze neovlivní nežádoucím způsobem další části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

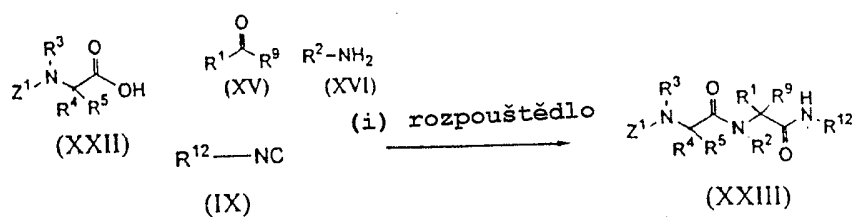
Podobně lze provést syntézu sloučeniny vzorce (I) na tuhém nosiči pomocí pryskyřice s navázaným isonitrilem vzorce (XVIII) s použitím reakčních podmínek popsaných pro schema 1 a pro schema 2.

Obecný způsob přípravy diketopiperazinů (II)



Sloučeniny obecného vzorce (II) lze připravit aplikací nebo adaptací známých způsobů, tj. způsobů dosud používaných nebo popsanych v literatuře, nebo způsoby podle vynálezu.

Obecně lze sloučeniny vzorce (II), ve kterých R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁹ které mají výše uvedený význam a Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny, připravit reakcí aminokyseliny vzorce (XXII), kde R³, R⁴, R⁵ a Z¹ mají výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce (XV), kde R¹ a R⁹ mají výše uvedený význam, sloučeninou (XVI) kde R² má výše uvedený význam a sloučeninou (IX), kde R¹² má výše uvedený význam, ve vhodném rozpouštědle při teplotě rovné asi teplotě místnosti, kde uvedenou reakcí se získá meziproduct (XXIII). Tato reakce je znázorněná na níže uvedeném schematu 7:

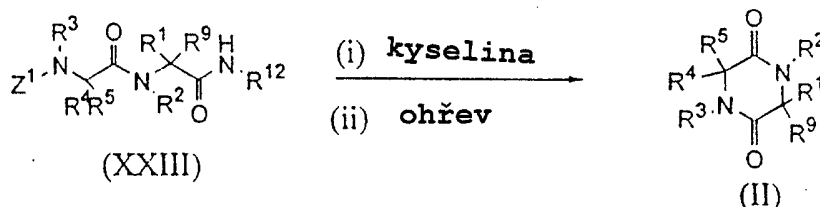


Schema 7

Reakční podmínky použité při syntéze sloučeniny (XXIII) která je znázorněná na schematu 7 jsou podobné podmínkám popsaným pro syntézu sloučeniny (XVII) která je znázorněná na schematu 1.

Meziproduct (XXIII) lze převést na sloučeninu vzorce (II) reakcí s kyselinou ve vhodném rozpouštědle a při vhodné teplotě, vedoucí k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny

(Z¹) následované cyklizací. Tuto reakci znázorňuje níže uvedené schema 8:



Schema 8

Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidavkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schematu 8 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako

amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

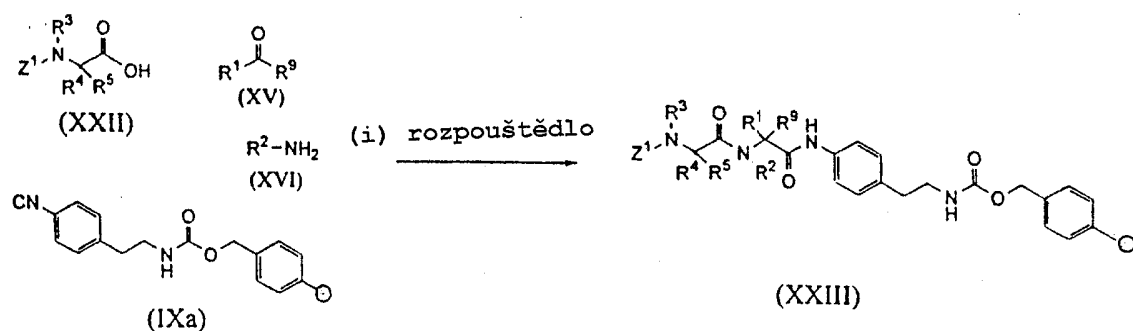
Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady chránicích skupin aminoskupiny zahrnují jak chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině tak chránicí skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (Fmoc).

V případech, kdy se k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XXII) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziprojekt po deprotekcii, který je ve formě adiční soli s kyselinou, s bazi, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bazi obvykle užívanou k převedení adiční soli s

kyselinou na odpovídající volnou bazi za předpokladu, že tato baza neovlivní nežádoucím způsobem další částí molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

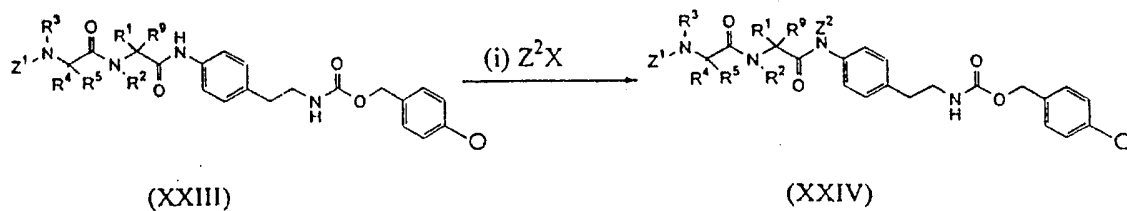
Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) při syntéze sloučenin vzorce (XXII), kde R¹² znamená nový derivát pryskyřice s navázaným isonitrilem Je výhodné ve srovnání s použitím isonitrilů nenavázaných na pryskyřici. Nicméně použití sloučeniny (IXa) při syntéze sloučeniny (II) zahrnuje aktivaci spojovací pryskyřice umožňující odštěpení navázané pryskyřice a cyklizaci za tvorby (II). Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) při syntéze meziprojektu vzorce (XXIII) je znázorněné na schématu 9.



Schema 9

Reakční podmínky a izolace produktu v reakci podle schématu 9 jsou podobné podmínkám a způsobům uvedeným pro syntézu sloučeniny (XIX) znázorněné výše ve schématu 3.

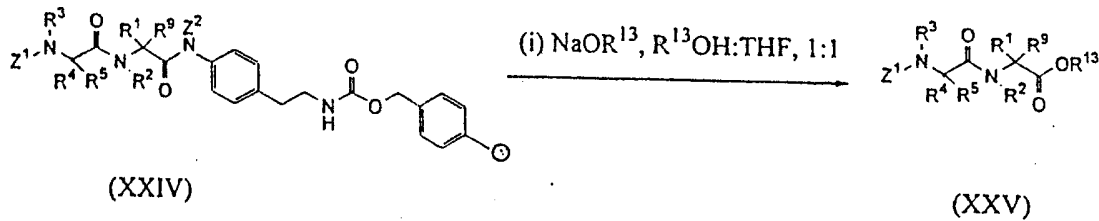
Benzamidová sloučenina (XXIII) se pak aktivuje pro následující nukleofilní štěpení konverzí meziprojektu (XXIV) za podmínek podobným podmínkách popsaným pro syntézu meziprojektu (XX). Konverzi sloučeniny (XXIII) na sloučeninu (XXIV) znázorňuje schéma 10.



Schema 10

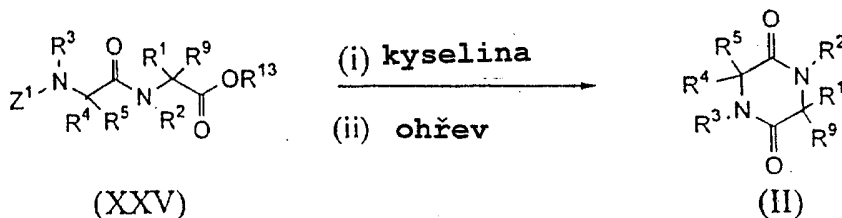
Spojovací "záchyťová" pryskyřice se pak odštěpí v podmínkách umožňujících odstranění pryskyřice, zahrnující reakcí aktivované benzamidové sloučeniny (XXIV) s vhodným alkokidem nebo hydroxidem za tvorby odpovídajícího alkylesterového derivátu nebo derivátu karboxylové kyseliny sloučeniny (XXV), kde R¹³ znamená například skupinu ze skupiny zahrnující H, alkyly, fenyl nebo cykloalkyl (Mjalli A.M.M., Sarshar S., Baiga T.J., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2943; Flynn D.L., Zelle R.E., Grieco P.A., J.Org.Chem.1983, 48, 2424). Příklad odštěpení z pryskyřice je znázorněn na reakčním schématu 11:

03.11.00



Schema 11

Meziprodukt (XXV) lze pak převést na sloučeninu vzorce (II) reakcí s kyselinou, ve vhodném rozpouštědle, při vhodné teplotě, čímž se odstraní ochranná skupina aminoskupiny (Z¹), a když R³ znamená ochrannou skupinu aminoskupiny tak se rovněž odstraní. Meziprodukt po deprotekcí se pak cyklizuje. Tuto reakci znázorňuje schema 12.



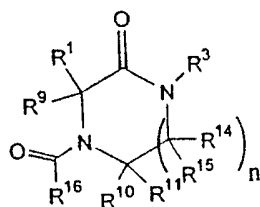
Schema 12

Reakční podmínky a reakční činidla použité k přípravě sloučeniny (II) podle schématu 12 jsou podobné podmínkám a

činidlům popsaným pro přípravu sloučeniny (1) podle schematu 6.

V případech, kdy se k odstranění chránící skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XXV) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziprodukt po deprotekcii, který je ve formě adiční soli s kyselinou, s bazí, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bazi obvykle užívanou k převedení adiční soli s kyselinou na odpovídající volnou bazi za předpokladu, že tato baze neovlivní nežádoucím způsobem další části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

Obecný způsob přípravy ketopiperazinových a dihydrochinoxalinonových derivátů obecného vzorce (III):

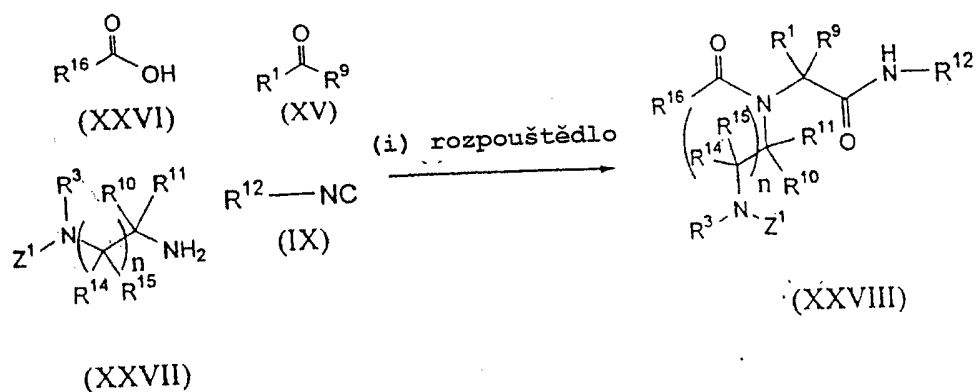


(III)

Sloučeniny obecného vzorce (III) lze připravit aplikací nebo adaptací známých způsobů, tj. způsobů dosud používaných nebo popsaných v literatuře, nebo způsoby podle vynálezu.

Obecně lze sloučeniny vzorce (III), ve kterých n, R¹, R³,

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ mají výše uvedený význam, lze připravit "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" reakcí sloučeniny vzorce (XXVI), kde R¹⁶ má výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce (XXVII), kde n, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ a R¹⁵ mají výše uvedený význam a Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny, se sloučeninou vzorce (XV), kde R¹ a R⁹ mají výše uvedený význam, a sloučeninou (IX), kde R¹² má výše uvedený význam, ve vhodném rozpouštědle při teplotě rovné asi teplotě místnosti, kde uvedenou reakcí se získá meziprodukt (XXVIII), ve kterém n, R¹, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ a Z¹ mají výše uvedený význam. Obecným způsobem znázorňuje tuto reakci schema 13 uvedené níže:

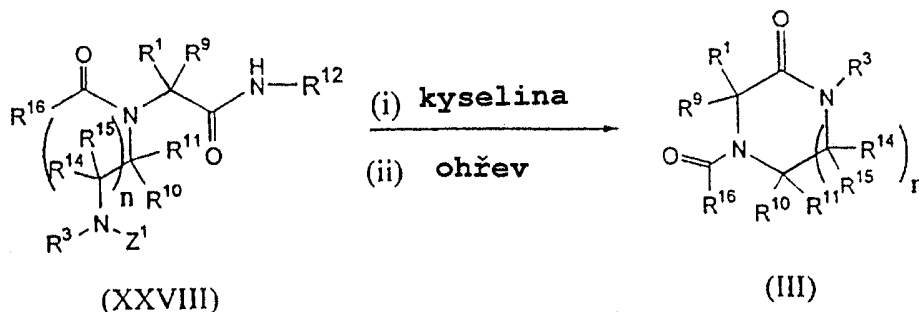


Schema 13

Reakční podmínky použité při syntéze sloučeniny (XVIII), která je znázorněná na schématu 13, jsou podobné podmínkám popsaným pro syntézu sloučeniny (XVII) která je znázorněná na schématu 1.

Meziprodukt (XXVIII) lze převést na sloučeninu vzorce (III) reakcí s kyselinou ve vhodném rozpouštědle a při

vhodné teplotě, vedoucí k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) následované cyklizací. Tuto reakci znázorňuje níže uvedené schema 14:



Schema 14

Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z^1 a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidávkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schématu 14 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z^1 provést za bazických podmínek, pokud Z^1 je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z^1 labilní vůči bazi za

předpokladu, že tato báze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické báze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

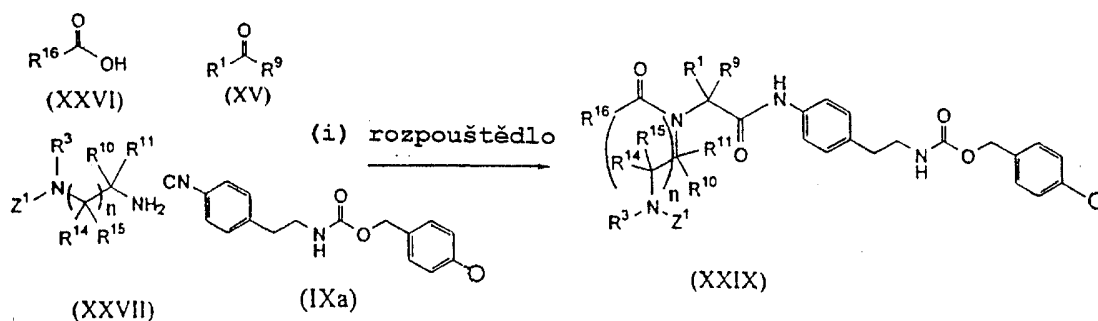
Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady chránicích skupin aminoskupiny zahrnují jak chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině tak chránicí skupiny labilní vůči bazí. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazí zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (Fmoc).

V případech, kdy se k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XVII) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziprojekt po deprotekcí, který je ve formě adiční soli s kyselinou, s bazí, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bazí. Druh

03.11.00

použití baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bazi obvykle užívanou k převedení adiční soli s kyselinou na odpovídající volnou bazi za předpokladu, že tato baze neovlivní nežádoucím způsobem další části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) při syntéze sloučenin vzorce (XXVIII), kde R¹² znamená nový derivát pryskyřice s navázaným isonitrilem je výhodné ve srovnání s použitím isonitrilů nenavázaných na pryskyřici. Nicméně použití sloučeniny (IXa) při syntéze sloučeniny (III) zahrnuje aktivaci spojovací pryskyřice umožňující odštěpení navázané pryskyřice a cyklizaci za tvorby (III). Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (IXa) při syntéze meziprojektu vzorce (XXIX) je znázorněné níže na schématu 15.



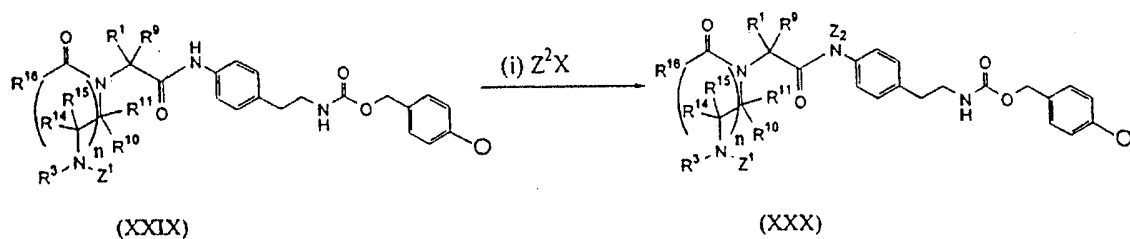
Schema 15

Reakční podmínky a izolace produktu v reakci podle

03.11.00

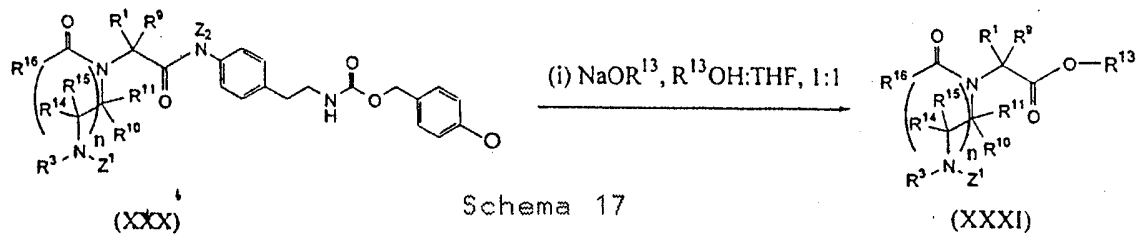
schematu 15 jsou podobné podmínkám a způsobům uvedeným pro syntézu sloučeniny (XIX) znázorněné výše ve schématu 3.

Benzamidová sloučenina (XXIX) se pak aktivuje pro následující nukleofilní štěpení konverzí na meziprodukt (XXX) za podmínek podobných podmínkám popsaným pro syntézu meziproduktu (XX). Konverzi sloučeniny (XXIX) na sloučeninu (XXX) znázorňuje schema 16.



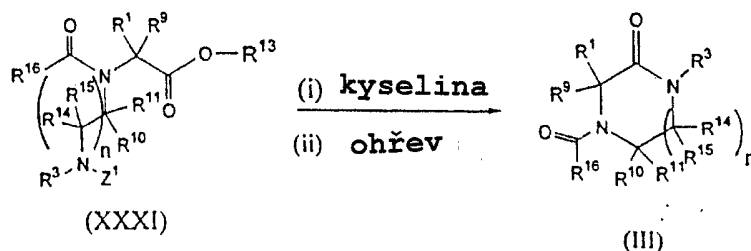
Schema 16

Spojovací "záchyťová" pryskyřice se pak odštěpí v podmínkách umožňujících odstranění pryskyřice, zahrnující reakci aktivované benzamidové sloučeniny (XXX) s vhodným alkoxidem nebo hydroxidem za tvorby odpovídajícího alkylesterového derivátu nebo derivátu karboxylové kyseliny sloučeniny (XXXI), stejným způsobem jaký je popsán pro výše uvedenou syntézu sloučeniny (XXV). Příklad odštěpení z pryskyřice je znázorněný na reakčním schématu 17:



Schema 17

Meziprodukt (XXXI) lze pak převést na sloučeninu vzorce (III) reakcí s kyselinou, ve vhodném rozpouštědle, při vhodné teplotě, čímž se odstraní chránicí skupina aminoskupiny (Z¹), a když R³ znamená chránicí skupinu aminoskupiny tak se rovněž odstraní. Meziprodukt po deprotekcí se pak cyklizuje na produkt (III). Tuto reakci znázorňuje schema 18.



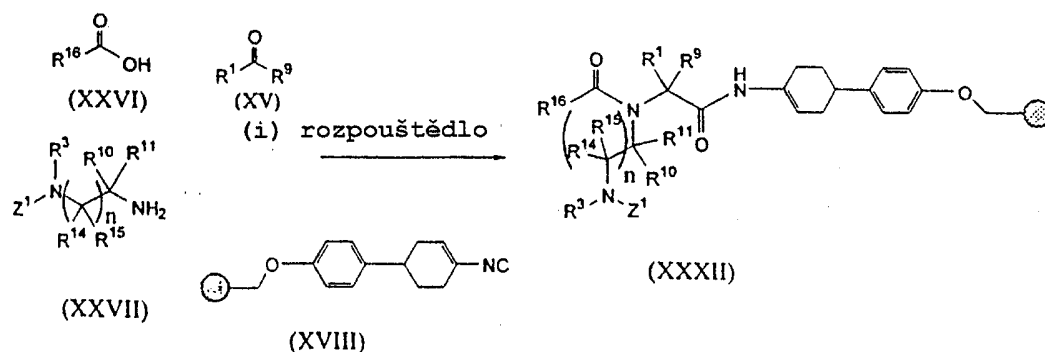
Schema 18

Reakční podmínky a reakční činidla použité k přípravě sloučeniny (III) podle schematu 12 jsou podobné podmínkám a činidlům popsaným pro přípravu sloučeniny (1) podle schematu 6.

V případech, kdy se k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XXV) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziprodukt po deprotekcí, který je ve formě adiční soli s kyselinou, s bází, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bazi obvykle užívanou k převedení adiční soli s

kyselinou na odpovídající volnou bazi za předpokladu, že tato baza neovlivní nežádoucím způsobem další části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

Použití pryskyřice s navázaným isonitrilem (XVIII) při syntéze sloučenin vzorce (XXVIII), kde R¹² znamená derivát pryskyřice s navázaným isonitrilem je výhodné ve srovnání s použitím isonitrilů nenavázaných na pryskyřici. Nicméně použití sloučeniny (IXa) při syntéze sloučeniny (III) zahrnuje aktivaci spojovací pryskyřice umožňující odštěpení navázané pryskyřice a cyklizaci za tvorby (III). Použití nové pryskyřice s navázaným isonitrilem (XVIII) při syntéze meziproductu vzorce (XXXII) je znázorněné níže na schématu 19.



Schema 19

Reakční podmínky použité pro syntézu sloučeniny (XXXII) schématu 15 jsou podobné podmínkám a způsobům uvedeným pro syntézu sloučeniny (XVII) znázorněné výše ve schématu 1.

omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z1 labilní vůči bazi za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

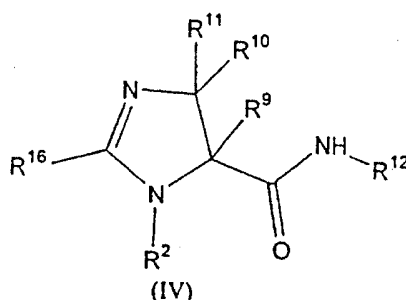
Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z1) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady chránicích skupin aminoskupiny zahrnují jak chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině tak chránicí skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (FMOC).

V případech, kdy se k odstranění chránicí skupiny aminoskupiny ve sloučenině (XXXII) použijí kyselé podmínky, může být nutné zpracovat meziprojekt po deprotekcii, který je

ve formě adiční soli s kyselinou, s bází, aby se převedla adiční sůl s kyselinou na odpovídající volnou bází. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezený. Lze použít každou bází obvykle užívanou k převedení adiční soli s kyselinou na odpovídající volnou bází za předpokladu, že tato baze neovlivní nežádoucím způsobem další části molekuly. Příklady vhodných bází zahrnují amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin, diethylamin, diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu nebo bazický DOWEX. Výhodné baze zahrnují diethylamin, bazický DOWEX nebo diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu.

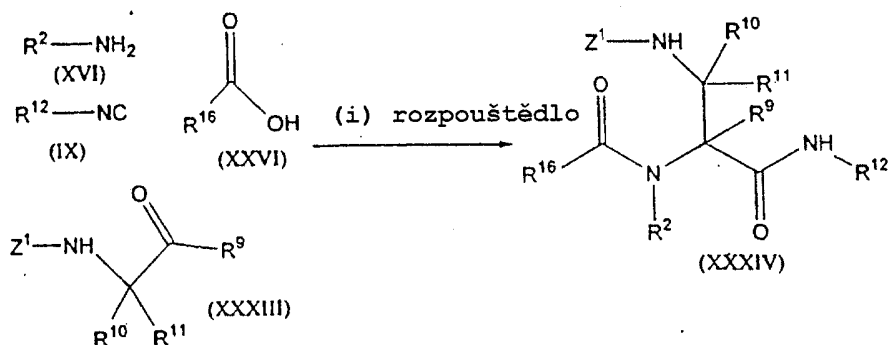
Obecný způsob přípravy dihydroimidazolových derivátů obecného vzorce (IV)



Obecně je možné sloučeniny vzorce (IV) ve kterých R², R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², a R¹⁶ mají význam uvedený výše, připravovat "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" reakcí sloučeniny vzorce (XXVI) ve kterém R¹⁶ má význam uvedený výše se sloučeninou vzorce (XXXIII), ve kterém R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají význam uvedený výše a Z¹ znamená chránicí skupinu aminoskupiny, se sloučeninou vzorce (IX) ve kterém R¹² má význam uvedený výše, a se sloučeninou (XVI), kde R² má význam uvedený výše, ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti, čímž se získá meziproductová sloučenina (XXXIV),

03.11.00

kde R^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Z^1 , a R^{16} mají výše uvedený význam.
Tato obecná reakce je znázorněna níže na schématu 21:



Schema 21

Druh použitého rozpouštědla není nijak omezen s tou výhradou, že toto rozpouštědlo nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na použitá reakční činidla (viz Waki a sp., J.Am.Chem.Soc., 1977, 6075-6077). Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako methanol, 1-butanol, fenol, trifluorethanol, hexafluor-2-propanol; uhlovodíky jako benzen a toluen; amidy jako dimethylacetamid, dimethylformamid; halogenovaná rozpouštědla jako dichlormethan, dichlorethan; ethery jako tetrahydrofuran a dioxan; a další rozpouštědla zahrnující vodu, 1-methyl-2-pyrrolidin, diethylfosforitan, tetramethylsulfon, dimethylsulfoxid, acetonitril a pyridin. Z uvedených rozpouštědel jsou výhodná rozpouštědla alkoholy.

Druh použitého isonitrilu podle výše uvedeného reakčního schématu 21 není nijak omezen. Příklady vhodných isonitrilů zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid,

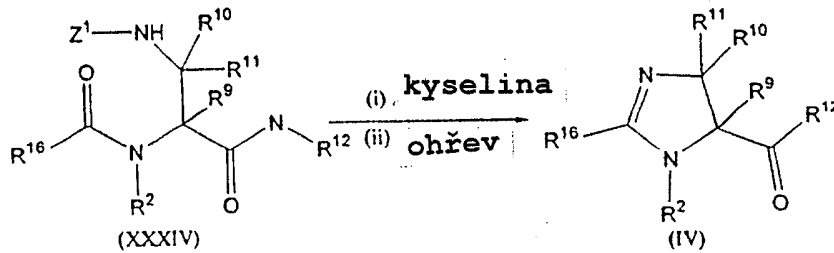
diethylisokyanmethylfosfonat, cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, methylisokyanacetat, isopropylisokyanid, a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid. Výhodné isonitridy zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziproduktovou sloučeninu vzorce (XXXIV) připravenou výše uvedeným způsobem lze izolovat z reakční směsi obvyklými způsoby. Sloučeniny lze izolovat například oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi ve vakuu, nebo je-li to nutné, tak po oddestilování rozpouštědla se zbytek vlije do vody, provede se extrakce rozpouštědlem nemísitelným s vodou a rozpouštědlo se pak opět z extraktu oddestiluje. Kromě toho je možné produkt, je-li to žádoucí, dále čistit různými způsoby jako je rekrystalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické způsoby, zejména chromatografie na sloupci nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě. Výhodně se meziproduktová sloučenina izoluje z reakční směsi oddestilováním rozpouštědla ve vakuu.

Meziprodukt (XXXIV) lze konvertovat na sloučeninu

vzorce (IV) reakcí s kyselinou, ve vhodném rozpouštědle a při příslušné teplotě aby se odstranila ochranná skupina aminoskupiny, načež následuje cyklizace. Tuto reakci znázorňuje schema 22.



Schema 22

Cyklizace aminu se sejmutou ochrannou skupinou na dihydroimidazol probíhá v průměru s výtěžkem asi 66 % vzhledem k možnému dihydroimidazolovému produktu. Zbývající necyklizované aminy se odstraní ve stupni zachycujícím tyto aminy probíhající v roztoku za přidání PS-DIEA nebo PS-tris(2-aminoethyl)aminu (6 ekv.) a PS NCO (3 ekv.) v dichlorethanu (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. Činidla jsou dostupná u firmy Argonaut^R technologies (PS-DIEA - diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu)).

Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí ochranné skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za

předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidavkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schématu 22 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z1 provést za bazických podmínek, pokud Z1 je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z1 labilní vůči bazi, za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bází zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

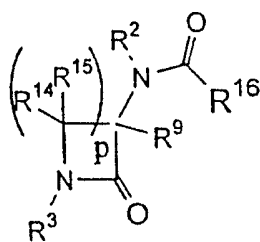
Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z1) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny

aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Výhodné příklady chránících skupin aminoskupiny labilních vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC).

Rovněž se předpokládá, že je možné provést syntézu sloučeniny (IV) na tuhém nosiči s použitím Ugiho komponenty navázané na pryskyřici (XII), (IXa), (XV) nebo (XXXIII) s použitím obdobných reakčních podmínek jaké jsou uvedené výše.

Obecný způsob přípravy laktamových derivátů obecného vzorce (V)

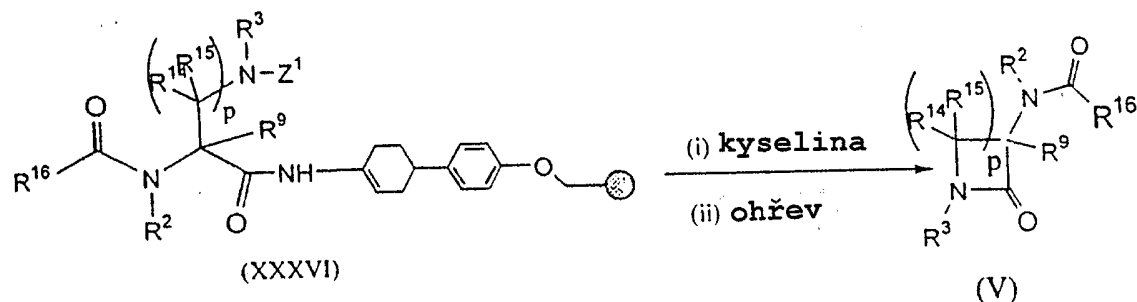


(V)

Obecně je možné sloučeniny vzorce (V) kde p, R¹, R², R³, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, a R¹⁶ mají význam uvedený výše, připravovat " třístupňovým způsobem v jedné nádobě" reakcí sloučeniny vzorce (XXVI) kde R¹⁶ má význam uvedený výše se sloučeninou vzorce (XXXV), kde p, R³, R⁹, R¹⁴, R¹⁵ a Z¹ mají význam uvedený výše, se sloučeninou vzorce (XVI) kde R² má výše uvedený význam, a se sloučeninou (XVIII), ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti, čímž se získá meziprojektová sloučenina (XXXVI), kde p, R³, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ a Z¹ mají výše uvedený význam. Tato obecná reakce je

okolo teploty místností. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziprodukt (XXXVI) lze konvertovat na sloučeninu vzorce (V) reakcí s kyselinou nebo s bazí, ve vhodném rozpouštědle a při příslušné teplotě aby se odstranila chránící skupina aminoskupiny a proběhla následující cyklizace. Tuto reakci znázorňuje schema 24 uvedené níže.



Schema 24

Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny

použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidavkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

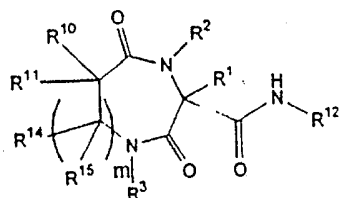
Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z1) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady skupin chránicích aminoskupinu zahrnují jak skupiny chránicí aminoskupinu labilní vůči kyselině tak skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (FMOC).

Podobně je možné provést syntézu sloučeniny (V) na tuhém nosiči s použitím pryskyřice s navázaným isonitrilem vzorce (IXa) a s použitím obdobných podmínek reakce jaké jsou uvedené pro schemata 15-18.

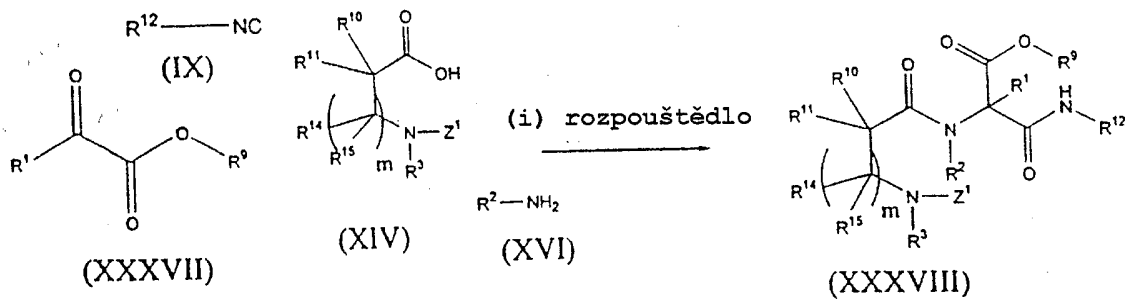
Podobně lze syntézu sloučeniny (V) provést v roztoku s použitím isonitrilu nenavázaného na pryskyřici.

Obecný způsob přípravy derivátů 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu a diketopiperazinu obecného vzorce (VI):



(VI)

Obecně je možné sloučeniny vzorce (VI) ve kterých R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴ a R¹⁵ mají význam uvedený výše, připravovat reakcí sloučeniny vzorce (XIV) kde R³, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ a R¹⁵ mají význam uvedený výše a Z¹ znamená vhodnou chránící skupinu aminu, se sloučeninou vzorce (XXXVII), kde R¹ a R⁹ mají význam uvedený výše, se sloučeninou vzorce (XVI) ve kterém R² má význam uvedený výše, a se sloučeninou vzorce (IX) ve kterém R¹² znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aryl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl; ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti, čímž se získá meziproductová sloučenina (XXXVIII), kde R¹, R², R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵ a Z¹ mají výše uvedený význam. Tato obecná reakce je znázorněna níže na schématu 25:



Schema 25

Druh použitého rozpouštědla není nijak omezen s tou výhradou, že toto rozpouštědlo nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na použitá reakční činidla (viz Waki a sp., J. Am. Chem. Soc., 1977, 6075-6077). Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako methanol, 1-butanol, fenol, trifluorethanol, hexafluor-2-propanol; uhlovodíky jako benzen a toluen; amidy jako dimethylacetamid, dimethylformamid; halogenovaná rozpouštědla jako dichlormethan, dichlorethan; ethery jako tetrahydrofuran a dioxan; a další rozpouštědla zahrnující vodu, 1-methyl-2-pyrrolidin, diethylfosforitan, tetramethylsulfon, dimethylsulfoxid, acetonitril a pyridin. Z uvedených rozpouštědel jsou výhodná rozpouštědla alkoholy.

Druh použitého isonitridu ($R^{12}-NC$) v reakcích podle výše uvedeného schématu není nijak omezen s tou výhradou, že nemá nežádoucí vliv pro danou reakci. Příklady vhodných isonitridů zahrnují benzyliisokyanid, butyliisokyanid, diethylisokyanidmethylfosfonat, cyklohexyliisokyanid,

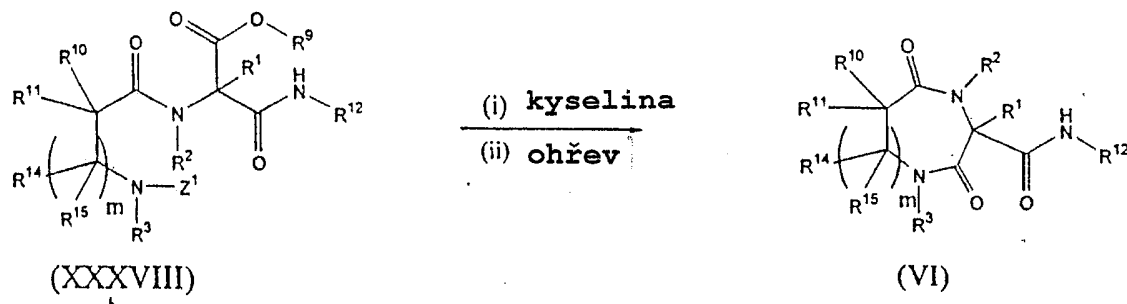
2,6-dimethylfenylisokyanid, methylisokyanacetat, isopropylisokyanid, a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid. Výhodné isonitrily zahrnují cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, isopropylkyanid a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziproduktovou sloučeninu vzorce (XXXVIII) připravenou výše uvedeným způsobem lze izolovat z reakční směsi obvyklými způsoby. Sloučeniny lze izolovat například oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi ve vakuu, nebo je-li to nutné, tak po oddestilování rozpouštědla se zbytek vlije do vody, provede se extrakce rozpouštědlem nemísitelným s vodou a rozpouštědlo se pak opět z extraktu oddestiluje. Kromě toho je možné produkt, je-li to žádoucí, dále čistit různými způsoby jako je rekrystalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické způsoby, zejména chromatografie na sloupci nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě. Výhodně se meziproduktová sloučenina izoluje z reakční směsi oddestilováním rozpouštědla ve vakuu.

Meziprodukt (XXXVIII) lze konvertovat na sloučeninu

vzorce (VI) reakcí s kyselinou nebo s bází, ve vhodném rozpouštědle a při příslušné teplotě aby se odstranila chránicí skupina aminoskupiny a proběhla následující cyklizace. Tuto reakci znázorňuje schema 26 uvedené níže.



Schema 26

Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidávkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

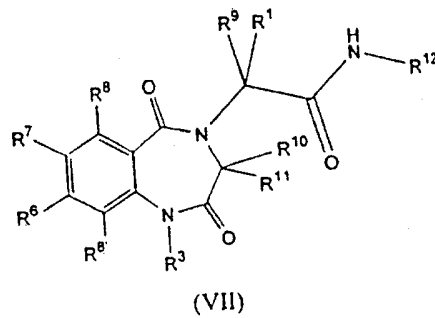
Kromě provedení reakce znázorněné na schematu 26 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak

omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi, za předpokladu, že tato baza nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

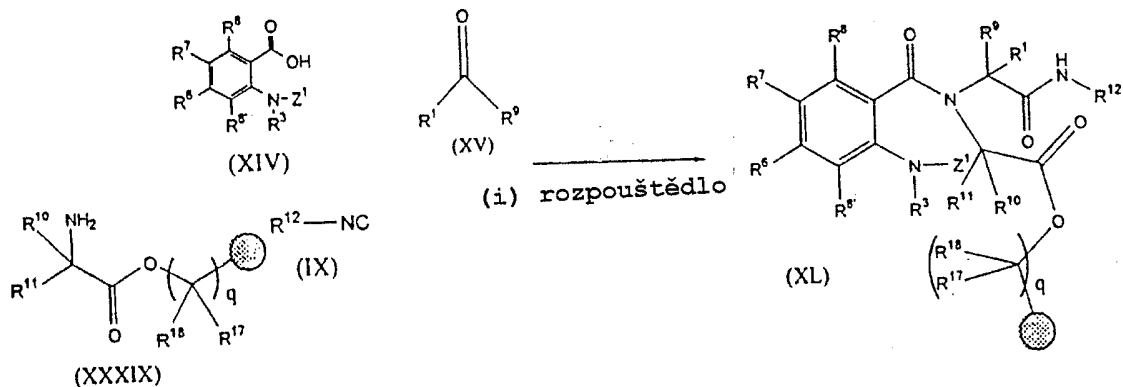
Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady skupin chránících aminoskupinu zahrnují jak skupiny chránící aminoskupinu labilní vůči kyselině tak skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (FMOC).

Obecný způsob přípravy derivátů 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu obecného vzorce (VII):



Sloučeniny obecného vzorce (VII) lze připravit "třístupňovou syntézou v jedné nádobě" aplikací nebo adaptací známých způsobů, tj. způsobů dosud používaných nebo popsáných v literatuře, nebo způsoby podle vynálezu.

Obecně je možné sloučeniny vzorce (VII) ve kterých R^1 , R^3 , R^8 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , a R^{12} mají význam uvedený výše, a Z1 znamená vhodnou skupinu chránící aminoskupinu, připravovat reakcí isonitrilové sloučeniny vzorce (IX), kde R^{12} má výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce (XV) kde R^1 a R^9 mají význam uvedený výše, se sloučeninou vzorce (XIV) kde R^3 , R^8 , R^6 , R^7 a R^8 mají význam uvedený výše, a s pryskyřicí s navázaným aminoesterem vzorce (XXXIX), kde R^{10} , R^{11} mají význam uvedený výše, a kde R^{17} a R^{18} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, aryloxy, cykloalkyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl nebo heterocyklyl, nejvýhodněji znamenají alkyl nebo vodík; q znamená 1, 2 nebo 3, ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti, čímž se získá meziprodukt (XL) Tato reakce je znázorněna níže na schématu 27:



Schema 27

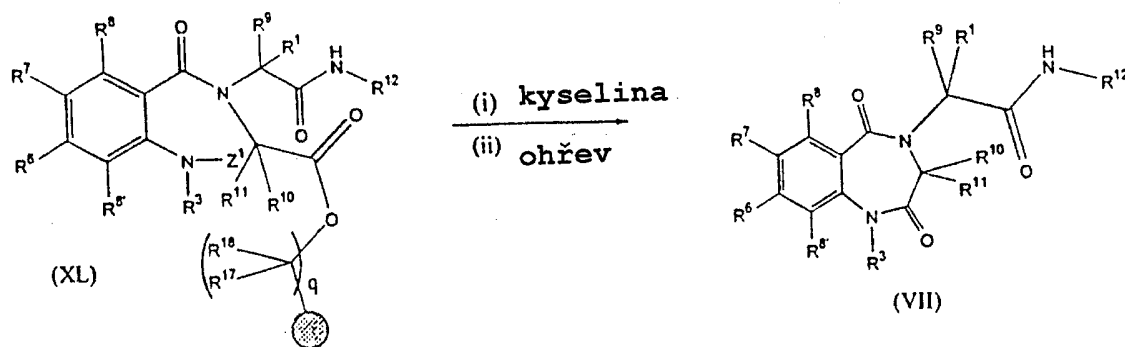
Druh použitého isonitrilu v reakcích podle výše uvedeného schématu 27 není nijak omezen. Příklady vhodných isonitrilů zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat, cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, methylisokyanacetat, isopropylisokyanid, a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid. Výhodné isonitrily zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat. Ještě výhodnější je použití 1-isokyanicyklohexenu.

Druh použitého rozpouštědla není nijak omezen s tou výhradou, že toto rozpouštědlo nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na použitá reakční činidla. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako methanol, 1-butanol, fenol, trifluorethanol, hexafluor-2-propanol; uhlovodíky jako benzen a toluen; amidy jako dimethylacetamid, dimethylformamid; halogenovaná rozpouštědla jako

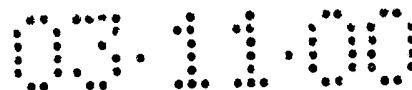
dichlormethan, dichlorethan; ethery jako tetrahydrofuran a dioxan; a další rozpouštědla zahrnující vodu, 1-methyl-2-pyrrolidin, diethylfosforitan, tetramethylsulfon, dimethylsulfoxid, acetonitril a pyridin. Z uvedených rozpouštědel jsou výhodná rozpouštědla alkoholy.

Reakce může probíhat v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziprodukt (XL) lze konvertovat na sloučeninu vzorce (VII) reakcí s kyselinou, ve vhodném rozpouštědle a při příslušné teplotě aby se odstranila chránící skupina aminoskupiny a proběhla následující cyklizace. Tuto reakci znázorňuje schema 28 uvedené níže.



Schema 28



Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidavkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schematu 26 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi, za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

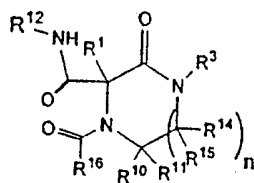
Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek

uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady skupin chránicích aminoskupinu zahrnují jak skupiny chránicí aminoskupinu labilní vůči kyselině tak skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (Fmoc).

Podobným způsobem je možné provést syntézu sloučeniny (VII) v roztoku s použitím aminoesteru nenavázaného na pryskyřici.

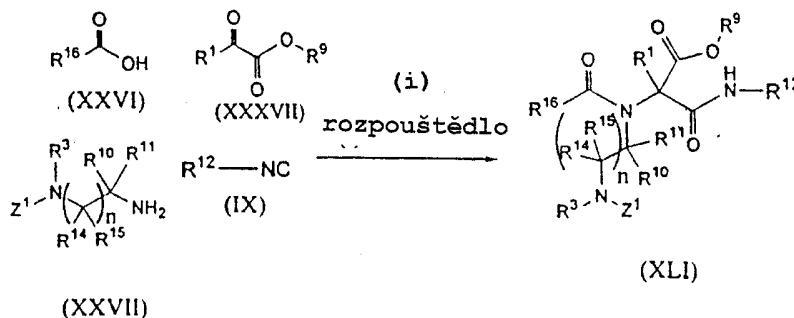
Obecný způsob přípravy derivátů ketopiperazinu a dihydrochinoxalinonu obecného vzorce (VIII):



(VIII)

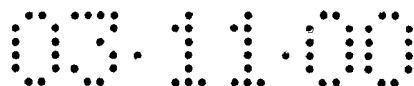
Obecně je možné sloučeniny vzorce (VIII) ve kterých n, R¹, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴ a R¹⁵ a R¹⁶ mají význam uvedený

výše, připravovat "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" reakcí sloučeniny vzorce (XXVI), kde R^{16} má význam uvedený výše, se sloučeninou (XXVII) kde n , R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{14} a R^{15} mají význam uvedený výše a Z^1 znamená vhodnou chránicí skupinu aminu, se sloučeninou vzorce (XXXVII), kde R^1 a R^9 mají význam uvedený výše, a se sloučeninou vzorce (IX) kde R^{12} má význam uvedený výše, ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti, čímž se získá meziproductová sloučenina (XLI), kde n , R^1 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} a Z^1 mají význam uvedený výše. Tato obecná reakce je znázorněna níže na schematu 29:



Schema 29

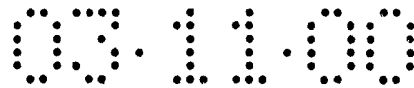
Je známé, že když nukleofilicita atomu dusíku sousedícímu se substituenty R^{10} a R^{11} je nízká, převládá Passeriniho reakce (viz J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. vydání, John Wiley & Sons, str. 870-871, (1985)), a výtěžky požadovaného cyklizovaného produktu (VIII) jsou sniženy. Proto je výhodné, aby nejméně jeden ze substituentů R^{10} nebo R^{11} znamenal elektrondonorovou skupinu, nebo ještě $n=1$, a R^{11} a R^{12} nemají žádný význam, tak aby R^{10} a R^{15} společně se



souvisejícími atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvořily elektrondonorovou 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou elektrondonorovou heteroarylovou skupinu; nebo jestliže $n=1$, tak aby R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvořily 5 až 7 člennou elektrondonorovou cykloalkylovou nebo elektrondonorovou heterocyklylovou skupinu; nebo když $n=2$, sousední R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, tak aby sousední R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvořily 6 člennou elektrondonorovou arylovou nebo 5 až 6 člennou elektrondonorovou heteroarylovou skupinu; nebo když $n=2$ aby R^{10} a sousední R^{15} společně se sousedními atomy dusíku ke kterým jsou připojené tvořily 5 až 7 člennou elektrondonorovou cykloalkylovou nebo elektrondonorovou heterocyklylovou skupinu; s cílem zvýšit nukleofilicitu sousedního atomu dusíku a získat tak vyšší výtěžky požadovaného produktu (VIII).

Druh použitého rozpouštědla není nijak omezen s tou výhradou, že toto rozpouštědlo nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na použitá reakční činidla (viz Waki a sp., J. Am. Chem. Soc., 1977, 6075-6077). Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako methanol, 1-butanol, fenol, trifluorethanol, hexafluor-2-propanol; uhlovodíky jako benzen a toluen; amidy jako dimethylacetamid, dimethylformamid; halogenovaná rozpouštědla jako dichlormethan, dichlorethan; ethery jako tetrahydrofuran a dioxan; a další rozpouštědla zahrnující vodu, 1-methyl-2-pyrrolidin, diethylfosforitan, tetramethylsulfon, dimethylsulfoxid, acetonitril a pyridin. Z uvedených rozpouštědel jsou výhodná rozpouštědla alkoholy.

Druh použitého isonitrilu ($R^{12}-NC$) v reakcích podle výše uvedeného schématu není nijak omezen s tou výhradou, že nemá



nežádoucí vliv pro danou reakci. Příklady vhodných isonitridů zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylofosfonat, cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, methylisokyanacetat, isopropylisokyanid, a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid. Výhodné isonitridy zahrnují cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, isopropylisokyanid a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziproduktovou sloučeninu vzorce (XLI) připravenou výše uvedeným způsobem lze izolovat z reakční směsi obvyklými způsoby. Sloučeniny lze izolovat například oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi ve vakuu, nebo je-li to nutné, tak po oddestilování rozpouštědla se zbytek vlije do vody, provede se extrakce rozpouštědlem nemísitelným s vodou a rozpouštědlo se pak opět z extraktu oddestiluje. Kromě toho je možné produkt, je-li to žádoucí, dále čistit různými způsoby jako je rekrystalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické způsoby, zejména chromatografie na sloupci nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě. Výhodně se meziproduktová sloučenina izoluje z

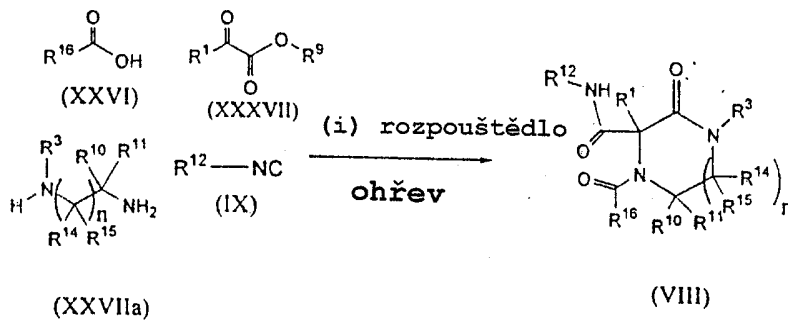


sejmutí chránící skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránící skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránící skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi, za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránící skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránící skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady skupin chránících aminoskupinu zahrnují jak skupiny chránící aminoskupinu labilní vůči kyselině tak skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránící skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (Fmoc).

Alternativně lze připravit sloučeniny vzorce (VIII) ve kterých n , R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} a R^{15} a R^{16} mají význam uvedený výše, a R^3 znamená vodík, připravovat "dvoustupňovým způsobem v jedné nádobě" reakcí sloučeniny vzorce (XXVI), kde R^{16} má význam uvedený výše, se sloučeninou (XXVIIa) kde n , R^{10} , R^{11} , R^{14} a R^{15} mají význam uvedený výše a R^3 znamená vodík, se sloučeninou vzorce (XXXVII), kde R^1 a R^9 mají význam uvedený výše, a se sloučeninou vzorce (IX) kde R^{12} má význam uvedený výše, ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti umožňující cyklizaci na sloučeninu vzorce (VIII). Tato obecná reakce je znázorněna níže na schématu 31:

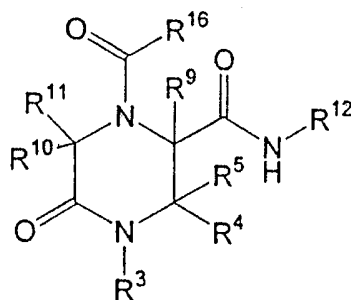


Schema 31

Ve výše uvedené reakci se použije obdobné rozpouštědlo a isonitril jako u syntézy sloučeniny (XLI) podle schématu 30. Také reakční teplota je obdobná jako je teplota pro cyklizaci (XLI) podle schématu 30. Pracovník v oboru si také jistě uvědomí, že použití diamínu vzorce (XXXXVIIa), ve kterém R^{10} , R^{11} , R^{14} , a R^{15} mají vzájemně stejný význam poskytne jednu sloučeninu vzorce (VIII).

Obecný způsob přípravy derivátů ketopiperazinu

obecného vzorce (XLII):

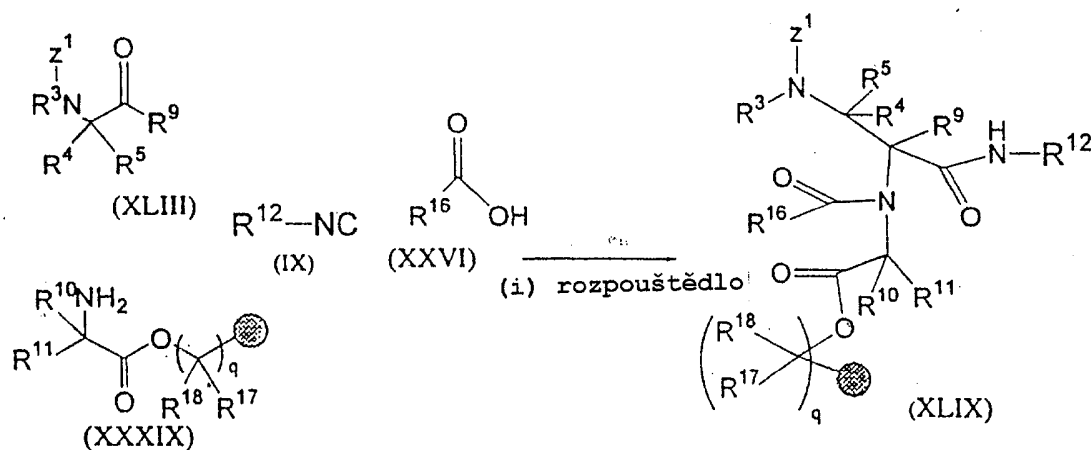


(XLII)

Sloučeniny obecného vzorce (XLII) lze připravit "třístupňovou syntézou v jedné nádobě" aplikací nebo adaptací známých způsobů, tj. způsobů dosud používaných nebo popsáných v literatuře, nebo způsoby podle vynálezu.

Obecně je možné sloučeniny vzorce (XLII) ve kterých R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{12} , a R^{16} mají význam uvedený výše, připravovat reakcí isonitrilové sloučeniny vzorce (IX), kde R^{12} má výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce (XLIII) kde R^3 , R^4 , R^5 , R^9 a Z^1 mají význam uvedený výše, se sloučeninou vzorce (XXVI) kde R^{16} mají význam uvedený výše, a s pryskyřicí s navázaným aminoesterem vzorce (XXXIX), kde R^{10} , R^{11} mají význam uvedený výše, a kde R^{17} a R^{18} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkoxykarbonyl, alkyl, aralkoxykarbonyl, aralkyl, aroyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, aryloxy, aryloxykarbonyl, cykloalkyl, heteroaralkyl, heteroaroyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl nebo heterocyklyl; a kde q znamená 1, 2 nebo 3, ve vhodném rozpouštědle při asi teplotě místnosti,

čímž se získá meziprodukt (XLIX) Tato reakce je znázorněna níže na schematu 32:



Schema 32

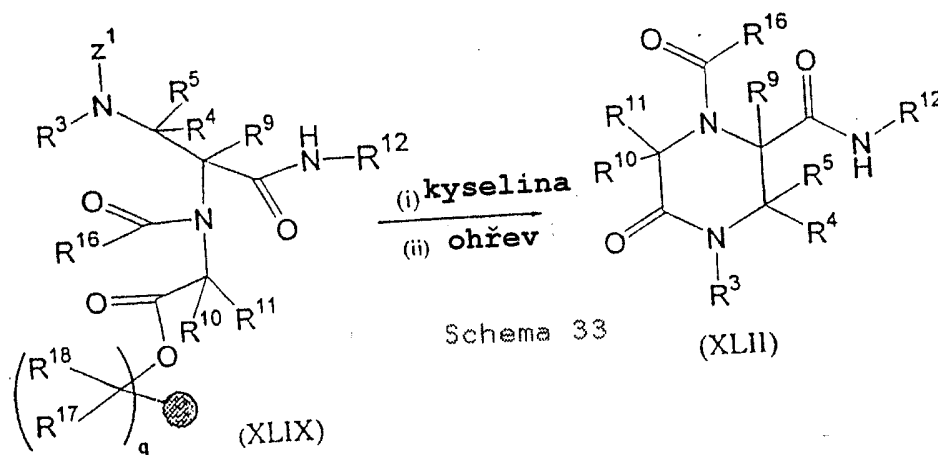
Druh použitého isonitrilu v reakcích podle výše uvedeného schematu 32 není nijak omezen. Příklady vhodných isonitrilů zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat, cyklohexylisokyanid, 2,6-dimethylfenylisokyanid, methylisokyanacetat, isopropylisokyanid, a 1,1,3,3-tetramethylbutylisokyanid. Výhodné isonitrily zahrnují benzylisokyanid, butylisokyanid, diethylisokyanmethylfosfonat. Ještě výhodnější je použití 1-isokyanicyklohexenu.

Druh použitého rozpouštědla není nijak omezen s tou výhradou, že toto rozpouštědlo nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na použitá reakční činidla. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako methanol, 1-butanol, fenol, trifluorethanol, hexafluor-2-propanol; uhlovodíky jako

benzen a toluen; amidy jako dimethylacetamid, dimethylformamid; halogenovaná rozpouštědla jako dichlormethan, dichlorethan; ethery jako tetrahydrofuran a dioxan; a další rozpouštědla zahrnující vodu, 1-methyl-2-pyrrolidin, diethylfosforitan, tetramethylsulfon, dimethylsulfoxid, acetonitril a pyridin. Z uvedených rozpouštědel jsou výhodná rozpouštědla alkoholy.

Reakce může probíhat v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Meziprodukt (XLIX) lze konvertovat na sloučeninu vzorce (XLII) reakcí s kyselinou ve vhodném rozpouštědle a při příslušné teplotě aby se odstranila chránící skupina aminoskupiny a proběhla následující cyklizace. Tuto reakci znázorňuje schema 33 uvedené níže.



Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti kyseliny. Druh použité kyseliny pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou kyselinu obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině Z¹ a k cyklizaci za předpokladu že tato kyselina nemá nežádoucí vliv na další části molekuly. Příklady vhodných kyselin zahrnují: minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová; organické kyseliny jako je kyselina trifluoroctová. Kyseliny použité k této reakci lze také generovat in situ, například přidávkem acetylchloridu v metanolu se generuje kyselina chlorovodíková. Výhodně se použijí bezvodé kyseliny.

Kromě provedení reakce znázorněné na schématu 26 v přítomnosti kyseliny, lze případně tento stupeň umožňující sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ provést za bazických podmínek, pokud Z¹ je chránicí skupina aminoskupiny labilní vůči bazi. Druh použité baze pro tuto reakci není nijak omezen, lze použít každou bazi obvykle užívanou k sejmutí chránicí skupiny aminoskupiny Z¹ labilní vůči bazi, za předpokladu, že tato baze nemá nežádoucí vliv na ostatní části molekuly. Příklady vhodných bazí zahrnují: organické baze jako amoniak, piperidin, morfolin, ethanolamin a diethylamin.

Reakce probíhá v širokém rozmezí teplot, přičemž přesná hodnota teploty není v tomto postupu podle vynálezu kritický parametr. Bylo zjištěno, že vhodné je provádět reakci při teplotě od asi 0 °C do asi 150 °C, výhodně v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C, ještě výhodněji při teplotě okolo teploty místnosti. Doba potřebná k proběhnutí reakce může také široce kolísat v závislosti na mnoha faktorech, zejména na teplotě a druhu reakčních činidel. Nicméně za předpokladu že reakce se provede za výhodných podmínek

uvedených výše, dostatečná doba reakce je obvykle od 3 do 36 hodin.

Druh použité chránicí skupiny aminoskupiny (Z¹) není nijak omezený. Nicméně výhodné jsou chránicí skupiny aminoskupiny, které lze odstranit a provést následnou cyklizaci nechráněného meziprojektu bez čištění nebo izolace meziprojektů. Příklady skupin chránících aminoskupinu zahrnují jak skupiny chránící aminoskupinu labilní vůči kyselině tak skupiny labilní vůči bazi. Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči kyselině zahrnují terc.butoxykarbonyl (BOC) a 2-(4-bifenylyl)-isopropoxykarbonyl (BPOC). Výhodné chránicí skupiny aminoskupiny labilní vůči bazi zahrnují 9-fluorenylmethylkarbamát (FMOC).

Podobným způsobem lze syntézu sloučeniny (XLII) provést v roztoku s použitím aminoesteru nenavázaného na pryskyřici.

Podle dalšího aspektu vynálezu lze sloučeniny podle vynálezu připravit interkonverzí jiných sloučenin podle vynálezu.

Sloučeninu vzorce (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) nebo (XLII), která obsahuje skupinu zahrnující jeden nebo více atomů dusíku v kruhu, výhodně iminovou skupinu (=N-), lze převést na odpovídající sloučeninu ve které jeden nebo více kruhových atomů dusíku je zoxidovaný na N-oxid, a to výhodně reakcí s peroxokyselinou, například s kyselinou peroxooctovou v kyselině octové nebo s kyselinou m-peroxobenzoovou v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan, při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do teploty zpětného toku, výhodně při zvýšené teplotě.

Například pomocí způsobů zahrnujících interkonverzi lze připravit sloučeniny (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) nebo (XLII), obsahující sulfoxidové vazby, oxidací odpovídajících sloučenin obsahujících -S- vazby. Tuto oxidaci lze například výhodně provést reakcí s peroxokyselinou, například s kyselinou 3-chlorperoxobenzooovou, výhodně v inertním rozpouštědle například v dichlormethanu, výhodně při teplotě místnosti nebo při teplotě blízké teplotě místnosti, nebo alternativně pomocí hydrogenperoxomonosíranu draselného v prostředí jako je vodný methanol pufovaný na hodnotu pH asi 5, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do teploty místnosti. Tento druhý alternativní způsob je výhodný pro sloučeniny obsahující skupinu labilní vůči kyselině

Jako další příklad interkonverze lze uvést přípravu sloučenin (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) nebo (XLII) obsahujících sulfonové vazby, oxidací odpovídajících sloučenin obsahujících -S- nebo sulfoxidové skupiny. Tuto oxidaci lze například vhodně provést reakcí s peroxokyselinou, například s kyselinou 3-chlorperoxobezoovou, výhodně v inertním rozpouštědle a výhodně při teplotě místnosti nebo při teplotě blízké teplotě místnosti.

Je třeba rozumět, že označení aromatického charakteru karbocyklických a heterocyklických skupin zahrnuje všechny nenasycené kruhové struktury s vysokou rezonancí. Alternativně však umístění dvojných vazeb, tam kde jsou znázorněné, představuje jednu možnou strukturu znázorněné sloučeniny, a je tomu třeba rozumět tak, že jsou v tomto případě zahrnuté i další rezonanční stavy a stejně tak protonizované typy těchto sloučenin a sloučenin nesoucích náboj, z nichž znázorněna je pouze jedna takováto struktura

Je třeba si také uvědomit, že sloučeniny podle vynálezu obsahují asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou nezávisle mít buď konfiguraci R nebo S. Pracovníci v oboru si jistě také uvědomí, že určité sloučeniny podle vynálezu mohou vykazovat geometrickou isomerii. Tomu je třeba rozumět tak, že vynález zahrnuje jednotlivé geometrické isomery a jejich směsi, včetně racemických směsí sloučenin vzorce (I), sloučenin vzorce (II), nebo sloučenin vzorce (III) uvedených výše. Tyto isomery lze z jejich směsí izolovat aplikací nebo adaptací známých způsobů, například chromatografickými způsoby nebo rekrystalizačními způsoby, nebo je lze odděleně připravit z příslušných isomerů jejich meziproductů.

Dále je třeba si uvědomit, že tautomerní formy jsou zahrnuty v označení dané skupiny, například thio/merkpto nebo oxo/hydroxyl.

Adiční soli s kyselinami tvoří sloučeniny podle vynálezu které obsahují bazickou funkční skupinu jako je amino, alkylamino, nebo dialkylamino. Výhodné jsou adiční soli s kyselinami které jsou farmaceuticky přijatelné. Výběr solí se volí tak, aby byly kompatibilní s obvyklými farmaceutickými vehikuly a aby je bylo možné podávat orálním nebo parenterálním podáním. Adiční soli sloučenin podle vynálezu lze připravit reakcí volné baze s kyselinou aplikací nebo adaptací známého způsobu. Například adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami lze připravit buď rozpuštěním volné baze ve vodě nebo ve vodném roztoku alkoholu nebo v dalších vhodných rozpouštědlech obsahujících příslušnou kyselinu a izolací sole odpařením rozpouštědla, nebo reakcí volné baze a kyseliny v organickém rozpouštědle, kde v tomto případě dochází k přímé separaci soli nebo ji lze získat zahuštěním roztoku. Některé vhodné kyseliny pro použití při

přípravě solí jsou zahrnuty ve skupině zahrnující kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, různé organické karboxylové a sulfonové kyseliny jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina propionová, kyselina jantarová, kyselina benzoová, kyselina vinná, kyselina fumarová, kyselina mandlová, kyselina askorbová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina toluensulfonová, mastné kyseliny, adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, benzoat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodecylsulfat, hydrogensulfat, butyrat, laktat, laurat, laurylsíran, malat, hydrojodid, 2-hydroxy-ethansulfonat, glycerofosfat, pikrat, pivalat, pamoat, pektinat, persíran, 3-fenylpropionat, thiokyanatan, 2-naftalensulfonat, undekanoat, nikotinat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, kafran, kafrsulfonat a další.

Sloučeniny podle vynálezu lze z jejich kyselých adičních solí regenerovat aplikací nebo adaptací známých způsobů. Například mateřskou sloučeninu podle vynálezu lze regenerovat z jejích adičních solí s kyselinami zpracováním s alkalickým prostředkem, například s vodným roztokem hydrogenuhličitanu nebo s vodným roztokem amoniaku.

Sloučeniny podle vynálezu lze regenerovat z jejich adičními solemi s bazemi aplikací nebo adaptací známých způsobů. Například mateřské sloučeniny podle vynálezu lze regenerovat z jejich adičních solí s bazemi zpracováním s kyselinou například s kyselinou chlorovodíkovou.

Adiční soli s bazemi lze připravit ze sloučenin obsahujících karboxyskupinu nebo skupinu dostatečně bioisosterní s kyselinou. Baze, které lze použít k přípravě adičních solí s bazemi zahrnují ty baze, které ve spojení s

volnou kyselou formou tvoří farmaceuticky přijatelné soli, tj. soli jejichž kationty jsou při podání farmaceutických dávek těchto solí pacientovi netoxické, a rovněž prospěšné inhibiční účinky volné formy nejsou narušeny vedlejšími účinky, majícími původ v kationtech. Farmaceuticky přijatelné sole podle vynálezu, včetně derivátů solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jsou odvozené od následujících bazí: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu lze výhodně připravit nebo zpracovat během přípravy podle vynálezu jako solváty (například hydraty). Hydraty sloučenin podle vynálezu lze výhodně připravit rekrystalizací ze směsi vodného/organického rozpouštědla s použitím organických rozpouštědel jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol.

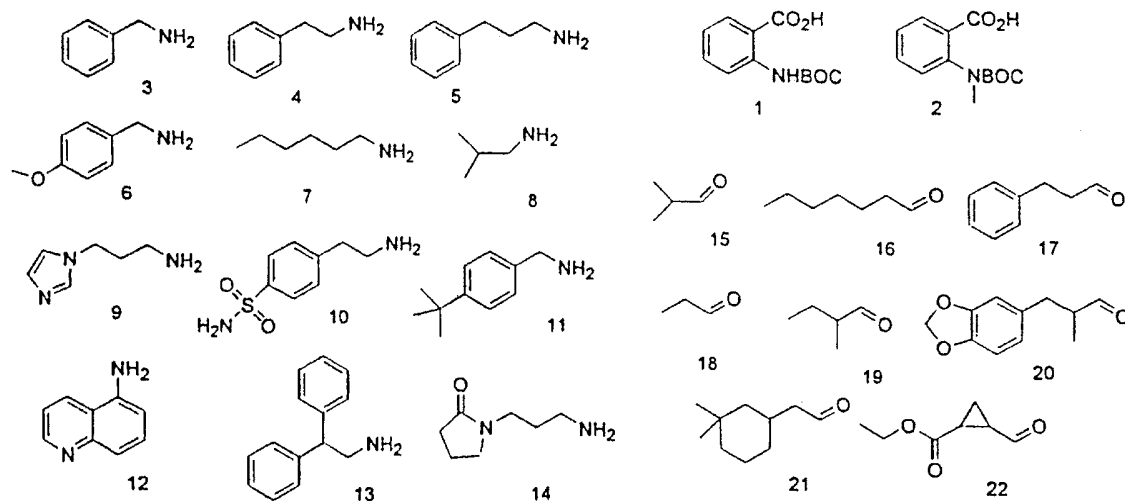
Příklady provedení vynálezu

Příprava sloučenin vzorce (I) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných složek sloučenin vzorců (XIV), (XV), (XVI) a (IXb) jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μmol 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu jako konečného produktu. Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při

65 °C (použije se odpařovač SAVANTR, odpařuje se 2 hodiny).
 Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s
 použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s
 použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu.
 Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získá se tak
 cyklizovaný produkt sloučeniny (I). Analýza LC/MS (kapalinová
 chromatografie/hmotnostní spektrometrie) se provede s použitím
 kolony C18 Hypersil BDS 3 m, 4,6 × 50 cm (UV 220 nm) s
 použitím mobilní fáze tvořené směsí 0,1 % TFA v H₂O/CH₃CN 10 %
 až 100 % během 10 minut, při průtokové rychlosti 1 ml/min.
 Požadované produkty mají píky (M+1).

V níže uvedené tabulce 5 jsou znázorněné LC/MS A% výtěžky
 získané za výše uvedených pokusných podmínek na 96 jamkové
 destičce s použitím Ugiho složek uvedených níže a označených
 1-22:



V tabulce 1 jsou uvedené retenční časy při použití metody HPLC požadovaných produktů z kyseliny anthranilové 1, s použitím kolony C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm (UV 220 nm) a s použitím mobilní fáze tvořené směsí 0,1 % TFA v H₂O/CH₃CN 10 % až 100 %, s dobou eluce 5 minut a při průtokové rychlosti 1 ml/min. Například z tabulky 1 je možné zjistit, že kyselina anthranilová 1 reaguje s aminem 3 a s aldehydem 15 za tvorby požadovaného produktu, který má za výše uvedených podmínek retenční čas 3,78.

Tabulka 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

V tabulce 2 jsou uvedené molekulové hmotnosti požadovaných produktů získaných z kyseliny anthranilové 1. Požadované produkty mají píky ve formě (M+1). Například z tabulky 2 lze zjistit, že kyselina anthranilová 1 reaguje za podmínek uvedených výše s aminem 3 a aldehydem 15 za tvorby požadovaného produktu o molekulové hmotnosti (M+1) 308,4.

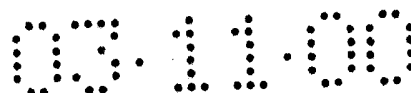
Tabulka 2

	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

V tabulce 3 jsou uvedené retenční časy při použití metody HPLC požadovaných produktů z kyseliny anthranilové 2. Například z tabulky 1 je možné zjistit, že kyselina anthranilová 2 reaguje s aminem 3 a s aldehydem 15 za tvorby požadovaného produktu, který má za výše uvedených podmínek retenční čas 4,01.

Tabulka 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

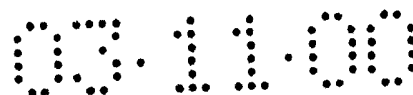


V tabulce 4 jsou uvedené molekulové hmotnosti požadovaných produktů získaných z kyseliny anthranilové 2. Požadované produkty mají píky ve formě (M+1). Například z tabulky 4 lze zjistit, že kyselina anthranilová 2 reaguje za podmínek uvedených výše s aminem 3 a aldehydem 15 za tvorby požadovaného produktu o molekulové hmotnosti (M+1) 322,4.

Tabulka 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

Tabulka 5, poznámka: jsou uvedeny A% výtěžky jako x/y: první výtěžek "x" znamená výtěžky s reakcemi s N-BOC-kyselinou anthranilovou 1. Druhý výtěžek "y" znamená výtěžek s N-Me-BOC kyselinou anthranilovou 2. Řádek 15 znamená výtěžky reakcí s aldehydem 15. Sloupec 3 znamená výtěžky reakcí s aminem 3. Například z tabulky 5 lze zjistit, že kyselina anthranilová 1 reaguje s aminem 3 a aldehydem 15 za tvorby požadovaného produktu za výše uvedených podmínek s 40% výtěžkem.



Tabuľka 5

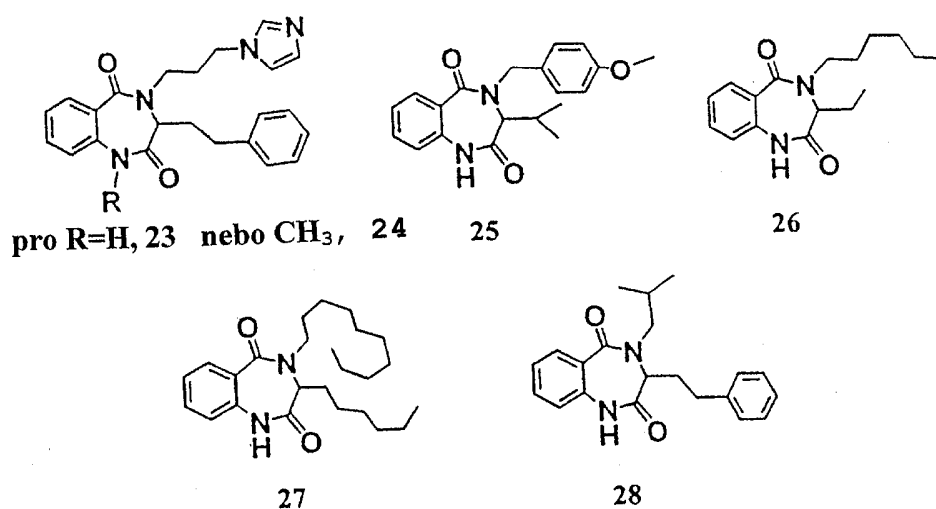
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	40/16	40/29	40/27	54/15	40/25	39/40	26/16	18/21	41/15	1/0	39/31	47/30
16	85/87	82/72	77/64	79/72	82/69	84/67	81/73	78/67	82/74	43/10	88/74	84/73
17	88/84	85/73	89/68	92/81	92/78	88/68	90/75	82/73	84/79	39/8	76/77	85/72
18	87/80	72/52	69/43	79/70	70/41	80/51	87/63	81/64	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

Příklad 2

Obecný způsob syntézy sloučenin vzorce (I) na tuhém nosiči s použitím Ugiho reakce a pryskyřice (IXa)

60 mg pryskyřice (IXa) se nechá předem nabobtnat s THF. Postupně se k pryskyřici (IXa) přidají 0,5 M roztoky aldehydu (XV) (10 ekv.), aminu (XVI) (10 ekv.), a karboxylové kyseliny (XIV) (10 ekv.) ve směsi THF : MeOH (1 : 1), a směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Pak se pryskyřice postupně promyje CH₂Cl₂, THF, DMF, THF a MeOH, a vysušením ve vysokém vakuu se získá produkt Ugiho reakce navázaný na pryskyřici (IXa). Zpracováním s BOC₂O (10 ekv.), Et₃N (10 ekv.) a DMAP v CH₂Cl₂ (15 hodin) se získá pryskyřice aktivovaná pro štěpení (XX). Pak se přidá methoxid sodný (5 mg) ve směsi THF : MeOH 1 : 1, a pryskyřice se třepe 20 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří ve vakuu a získá se požadovaný methylester (XXI). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou s buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu. Vzorčky se pak

odpařují v odpařovači SAVANT při teplotě místnosti a za 3 hodiny se tak získá surový produkt vzorce (I). Příklady produktů (označené jako 23 až 28) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla u vzorků 23-28 provedena na koloně Hypersil BDS, 3 m, C18, 4,6 × 50 mm, 0,1 % THF v H₂O/CH₃N, 10 % až 100 % CH₃N během 5 minut, při průtokové rychlosti 1 ml/min. Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).



Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	ELSD A%	UV(220 nm) A%
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

Příklad 3

Příprava sloučenin vzorce (II) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

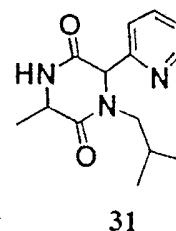
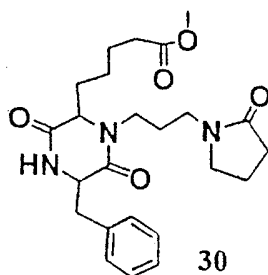
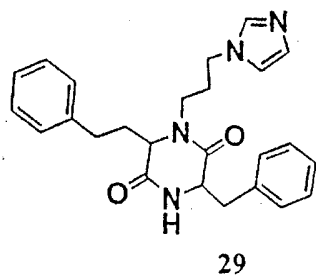
Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XXII), (XV), (XVI) a (IXb) jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μ mol diketopiperazinu (II) jako konečného produktu. Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (použije se odpařovač SAVANTR[®], odpařuje se 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, a 5% roztoku diethylaminu v dichlorethanu (poznámka: 10–15 mg N,N-(diisopropyl)amin-methylpolystyrenu je vynikající alternativní způsob s použitím pryskyřice s navázanou skupinou místo diethylaminu). Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získá se tak cyklizovaný produkt sloučeniny (II).

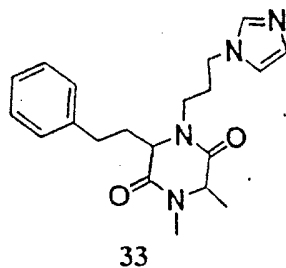
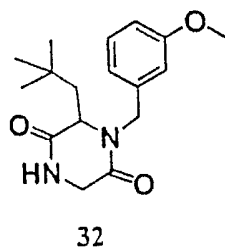
Příklad 4

Obecný způsob syntézy sloučenin vzorce (II) na tuhém nosiči s použitím Ugiho reakce a pryskyřice (IXa)

60 mg pryskyřice (IXa) se nechá předem nabobtnat s THF. Postupně se k pryskyřici (IXa) přidají 0,5 M roztoky aldehydu (XV) (10 ekv.), aminu (XVI) (10 ekv.), a karboxylové kyseliny (XXII) (10 ekv.) ve směsi THF : MeOH (1 : 1), a směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Pak se pryskyřice postupně

promyje CH_2Cl_2 , THF, DMF, THF a MeOH, a vysušením ve vysokém vakuu se získá produkt Ugiho reakce navázaný na pryskyřici (XXIII). Zpracováním s BOC_2O (10 ekv.), Et_3N (10 ekv.) a DMAP v CH_2Cl_2 (15 hodin) se získá produkt navázaný na pryskyřici aktivovaný pro štěpení (XXIV). Pak se přidá methoxid sodný (5 mg) ve směsi THF : MeOH 1 : 1, a směs s pryskyřicí se třepe 20 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří ve vakuu a získá se požadovaný methylester (XXVI). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, a s 5% roztokem diethylamínu v dichlorethenu (poznámka: 10-15 mg N,N-(diisopropyl)amin-methylpolystyrenu je vynikající alternativní způsob s použitím pryskyřice s navázanou skupinou místo diethylamínu). Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získá se tak cyklizovaný produkt sloučeniny (II).. Vzorky se pak odpařují v odpařovači SAVANT při teplotě místnosti a za 3 hodiny se tak získá surový produkt sloučeniny vzorce (II). Příklady produktů (označené jako 29 až 33) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena u vzorků 29-33 na koloně Hypersil BDS, 3 m, C18, 4,6 x 50 mm, 0,1 % THF v $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{N}$, 10 % až 100 % CH_3N během 5 minut, při průtokové rychlosti 1 ml/min. Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).





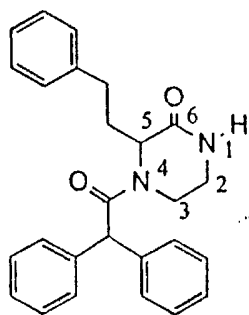
Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	ELSD A%	UV(220 nm) A%
29	3,19 a 3,36	416	100	71
30	3,10	443	94	68
31	2,80	261	100	95
32	3,10 a 3,76	304	98	89
33	3,02 a 3,10	354	71	56

Příklad 5

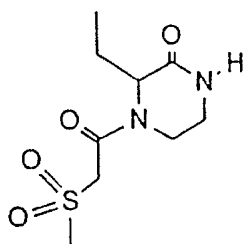
Příprava sloučenin vzorce (III) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XXVI), (XXVII), (XV) a (IXb) jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μ mol konečného produktu. Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (použije se odpařovač

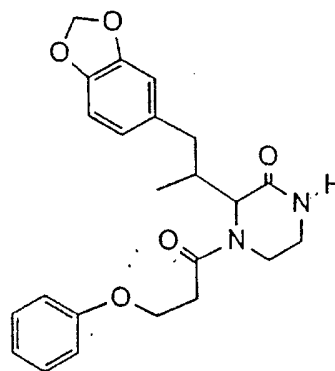
SAVANTR, odpařuje se 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, a 5% roztoku diethylaminu v dichlorethanu (poznámka: 10-15 mg N,N-(diisopropyl)amin-methylpolystyrenu je vynikající alternativní způsob s použitím pryskyřice s navázanou skupinou místo diethylaminu). Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získá se tak cyklizovaný produkt sloučeniny (III). Příklady produktů (označené jako 34 až 45) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 2,1 x 50 mm, s použitím mobilní fáze obsahující 0,1 % TFA v CH₃N/H₂O a gradientové eluce 10 % až 100 % CH₃N během 5 minut, při připojení HPLC na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).



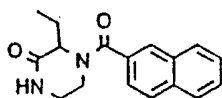
34



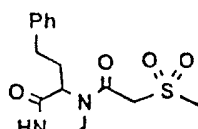
35



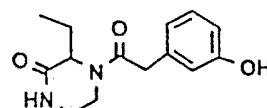
36



37

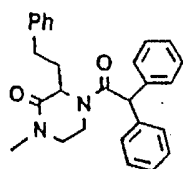


38

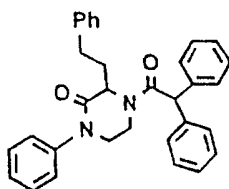


39

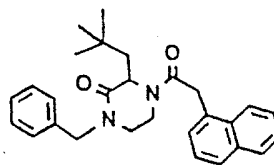
03.11.00



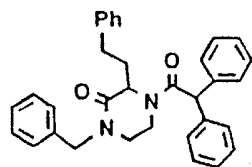
40



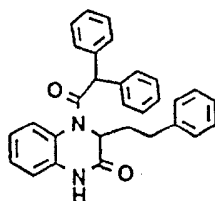
41



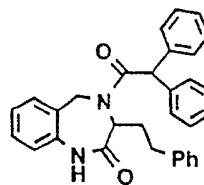
42



43



44



45

Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	UV(220 nm) A%
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	466	66
45	5,14	460	30



Obecný postup a ^1H NMR pro sloučeninu **34**

Stechiometrická množství (2 ml) 0,1 M roztoků čtyř složek Ugiho reakce se spojí a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. K tomuto surovému produktu se přidá 10% roztok AcCl v MeOH (8 ml) a pak se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom odpaří ve vakuu. Potom se přidá 5 % roztok diethylaminu v dichlorethanu a roztok se třepe přes noc při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a surový produkt se předem absorbuje na vyžíhaný silikagel a přečistí se chromatografií na sloupci za výtěžku požadovaného ketopiperazinu **34** (44 mg, 55 %) získaného ve formě bílého pevného produktu: t.t. 188–190 °C. Výsledky získané pro hlavní konformer: ^1H (CDCl_3) 7,90 (1H, s, NH), 7,10–7,40 (15H, m, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 3$), 5,60 (1H, s, CHC_6H_5), 4,78–4,83 (1H, m, CHCH_2), 4,05–4,12, 3,31–3,40 (2H, 2 \times m), CH_2N), 2,98–3,02, 2,80–2,88 (2H, 2 \times m, CH_2N), 2,50–2,60 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 1,90–2,00, 2,03–2,10 (2H, CH_2). Výsledky získané pro hlavní konformer: ^{13}C (CDCl_3) 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. IR (tableta KBr) 3260 m, 1641 s, 1620 s (pouze vybrané píky). Hmotnostní spektrum (APCI) 399 (MH^+), 371. Výsledky ^1H a ^{13}C byly získány při stanoveních ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HMQC a HMBC. Spektra ^1H a ^{13}C zahrnují dvě uspořádání rezonancí. Při použití rotační spektroskopie na základě Overhauserova efektu (ROESY) dochází ke křížové výměně mezi hlavními a minoritními formami. U uvedených rezonančních píků rovněž dochází při teplotách nad 80 °C ke zvětšení šířky píků. Tyto pokusy ukazují na to, že za uvedených pokusných podmínek jsou přítomné dvě formy s pomalým přechodem. Spektrum HMBC vykazuje korelaci mezi methylenovými protony (H_2 a H_2') a karbonylovým uhlíkem C_6 což potvrzuje uzavření kruhu.

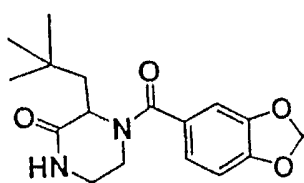
Příklad 6

Obecný způsob syntézy sloučenin vzorce (III) na tuhém nosiči s použitím Ugiho reakce a pryskyřice (IXa)

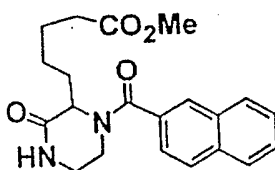
60 mg pryskyřice (IXa) se nechá předem nabobtnat s THF. Postupně se k pryskyřici (IXa) přidají 0,5 M roztoky aldehydu (XV) (10 ekv.), diaminu (XVII) (10 ekv.), a karboxylové kyseliny (XXVI) (10 ekv.) ve směsi THF : MeOH (1 : 1), a reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Pak se pryskyřice postupně promyje CH₂Cl₂, THF, DMF, THF a MeOH, a vysušením ve vysokém vakuu se získá produkt Ugiho reakce navázaný na pryskyřici (XXX). Zpracováním s BOC₂O (10 ekv.), Et₃N (10 ekv.) a DMAP v CH₂Cl₂ (15 hodin) se získá produkt navázaný na pryskyřici aktivovaný pro štěpení (XXVII). Pak se přidá methoxid sodný (5 mg) ve směsi THF : MeOH 1 : 1, a směs s pryskyřicí se třepe 20 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří ve vakuu a získá se požadovaný methylester (XXXI). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu. Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získá se tak cyklizovaný produkt sloučeniny (III). Příklady produktů (označené jako **46** až **51**) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena u vzorků **46-49** a **51** na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm, 0,1 % THF v H₂O/CH₃N, 5 % až 100 % CH₃N během 5 minut, při průtokové rychlosti 1 ml/min, a u vzorku **52** na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm, 0,1% TFA v H₂O/CH₃N 5 % až 100 % CH₃N během

03.11.00

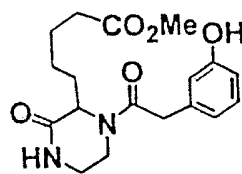
5 minut a při průtokové rychlosti 1 ml/min. Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).



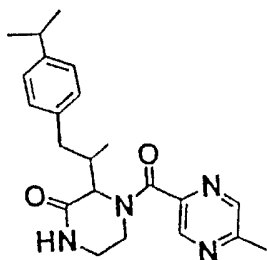
46



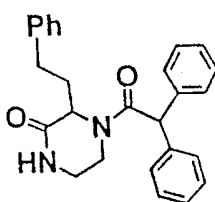
47



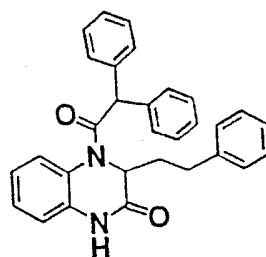
48



49



50



51

Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	ELSD A%	UV(220 nm) A%
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

Příklad 7

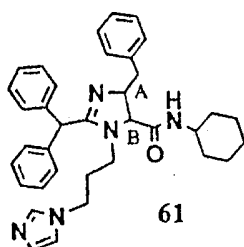
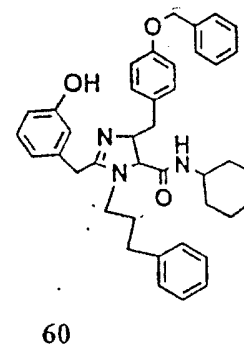
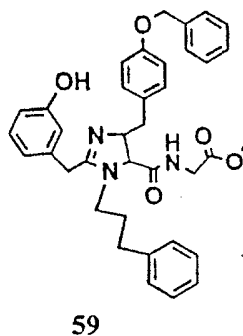
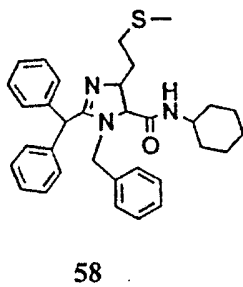
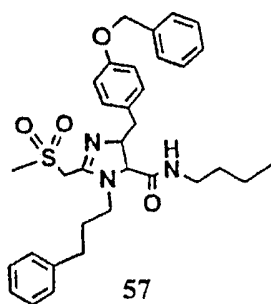
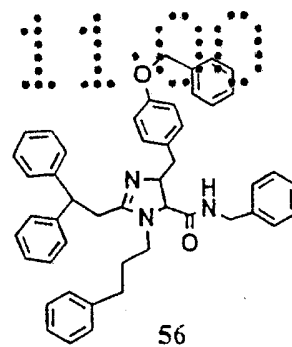
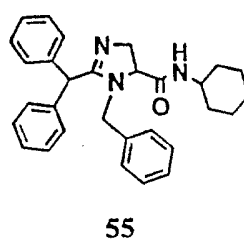
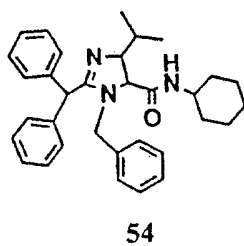
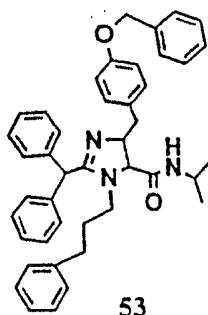
Obecný způsob přípravy sloučenin vzorce (IV) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho



vícetložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (IX), (XV), (XVI) a (XXXIII) jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μ mol dihydroimidazolu jako konečného produktu. Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (použije se odpařovač SAVANT[®], odpařuje se 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu. Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získá se tak cyklizovaný produkt sloučeniny (IV). Necyklizované aminy se odstraní v zachycovacím stupni zpracováním roztoku s přídatkem PS-DIEA nebo PS-tris(2-aminoethyl)aminu (6 ekv.) a PS NCO (3 ekv.) v dichlorethanu (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) (činitla lze získat od firmy Argonaut[®] technologies (PS-DIEA- diisopropylethylamin navázaný na polystyrenu). Příklady produktů (označené jako 53 až 61) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm, s použitím mobilní fáze obsahující 0,1 % TFA v CH₃N/H₂O a gradientové eluce 10% až 100 % CH₃N během 5 minut, a průtokové rychlosti 1 ml/min pro 4, 5, 8. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

03.11.99



Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	UV(220 nm) A%
53	7,36 a 8,05	625	40
54	4,87 a 5,08	493	66
55	4,58	451	60
56	11,26 a 1,57	697	67
57	6,36 a 6,84	565	59
58	4,86 a 5,03	525	79
59	8,53	605	56
60	10,0 a 10,22	615	48
61	8,05 a 8,88	665	71

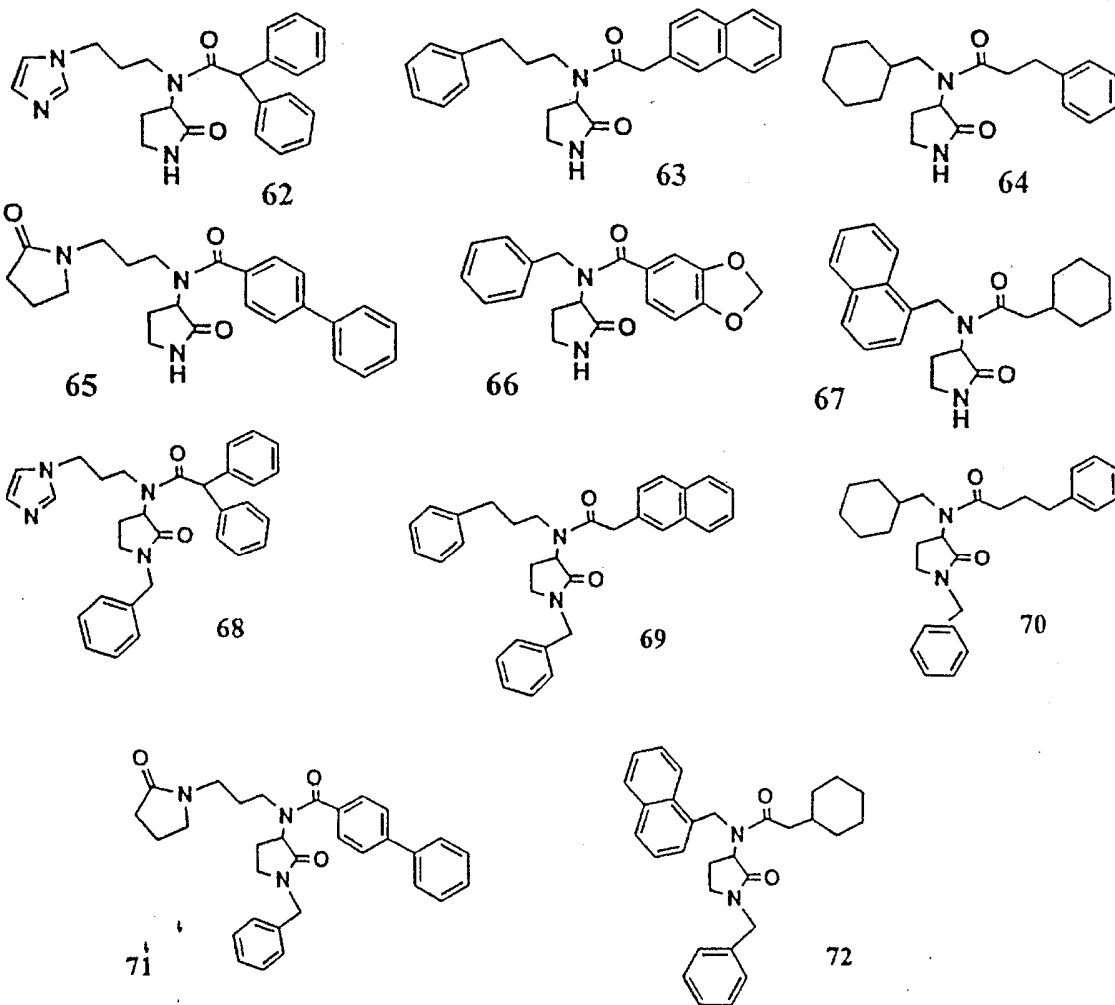
Příklad 8

Obecný způsob syntézy sloučenin vzorce (V) na tuhém nosiči s použitím Ugiho reakce a pryskyřice (XVIII)

60 mg pryskyřice (XVIII) se nechá předem nabobtnat s THF. Postupně se k pryskyřici (XVIII) přidají 0,5 M roztoky aldehydu (XV) (10 ekv.), N-BOC-aminoaldehydu (XXXV) (10 ekv.), a amínu (XVI) (10 ekv.) ve směsi THF : MeOH (1 : 1), reakční směs míchá v methanolu při teplotě místnosti a pak se rozpouštědlo odpaří při 65 °C (s použitím odpařovačku SAVANTR během 2 hodin). Pak se pryskyřice postupně promyje CH₂Cl₂, THF, DMF, THF a MeOH, a vysušením ve vysokém vakuu se získá produkt Ugiho reakce navázaný na pryskyřici (XXXVI). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizací se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu. Cyklizace se pak provede zpracováním s 5% roztokem diethylaminu v dichlorethanu (poznámka: 10-15 mg N,N-(diisopropyl)amin-methylpolystyrenu je vynikající alternativní způsob s použitím pryskyřice s navázanou skupinou místo diethylaminu). Rozpouštědla se pak odpaří při 65 °C a získají se tak cyklizované produkty. Příklady produktů získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže. LC/MS analýza (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm, s mobilní fází obsahující 0,1 % THF v H₂O/CH₃N, 10 % až 100 % během 15 minut, při průtokové rychlosti 1 ml/min u vzorku 62. U vzorků 63 až 72 na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm, 0,1% TFA v H₂O/CH₃N, 5 % až 100 % během 5 minut a při průtokové rychlosti 1 ml/min. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku).Píky

03.11.00

požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).



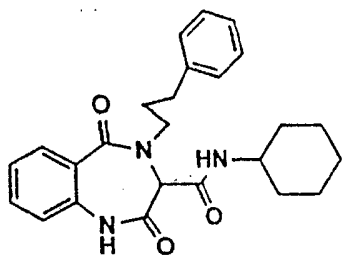
Sloučenina	Retenční čas	Hmotn. spektrum	Sloučenina	Retenční čas	Hmotn. spektrum
62	4,88	402	68	10,75	492
63	4,34	386	69	15,79	476
64	4,30	328	70	16,59	432
65	3,33	405	71	11,22	495
66	3,47	338	72	16,86	454
67	4,56	364			

Příklad 9

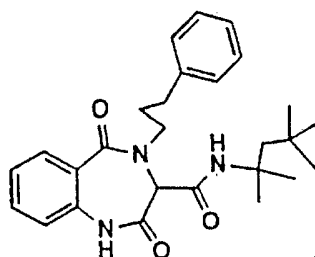
Obecný způsob přípravy derivátů 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu vzorce (VI) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných složek, ethylglyoxalatu (XXXVII) a sloučenin vzorců (XIV), (XVI), a (IX), jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μ mol 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu jako konečného produktu. Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (použije se odpařovač SAVANTR, odpařuje se 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, za zahřívání a tvorby cyklizovaných produktů. Příklady produktů (označené jako 62 až 72) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A %. LC/MS analýza (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze obsahující 0,1 % TFA v H₂O/CH₃CN v poměru 10% až 100 % během 5 minut, a při průtokové rychlosti 1 ml/min. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

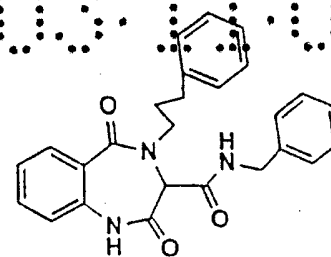
05.11.00



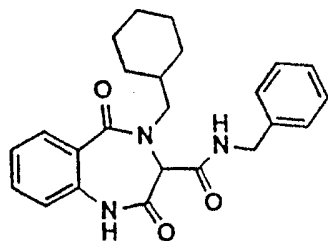
73



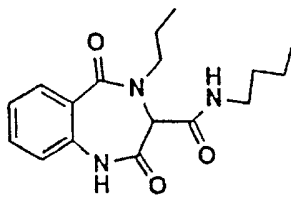
74



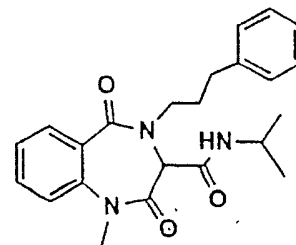
75



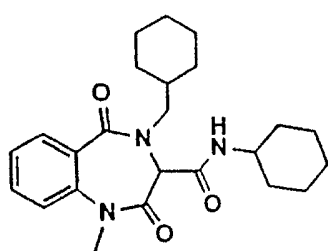
76



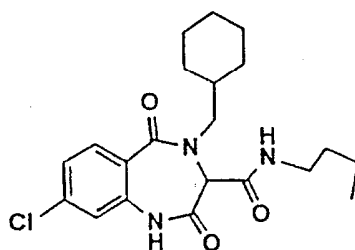
77



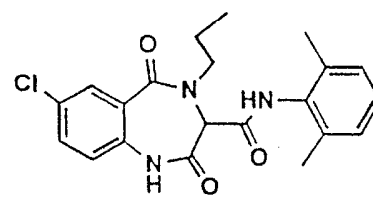
78



79

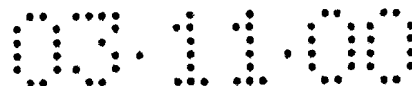


80



81

Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	ELSD A%
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



Příklad 10

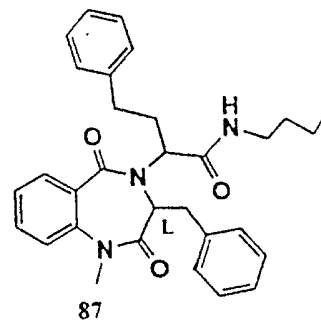
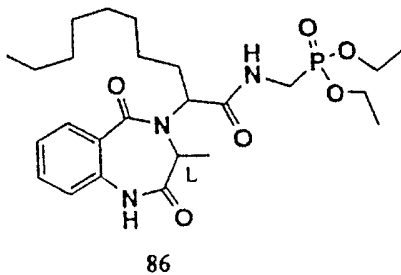
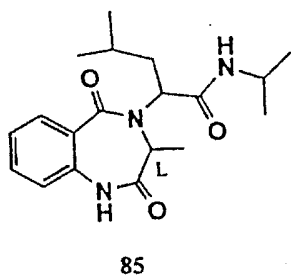
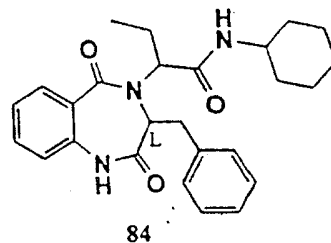
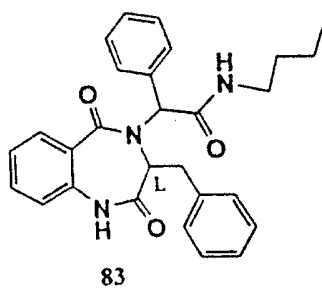
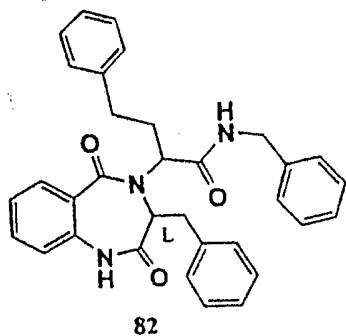
Obecný způsob syntézy sloučenin vzorce (VII) na tuhém nosiči s použitím Ugiho reakce a aminu navázaného na pryskyřici (XXXIX)

Wangova pryskyřice s navázanými Fmoc-aminokyselinami (XXXIX) (100 mg: zátěž 0,70 mmol/g) se zpracuje s 20% piperidinem v DMF (1 ml), při teplotě místnosti a po jednu hodinu, potom se promyje DMF (3 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Do každé reakční nádoby obsahující (XXXIX) se přidá 0,8 ml CH₂Cl₂ a potom 0,1 M roztoky v MeOH aldehydů (XV) (5 ekv.), isonitrilů (IX) (5 ekv.), a kyseliny anthranilové (XIV) (5 ekv.). Reakční směsi se protřepávají přes noc při teplotě místnosti a potom se promyjí methanolem (3 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Každá pryskyřice se pak zpracuje s 10% TFA v CH₂Cl₂ (1,3 ml) a nechá se působit 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se promyje CH₂Cl₂ (2 x). Pak se vzorky odpaří v odpařovači SAVANT při teplotě místnosti a během 3 hodin a získají se tak surové produkty.

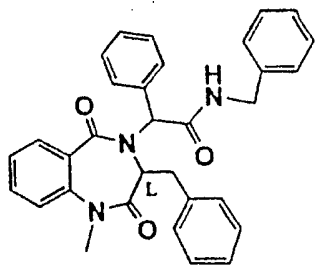
Příklady produktů (označené jako **82** až **93**) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A %. LC/MS analýza (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze obsahující 0,1 % TFA v H₂O/CH₃CN v poměru 20% až 100 % během 20 minut, a při průtokové rychlosti 1 ml/min. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

Specifický způsob přípravy sloučeniny **82**

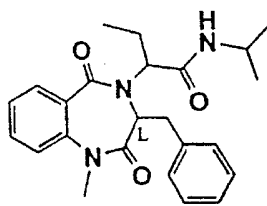
Wangova pryskyřice s navázaným Fmoc-fenylalaninem (100 mg: zátěž 0,70 mmol/g) se zpracuje s 20% piperidinem v DMF (1 ml), při teplotě místnosti a po jednu hodinu, potom se promyje DMF (3 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Do každé reakční nádoby se přidá 0,8 ml CH₂Cl₂ a potom 0,1 M roztoky v MeOH fenylpropionaldehydu (46 µl, 5 ekv.), benzyloxykarbonylu (43 µl, 5 ekv.), a N-BOC kyseliny anthranilové (83 mg, 5 ekv.). Reakční směsi se protřepávají přes noc při teplotě místnosti a potom se promyjí methanolem (3 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Každá pryskyřice se pak zpracuje s 10% TFA v CH₂Cl₂ (1,3 ml) a nechá se 3 hodiny při teplotě místnosti, a pak se promyje CH₂Cl₂ (2 x). Pak se vzorek odpaří v odpařovači SAVANT při teplotě místnosti a během 3 hodin a získá se tak 20 mg surového produktu.



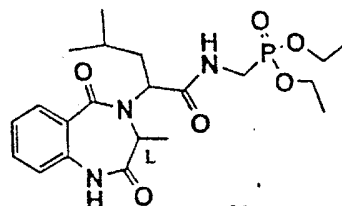
03.11.00



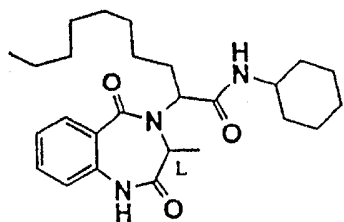
88



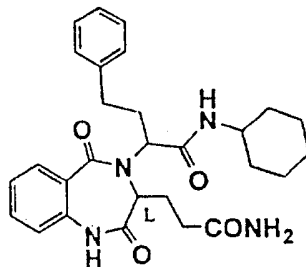
89



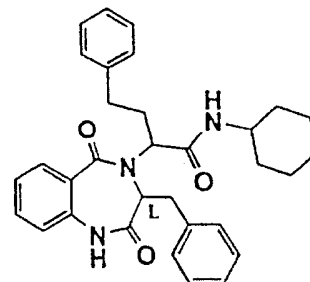
90



91



92



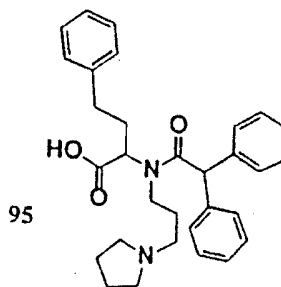
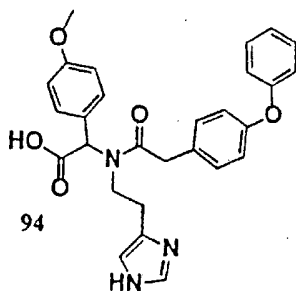
93

Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	ELSD A%
82	10,45	517	70
83	8,68 a 9,18	455	95
84	8,24 a 9,08	433	97
85	4,90 a 5,40	345	95
86	8,31 a 9,51	509	50
87	10,88 a 11,25	497	100
88	9,58 a 10,08	503	95
89	7,14 a 7,37	407	41
90	4,07 a 5,14	453	44
91	11,88 a 12,28	441	44
92	6,54 a 6,77	490	100
93	9,38 a 10,35	481	100

Příklad 11

Obecný způsob syntézy kyselin na tuhém nosiči se štěpením záchytné vazby se spojovací pryskyřicí (IXa) pomocí hydroxidu

60 mg pryskyřice (IXa) se nechá předem nabobtnat s THF. Postupně se k pryskyřici (IXa) přidávají 0,5 M roztoky aldehydu (XV) (10 ekv.), amino-(2-(5-imidazol)ethylaminu nebo 3-(1-pyrrolidin)propylaminu (10 ekv.), a karboxylové kyseliny (XXVI) (10 ekv.) ve směsi THF : MeOH (1 : 1), reakční směs míchá tři dny teplotě místnosti. Pak se pryskyřice postupně promyje CH₂Cl₂, THF, DMF, THF a MeOH, a vysušením ve vysokém vakuu se získá produkt Ugiho reakce navázaný na pryskyřici. Zpracováním s BOC₂O (10 ekv.), Et₃N (10 ekv.) a DMAP v CH₂Cl₂ (15 hodin) se získá aktivovaný produkt navázaný na pryskyřici. Pak se k pryskyřici přidá hydroxid sodný (5 mg) v THF : H₂O, 1 : 1, a směs se protřepává 20 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří ve vakuu a získá se tak požadovaná kyselina, jejíž čistota se hodnotí metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s použitím ELSD (evaporační detektor rozptylu světla). LC/MS analýza (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 μm, 4,6 x 50 mm, s mobilní fází obsahující 0,1 % THF v H₂O/CH₃N, 5 % až 100 % CH₃CN během 5 minut, při průtokové rychlosti 1 ml/min. Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1). Příklady kyselin připravených tímto obecným způsobem jsou:





Sloučenina	Retenční čas	Hmotnostní spektrum	ELSD A%
94	4,80	485	100
95	4,23	484	89

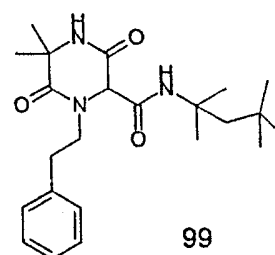
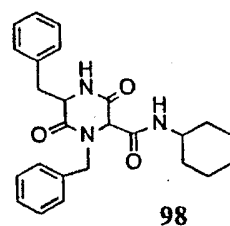
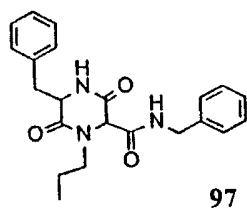
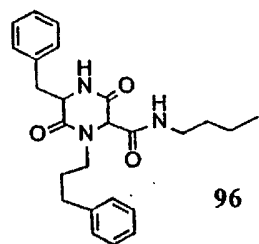
Příklad 12

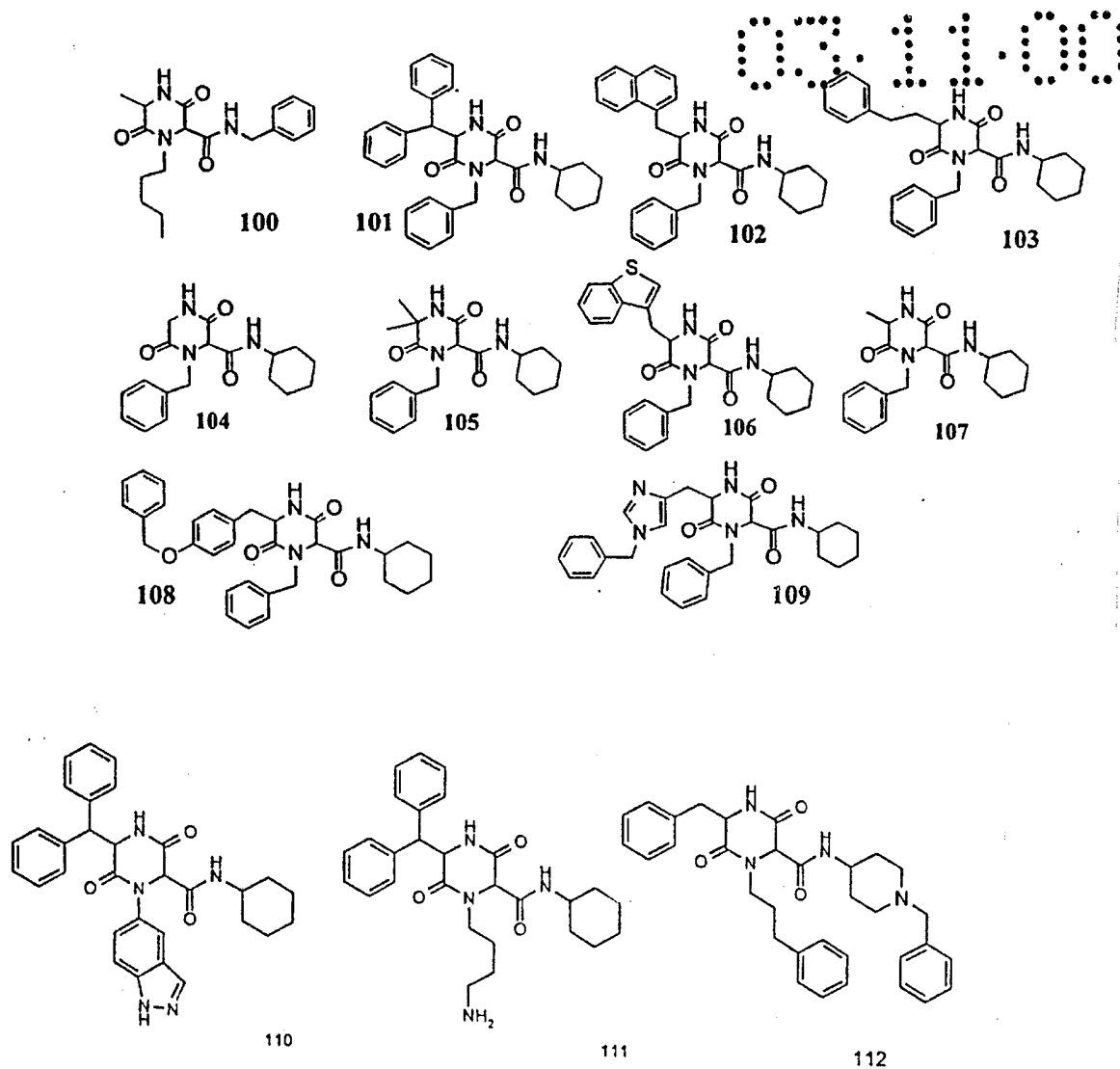
Obecný způsob přípravy derivátů diketopiperazinu vzorce (VI) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XIV), (XXXVII), (XVI) a (IX), jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μ mol diketopiperazinu (VI). Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (použije se odpařovač SAVANTR, odpařuje se 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, za zahřívání a tvorby cyklizovaných produktů. Příklady produktů (označené jako **96** až **112**) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze obsahující 0,1 % TFA v H₂O/CH₃CN v poměru 10% až 100 % během 5 minut, a při

průtokové rychlosti 1 ml/min (sloučeniny 96-99), nebo s použitím 5 mM NH₄OAc.H₂O/CH₃CN, 10 % až 100 % během 5 minut jako mobilní fáze, s průtokovou rychlostí 1 ml/min (sloučeniny 100 až 112). HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

Sloučenina	UV (220 nm) A %	ELDS A %	Retenční čas (min)	Hmotnostní spektrum
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	433	4,60
104	72	100	329	3,53
105	83	100	357	3,80
106	81	100	475	4,53/4,77
107	82	100	343	3,67
108	88	100	449	4,39/4,49
109	95	70	499	3,89/3,96
110	80	90	3,88/4,22	521
111	70	86	3,78/3,51	476
112	63	84	3,50/3,63	538

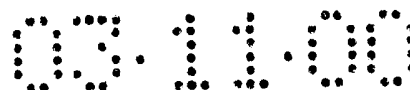




Příklad 13

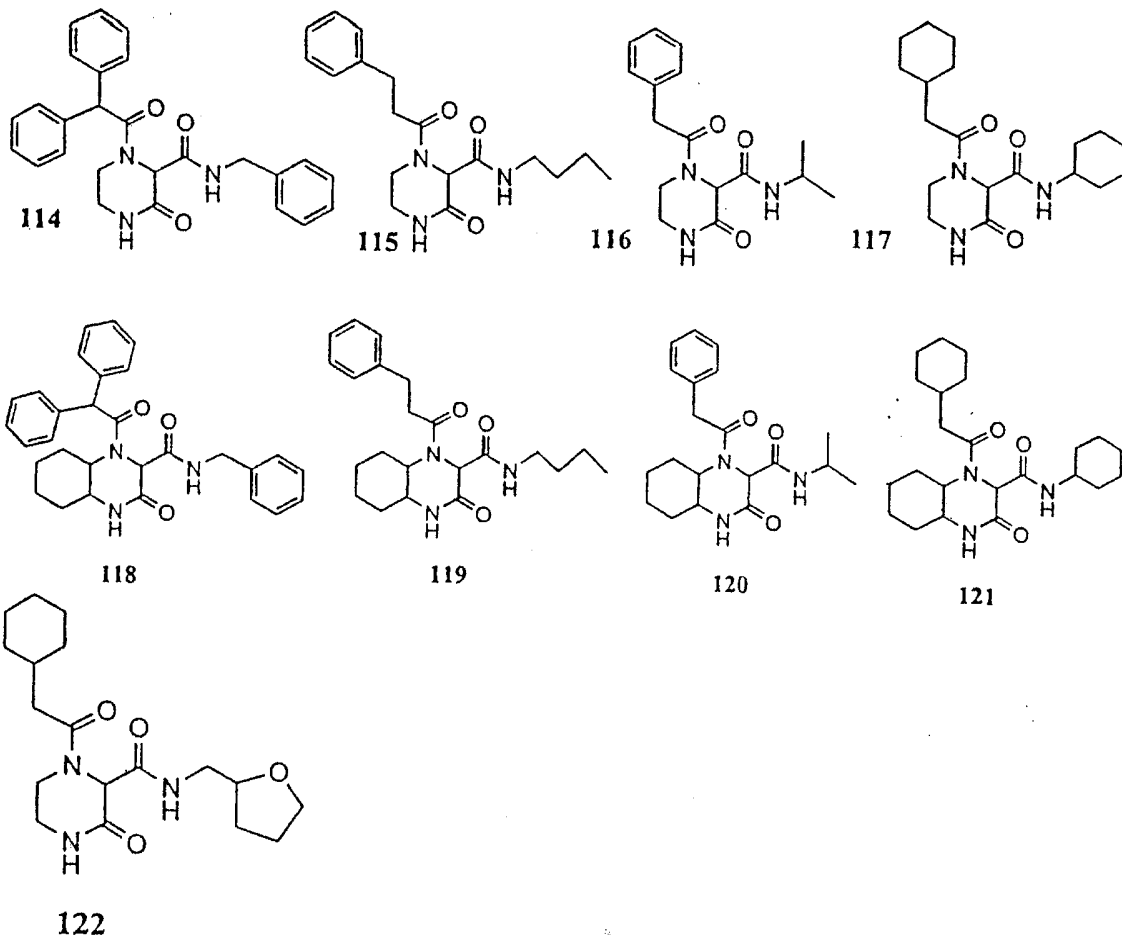
Obecný způsob přípravy derivátů ketopiperazinu vzorce (VIII) v roztoku "dvoustupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XXVI), (XXXVII), (XVIIa) a (IX), jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10



μmol produktu (VIII). Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti s následným zahříváním umožňujícím tvorbu cyklizovaného produktu. Příklady produktů (označené jako 113 až 122) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze obsahující 0,1 % TFA v H₂O/CH₃CN v poměru 10% až 100 % během 5 minut, a při průtokové rychlosti 1 ml/min. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

Sloučenina	UV (220 nm) A %	ELSD A %	Hmotnostní spektrum	Retenční čas (min)
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 cis	41	90	481	4,60
118 trans	70	99	481	4,63
119 cis	43	97	385	3,36/3,83
119 trans	47	100	385	4,09
120 cis	35	96	357	3,36/3,46
120 trans	34	100	357	3,63
121 cis	32	94	403	4,37/4,54
121 trans	57	100	403	4,67
122	75	100	351	3,29



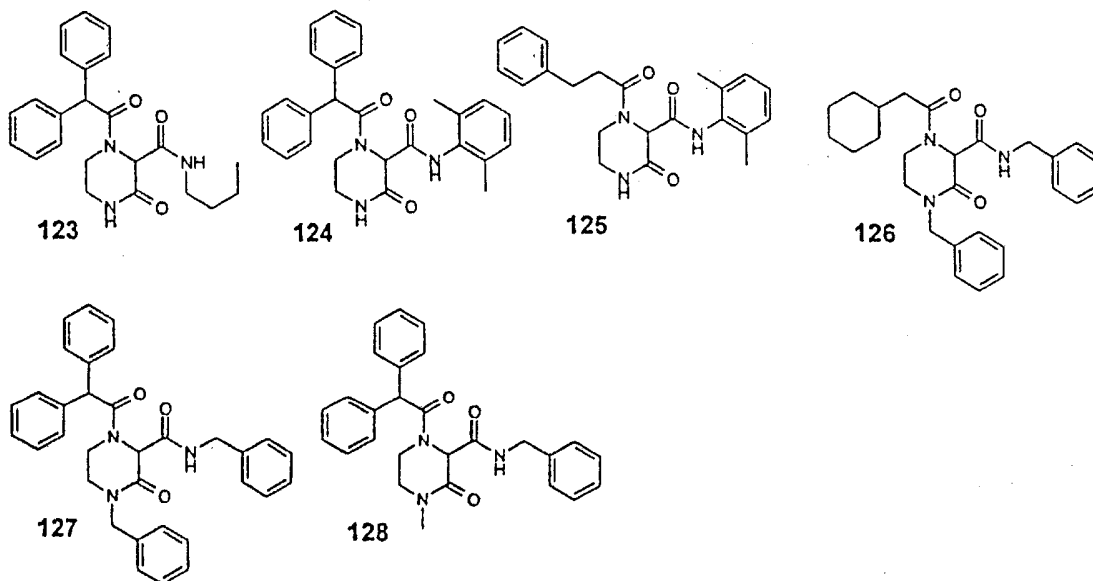
Příklad 14

Obecný způsob přípravy derivátů ketopiperazinu vzorce (VIII) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XXVI), (XXXVII), (XXVII) a (IX), jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μmol ketopiperazinového produktu (VIII). Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a

rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (odpařovač SAVANTR, doba odpařování 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotektaci/cyklizaci se provedou s meziproduktem (XLI) a buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, se zahříváním umožňujícím tvorbu cyklizovaného produktu. Pak se k surovému produktu přidá MP-karbonat (3 ekv.) v dichlorethanu (0,4 ml) a směs se míchá přes noc. Pryskyřice se pak odfiltruje, promyje se dichlorethanem a filtrát se pak odpařuje dvě hodiny při 65 °C. Příklady produktů (označené jako 123 až 129) získané tímto obecným způsobem jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 x 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze: 0,1% AQ/ACN 10 % až 100 % během 10 minut (sloučeniny 123 a 124); 0,1% AQ/ACN 0 % až 100 % během 10 minut (sloučeniny 125–128). HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

Sloučenina	UV (220 nm) A %	ELDS A %	Hmotnostní spektrum	Retenční čas (min)
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



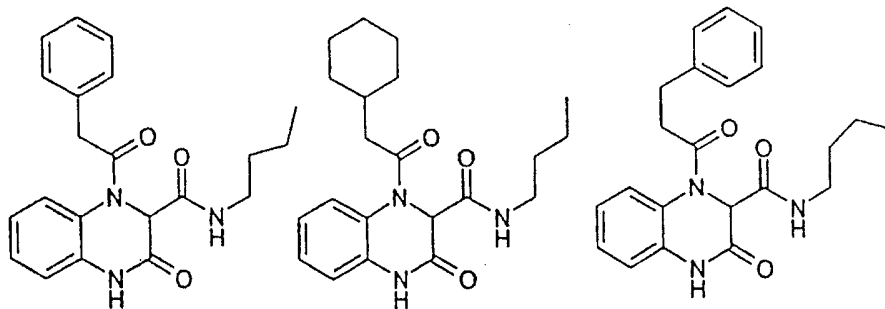
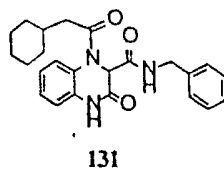
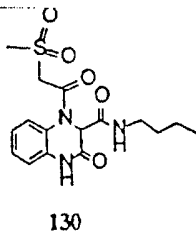
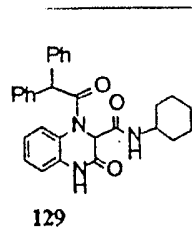
Příklad 15

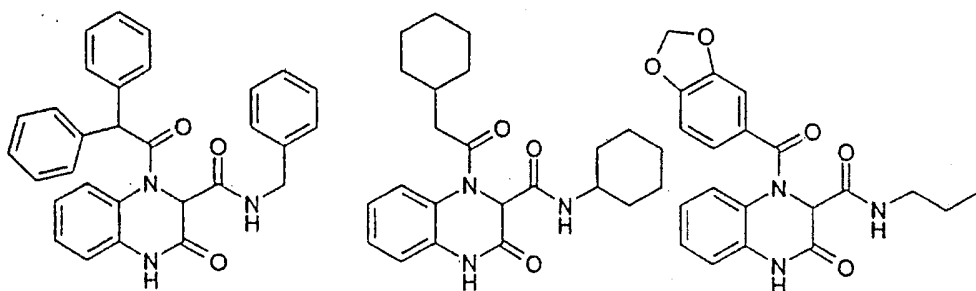
Obecný způsob přípravy derivátů dihydrochinoxalinonu (VIII) v roztoku "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XXVI), (XXXVII), (XXVII) a (IX), jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μ mol dihydrochinoxalinonového produktu (VIII). Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (odpařovač SAVANT^R, doba odpařování 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotekcí/cyklizaci se provedou použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, se zahříváním umožňujícím tvorbu cyklizovaného produktu. Příklady produktů (označené jako 129 až 131) získané tímto obecným způsobem a

dalších produktů, které lze tímto způsobem připravit, jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 × 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze: 0,1% AQ/ACN 0 % až 100 % během 5 minut. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

Sloučenina	UV (220 nm) A %	ELSD A %	Hmotnostní spektrum	Retenční čas (min)
129	30	28	467	5,17
130	40	43	367	3,03
131	30	20	405	4,04





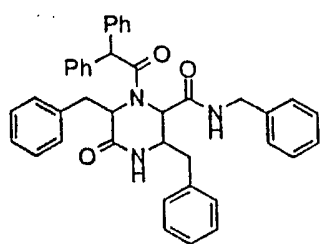
Příklad 16

Obecný způsob syntézy derivátů ketopiperazinu vzorce (XLII) na tuhém nosiči "třístupňovým způsobem v jedné nádobě" s použitím Ugiho vícesložkové reakce:

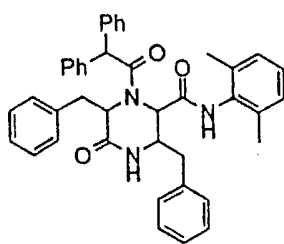
Wangova pryskyřice s navázanými Fmoc-aminokyselinami (XXXIX) (100 mg; zátěž 0,70 mmol/g) se zpracuje s 20% piperidinem v DMF (1 ml), nechá se působit jednu hodinu a pak se pryskyřice promyje DMF (3 x) a CH₂Cl₂ (3 x). Použijí se stejná množství (0,1 ml) 0,1 M roztoků čtyř příslušných sloučenin vzorců (XXVI), (XXXIX), (XLIII) a (IX), jejichž zpracováním se při 100% konverzi získá teoretických 10 μmol ketopiperazinového (XLII). Tato čtyřsložková kondenzace se provede v methanolu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří při 65 °C (odpařovač SAVANT[®], doba odpařování 2 hodiny). Stupně zahrnující deprotektaci/cyklizaci se provedou s použitím meziprojektu (XLIX) a buď s použitím 10% roztoku acetylchloridu v methanolu nebo s použitím 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlorethanu, se zahříváním umožňujícím tvorbu cyklizovaných produktů. Příklady produktů získaných tímto obecným způsobem jsou uvedeny níže. Příklady produktů, které byly připraveny tímto obecným způsobem

(sloučeniny 132 až 139) jsou uvedené níže a jejich čistoty byly stanoveny metodou LC/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie) s detektorem ELSD (evaporační detektor rozptylu světla) jako A % a UV A %. LC/MS analýza byla provedena na koloně C18 Hypersil BDS, 3 m, 4,6 × 50 mm (UV 220 nm), s použitím mobilní fáze: 0,1% AQ/ACN 10 % až 100 % během 5 minut. HPLC je napojena na prostředky APCI (chemická ionizace při atmosferickém tlaku). Píky požadovaných produktů jsou ve formě (M+1).

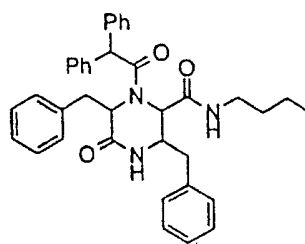
Sloučenina	UV (220 nm) A %	ELSD A %	Hmotnostní spektrum	Retenční čas (min)
132	57	67	607	10,14
133	48	54	621	10,35/10,78
134	62	77	573	10,15
135	59	72	523	9,54
136	29	33	675	11,47
137	37	33	573	10,21
138	47	48	613	11,07
139	30	33	635	10,81



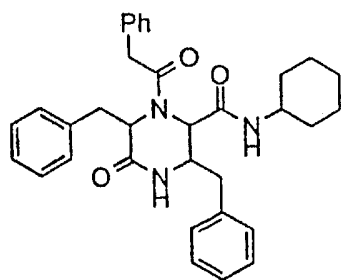
132



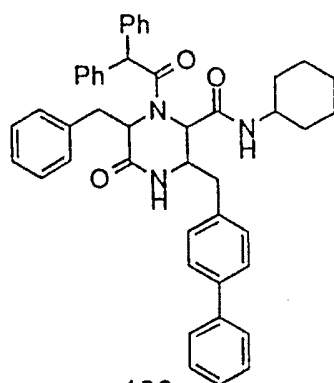
133



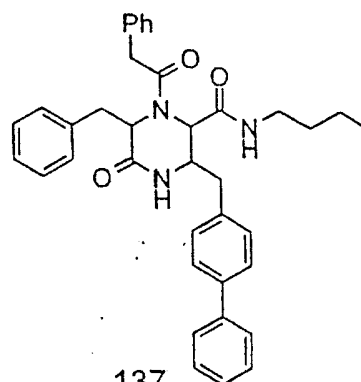
134



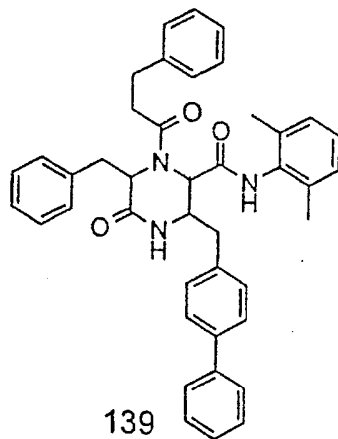
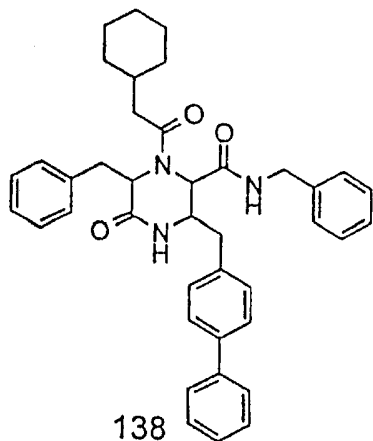
135



136



137



Vynález může zahrnovat provedení v dalších specifických formách aniž by došlo k odchýlení od myšlenky nebo základních znaků vynálezu

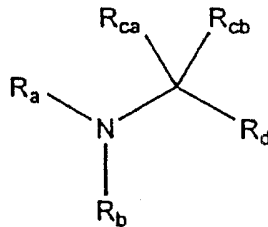

PETR MALÝ
ADVOKÁT PRÁVNÍ

03.11.00

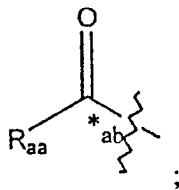
2000 - 2474

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy N-[alifatické nebo aromatické)karbonyl]]-
-2-aminoacetamidové sloučeniny obecného vzorce



kde R_a znamená

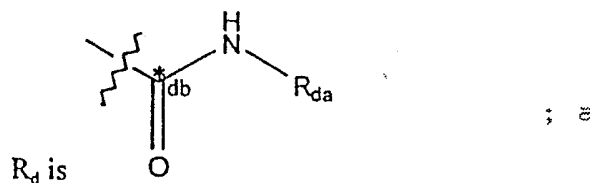


R_{aa} znamená vodík, případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu;

R_b znamená vodík, případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu;

R_{ca} a R_{cb} nezávisle znamenají vodík, případně substituovanou alifatickou nebo případně substituovanou aromatickou skupinu;

R_d znamená



R_{da} znamená případně substituovanou alifatickou skupinu nebo případně substituovanou aromatickou skupinu; a

R_{aa} skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku, nebo nejméně s jedním ze skupiny zahrnující R_b , R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh; nebo

R_b skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku, nebo nejméně s jedním ze skupiny zahrnující R_{aa} , R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh; nebo

R_{ca} a R_{cb} jsou skupiny nezávisle substituované primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí mohou reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku, nebo nejméně jedním ze skupiny zahrnující R_{aa} , R_b , R_{ca} , R_{cb} nebo R_{da} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh; nebo

R_{da} skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s nejméně jedním ze skupiny zahrnující R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh;

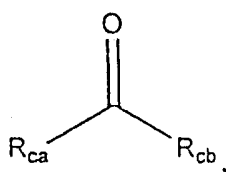
s výhradou, že v případě kdy R_{aa} je substituovaný

primárním nebo sekundárním chráněným aminem, tak že po deprotekcí může reagovat s R_b přinejmenším substituovaným aktivovanou karboxylovou kyselinou, tak R_{aa} je substituovaný jiným způsobem než alifatickou skupinou,

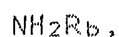
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že zahrnuje

reakci následujících čtyř sloučenin:

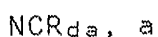
karbonylové sloučeniny obecného vzorce



aminové sloučeniny obecného vzorce



isonitrilové sloučeniny obecného vzorce



kyseliny obecného vzorce



za vzniku N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl]-2-aminoacetamidové sloučeniny.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n ě a ě u j í c í s e t í m , že R_{aa} skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s *db

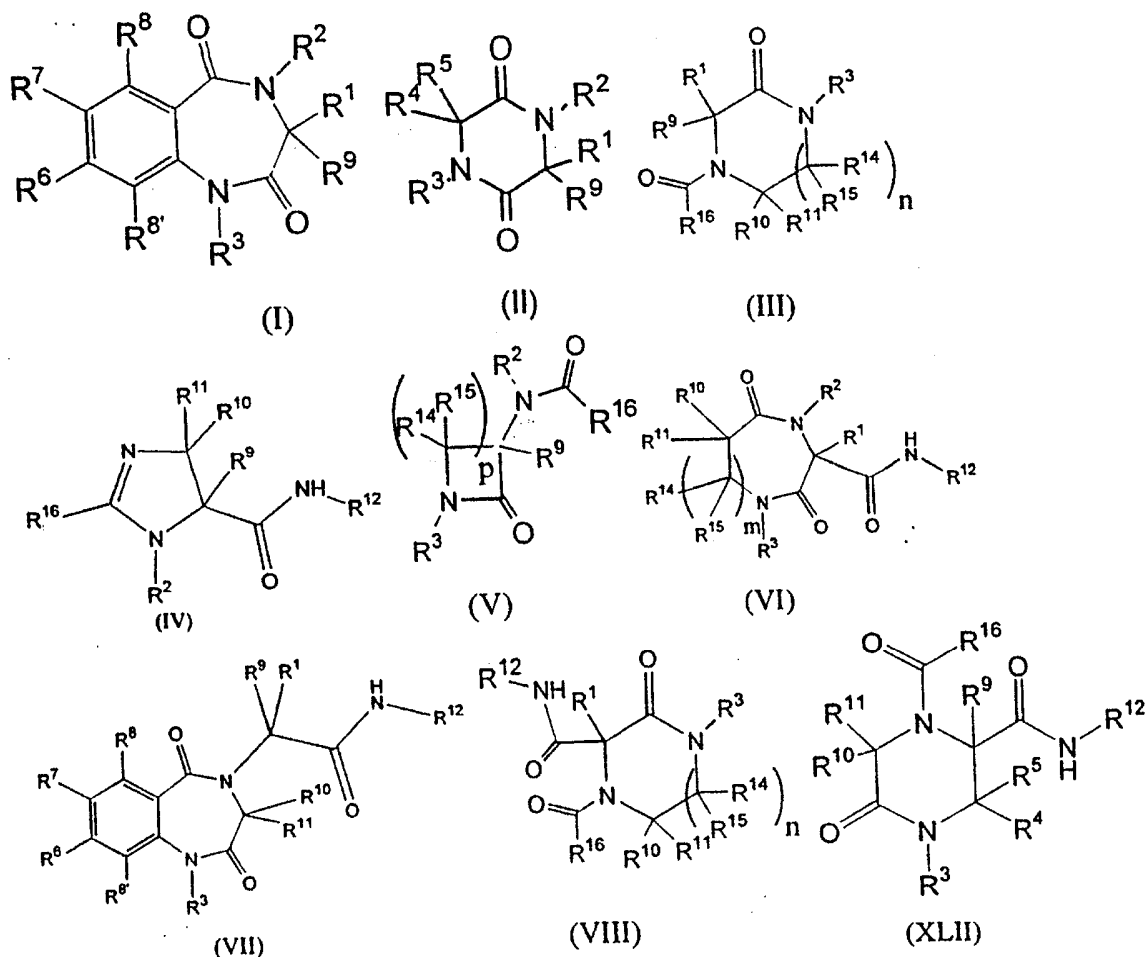
atomem uhlíku, nebo nejméně s jedním ze skupiny zahrnující R_{ca} nebo R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh.

3. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že R_{aa} skupina je substituovaná primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s R_b přinejmenším substituovaným aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh.

4. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že R_b je substituovaný primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí může reagovat s nejméně jedním ze skupiny zahrnující R_{ca} a R_{cb} , kde každý je přinejmenším substituovaný aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh.

5. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že R_{ca} a R_{cb} jsou skupiny nezávisle substituované primárním nebo sekundárním chráněným aminem tak, že po deprotekcí mohou reagovat s $*ab$ nebo $*db$ atomem uhlíku nebo se substituentem R_b substituovaným aktivovanou karboxylovou kyselinou tak, aby vznikl 5-7 členný cyklický kruh.

6. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že zahrnuje deprotekcí a cyklizací N-[(alifatické nebo aromatické)karbonyl)]-2-acetamidové sloučeniny za získání cyklizované sloučeniny ze skupiny zahrnující sloučeniny následujících vzorců:



kde

$n = 1$ nebo 2 ;

$m = 0$ nebo 1 ;

$p = 2$;

R^1 a R^9 nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkenyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný

heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl, nebo heterocyklyl.

R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl, nebo heterocyklyl.

R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl, nebo heterocyklyl.

R⁴ nebo R⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aryl, alkinyl, aralkenyl, aralkinyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, heteroaralkenyl, heteroaralkinyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl, nebo R⁴ a R⁵ společně s atomem uhlíku ke kterému jsou substituenty

R⁴ a R⁵ připojené se spojí a tvoří 3 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu.

R⁶, R⁷, R⁸, a R^{8'} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkenyloxy, alkoxy, alkyl, aryl, alkylsulfonfylkarbamoyl, alkinyl, alkinyloxy, aralkenyl, aralkylsulfonyl, aralkinyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, aryloxykarbonyl, cykloalkyloxy, heteroaralkenyl, heteroaralkyloxy, heteroaralkinyl, heteroaroyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heteroarylsulfonfylkarbamoyl, heterocyklyloxy, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halogen, nitro, kyan, karboxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxakarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylsulfonfyl, arylsulfonfyl, heteroarylsulfonfyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, aryl diazo, heteroaryldiazo, amidino, Y¹Y²N-, Y¹Y²NCO- nebo Y¹Y²NSO₂, kde Y¹ a Y² nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aryl, aralkyl nebo heteroarylakyl, nebo v případě kdy substituent znamená Y¹Y²N-, tak jeden ze substituentů Y¹ a Y² může znamenat acylovou nebo aroylovou skupinu a druhý ze substituentů Y¹ a Y² má význam uvedený výše, nebo v případě kdy tento substituent znamená Y¹Y²NCO- nebo Y¹Y²NSO₂-, tak Y¹ a Y² se mohou spojit a společně s atomem dusíku, ke kterému jsou Y¹ a Y² připojené mohou tvořit 4 až 7 člennou heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu, nebo

R^3 a $R^{8'}$ společně s atomem dusíku a s atomy uhlíku ke kterému jsou R^3 a $R^{8'}$ připojené tvoří 5 až 7 člennou heterocyklylovou nebo heterocykленыlovou skupinu, nebo

dva sousední substituenty ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 , $R^{8'}$ a R^8 společně s atomy uhlíku arylové skupiny ke kterým jsou tyto dva sousední substituenty připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkеныlovou, heterocyklylovou nebo heterocykленыlovou skupinu, nebo 6 člennou arylovou skupinu, nebo 5 člennou až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

R^{14} , R^{15} , R^{10} a R^{11} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aryl, alkinyl, aralkenyl, aralkinyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocykленыl, kondenzovaný arylheterocyklyl, heteroaralkenyl, heteroaralkinyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocykленыl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heteroarylsulfonylkarbamoyl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocykленыl, nebo v případě kdy $n=1$, R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy $n=1$, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkеныlovou, heterocyklylovou nebo heterocykленыlovou skupinu;

nebo v případě kdy $n=2$, sousední R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, R^{10} a sousední R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku

ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy $n=2$, R^{10} a sousední R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;

nebo v případě kdy n nebo $p=2$, sousední R^{14} a R^{14} nemají žádný význam a sousední R^{15} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy n nebo $p=2$, sousední R^{15} a R^{15} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;

nebo v případě kdy $m=1$, R^{11} a R^{14} nemají žádný význam, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 6 člennou arylovou nebo 5 až 6 člennou heteroarylovou skupinu;

nebo v případě kdy $m=1$, R^{10} a R^{15} společně se sousedními atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří 5 až 7 člennou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, heterocyklylovou nebo heterocyklenylovou skupinu;

R^{12} znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl,

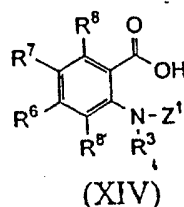
03.11.00

kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl, nebo heterocyklyl.

R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkenyl, alkyl, aralkyl, aryl, kondenzovaný arylcykloalkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, heteroaralkenyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroaralkyl, heteroaryl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl, nebo heterocyklyl.

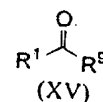
7. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny;

karbonylová sloučenina má obecný vzorec

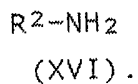


isonitrilová sloučenina má obecný vzorec

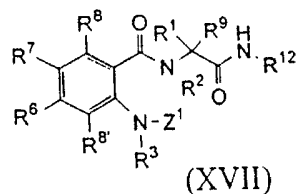
R¹²-NC

(IX) ; a

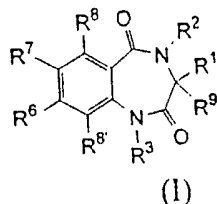
aminová sloučenina má obecný vzorec



8. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec

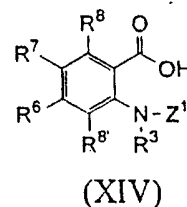


9. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec



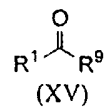
10. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



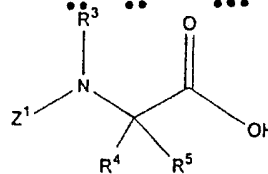
kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny;

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



03.11.00

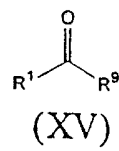
že kyselina má obecný vzorec



(XXII)

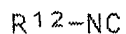
kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny;

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



(XV);

isonitrilová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující sloučeniny obecného vzorce



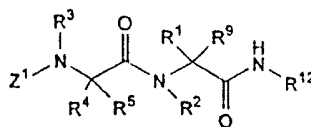
(IX)

a aminová sloučenina má obecný vzorec



(XVI).

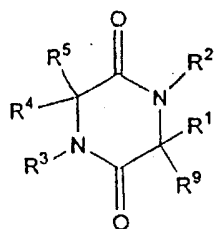
14. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m , že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová sloučenina má obecný vzorec



(XXIII)

15. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaný produkt má obecný vzorec

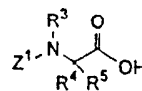
03.11.00



(II)

16. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



(XXII)

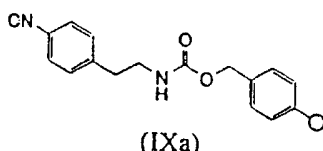
kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny;

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



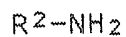
(XV)

isonitrilová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující sloučeniny obecného vzorce



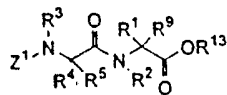
(IXa)

a aminová sloučenina má obecný vzorec



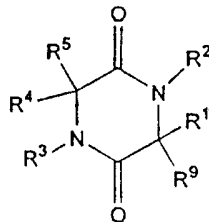
(XVI).

17. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



(XXV)

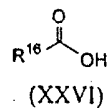
18. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



(II)

19. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



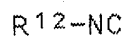
(XXVI)

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



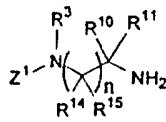
(XV)

isonitrilová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující
sloučeniny obecného vzorce



(IX)

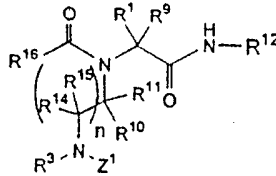
a aminová sloučenina má obecný vzorec



(XXVII)

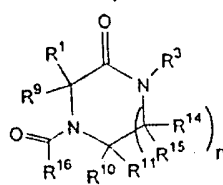
kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny.

20. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m , že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová sloučenina má obecný vzorec



(XXVIII)

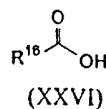
21. Způsob podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



(III)

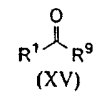
22. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



(XXVI)

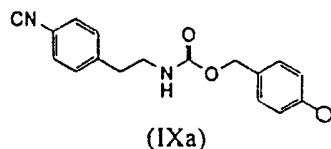
karbonylová sloučenina má obecný vzorec



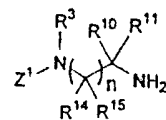
(XV) ;

isonitrilová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující sloučeniny obecného vzorce

00.11.00



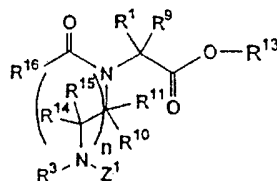
a aminová sloučenina má obecný vzorec



(XXVII)

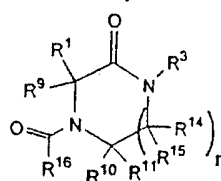
kde Z1 znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny.

23. Způsob podle nároku 22 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



(XXXI)

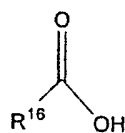
24. Způsob podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



(III)

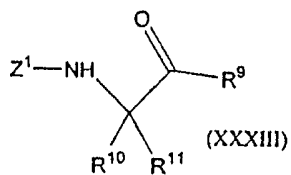
25. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



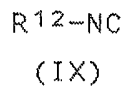
(XXVI)

karbonylová sloučenina má obecný vzorec

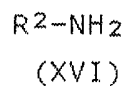


kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny;

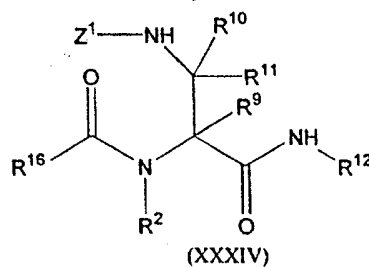
isonitrilová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující sloučeniny obecného vzorce



a aminová sloučenina má obecný vzorec

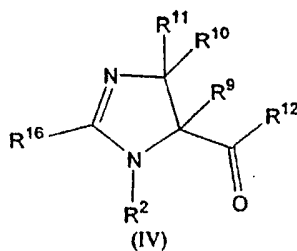


26. Způsob podle nároku 25 v y z n a č u j í c í s e t í m , že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová sloučenina má obecný vzorec



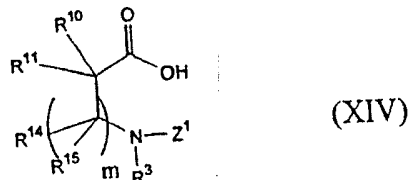
27. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec

03.11.00



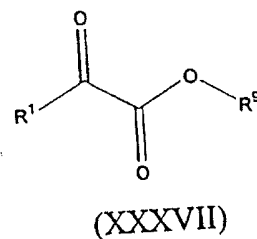
28. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec

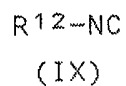


kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu
aminoskupiny,

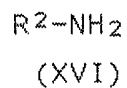
karbonylová sloučenina má obecný vzorec



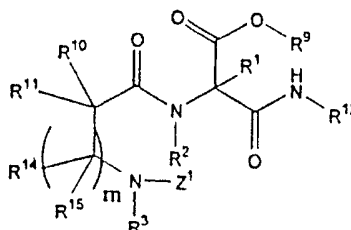
isonitrilová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující
sloučeniny obecného vzorce



a aminová sloučenina má obecný vzorec

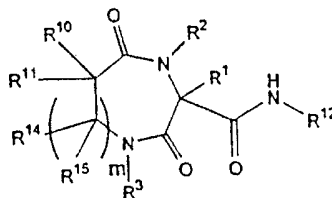


29. Způsob podle nároku 28 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



(XXXVIII)

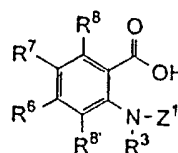
30. Způsob podle nároku 29 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



(VI)

31. Způsob podle nároku 1 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,

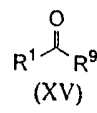
že kyselina má obecný vzorec



(XIV)

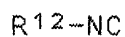
kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu
aminoskupiny,

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



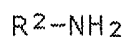
(XV) ;

isonitrilová sloučenina má obecný vzorec



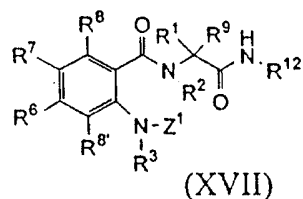
(IX)

a aminová sloučenina má obecný vzorec

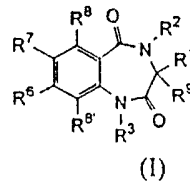


(XVI)

32. Způsob podle nároku 31 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



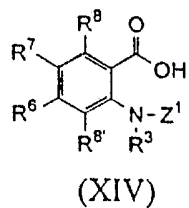
33. Způsob podle nároku 32 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



34. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

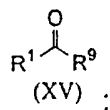
že kyselina má obecný vzorec

03.11.00

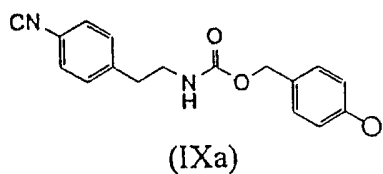


kde Z¹ znamená vhodnou chránicí skupinu
aminoskupiny,

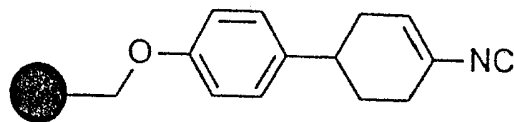
karbonylová sloučenina má obecný vzorec




isonitrilová sloučenina má obecný vzorec ze skupiny
zahrnující

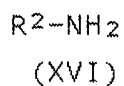


a



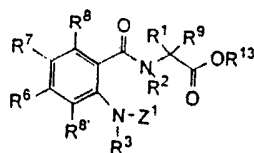
kde  znamená tuhý pryskyřicový nosič; a

a aminová sloučenina má obecný vzorec



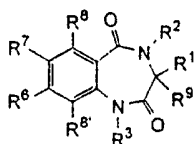
35. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec

03.11.00



(XXI)

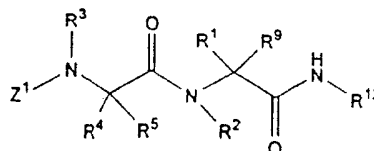
36. Způsob podle nároku 35 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



(I)

37. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



(XXIII)

kde Z¹ znamená vhodnou chránící skupinu
aminoskupiny,

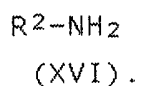
karbonylová sloučenina má obecný vzorec

isonitrilová sloučenina má obecný vzorec ze skupiny
zahrnující

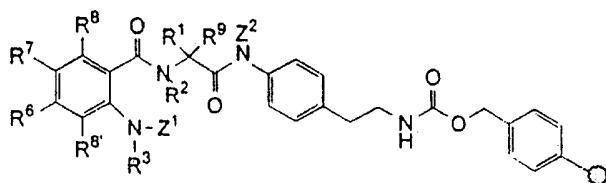


kde \odot znamená tuhý pryskyřicový nosič; a

a aminová sloučenina má obecný vzorec

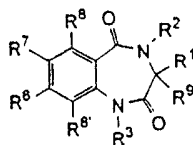


38. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



(XX)

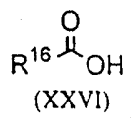
39. Způsob podle nároku 33 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaná sloučenina má obecný vzorec



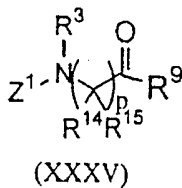
(I)

40. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec

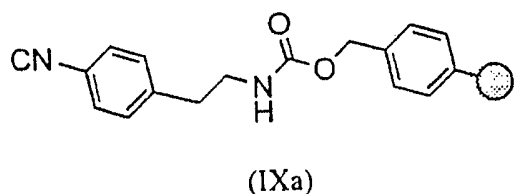


karbonylová sloučenina má obecný vzorec

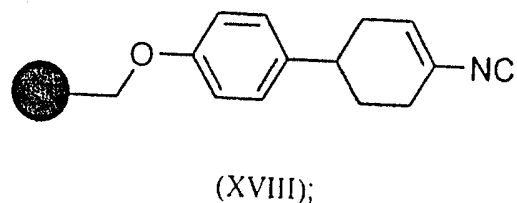


03.11.00

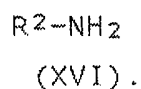
isonitrilová sloučenina má obecný vzorec zvolený ze skupiny zahrnující



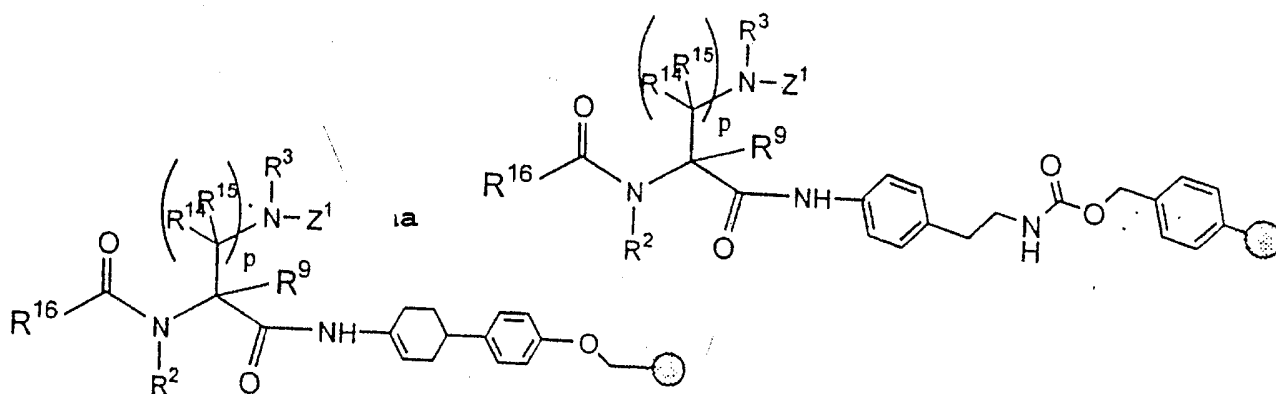
nebo



a aminová sloučenina má obecný vzorec

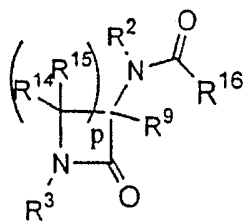


41. Způsob podle nároku 39 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl]]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec zvolený ze skupiny zahrnující



42. Způsob podle nároku 41 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec

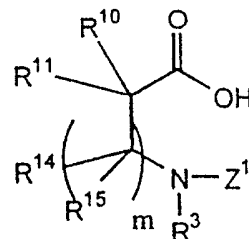
03.11.00



(V)

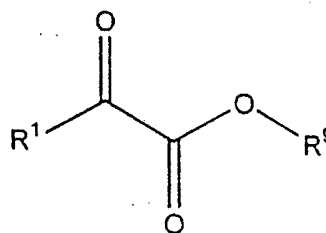
43. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



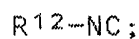
(XIV)

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



(XXXVII)

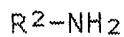
isonitrilová sloučenina má obecný vzorec



(IX)

a aminová sloučenina má obecný vzorec

0

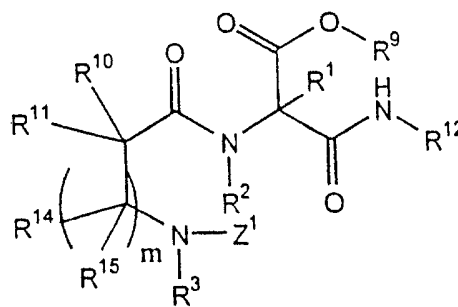


(XVI).

44. Způsob podle nároku 43 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl]]-2-aminoacetamidová

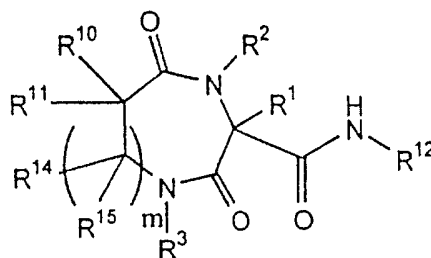
03.11.00

sloučenina má obecný vzorec



(XXXVIII)

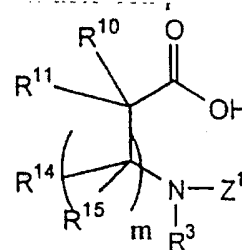
45. Způsob podle nároku 44 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec



(VI)

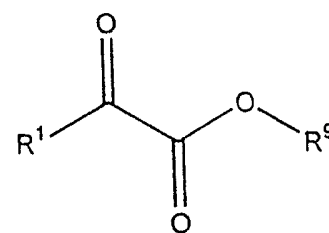
46. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



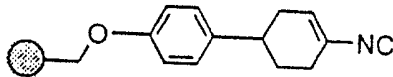
(XIV)

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



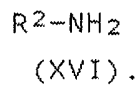
(XXXVII)

isonitrilová sloučenina má obecný vzorec

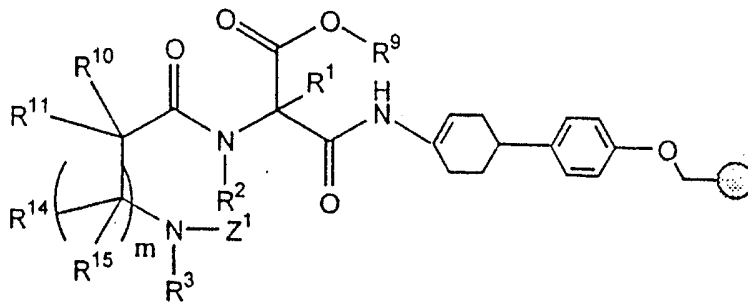


(XVIII)

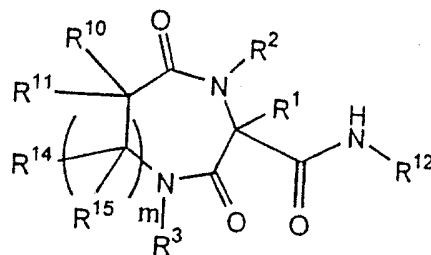
a aminová sloučenina má obecný vzorec



47. Způsob podle nároku 46 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



48. Způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec

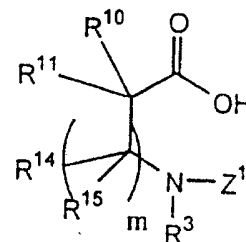


(VI)

03.11.00

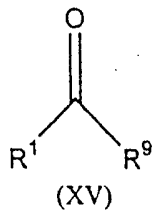
49. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



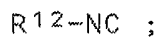
(XIV)

karbonylová sloučenina má obecný vzorec



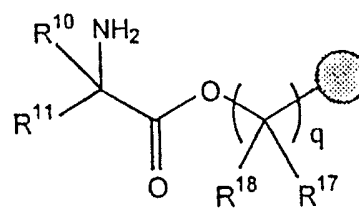
(XV)

isonitrilová sloučenina má obecný vzorec



(IX)

a aminová sloučenina má obecný vzorec

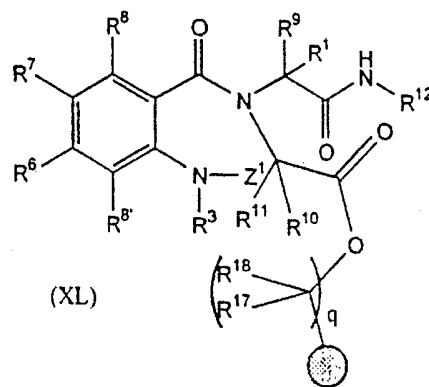


(XXXIX)

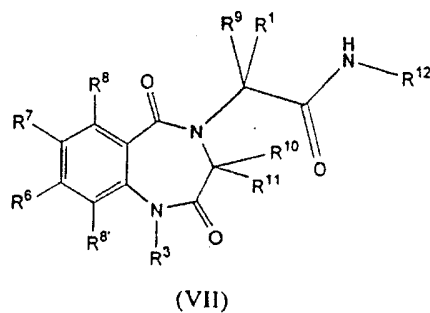
50. Způsob podle nároku 49 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová

03.11.00

sloučenina má obecný vzorec

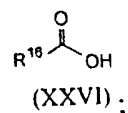


51. Způsob podle nároku 50 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec

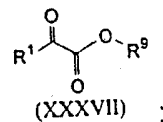


52. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že kyselina má obecný vzorec



karbonylová sloučenina má obecný vzorec



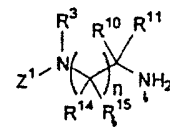
isonitrilová sloučenina má obecný vzorec

00.11.00

R¹²-NC ;

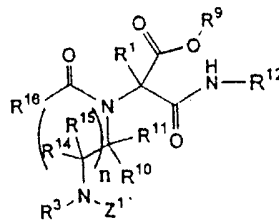
(IX)

a aminová sloučenina má obecný vzorec



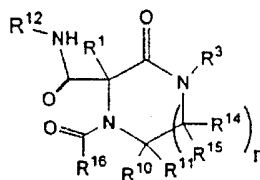
(XXVII)

53. Způsob podle nároku 52 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



(XLI)

54. Způsob podle nároku 53 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec

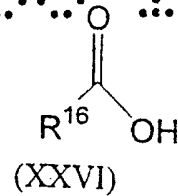


(VIII)

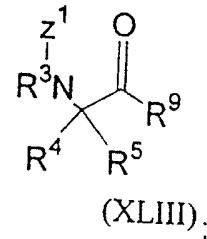
55. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,

00:11:00

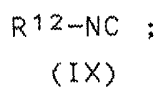
že kyselina má obecný vzorec



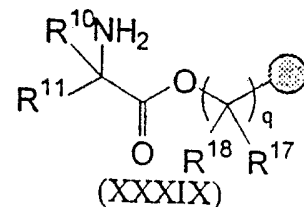
karbonylová sloučenina má obecný vzorec



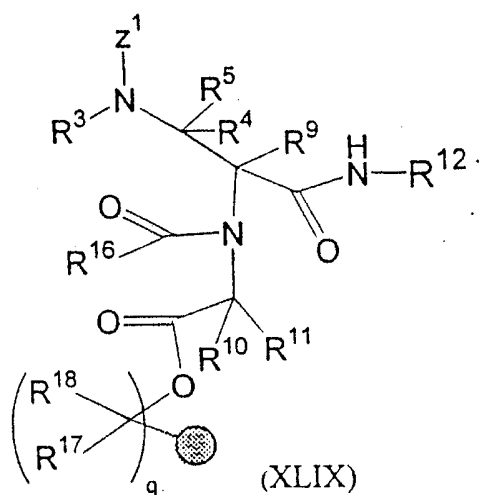
isonitrilová sloučenina má obecný vzorec



a aminová sloučenina má obecný vzorec

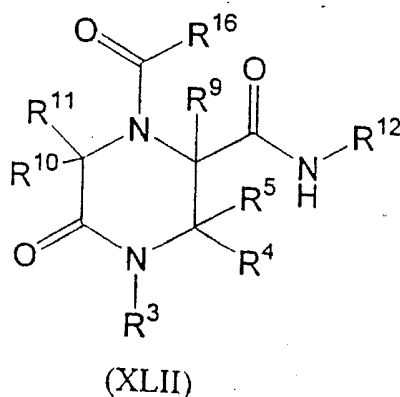


56. Způsob podle nároku 55 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že N-[alifatická nebo aromatická)karbonyl)]-2-aminoacetamidová
sloučenina má obecný vzorec



03.11.00

57. Způsob podle nároku 56 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt má obecný vzorec



58. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které $n=1$.

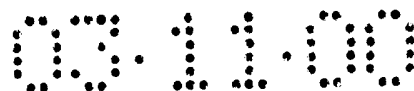
59. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které $n=2$.

60. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které $m=0$.

61. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které $m=1$.

62. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R^9 znamená
vodík.

63. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R^9 znamená
alkylovou skupinu.



64. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R¹ znamená
skupinu ze skupiny zahrnující aralkyl, alkyl, aryl,
heteroaryl, cykloalkyl a heterocyklyl.

65. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R² znamená
skupinu ze skupiny zahrnující aralkyl, alkyl, kondenzovaný
arylheterocyklyl, a kondenzovaný arylheterocyklyl.

66. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R³ znamená
skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aralkyl, cykloalkyl,
cykloalkenyl, heteroaralkyl nebo heterocyklyl, heterocyklyl.

67. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R³ znamená
vodík.

68. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R⁴ a R⁵
nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující alkyl,
aralkyl, heteroaralkyl, heterocyklyl a cykloalkyl.

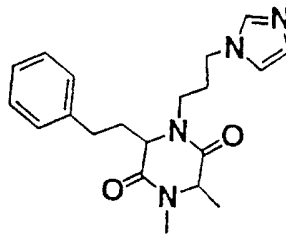
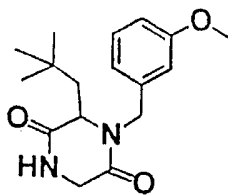
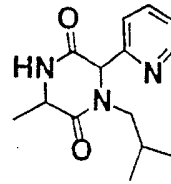
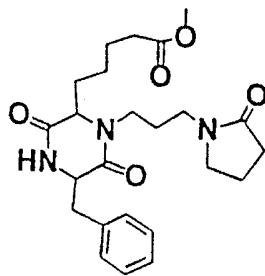
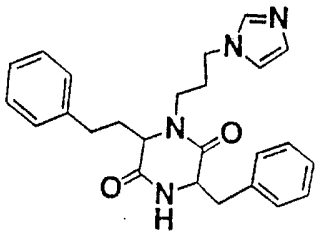
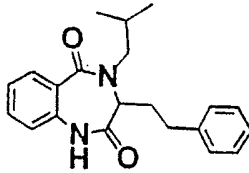
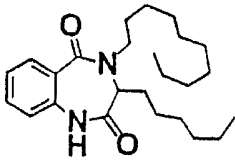
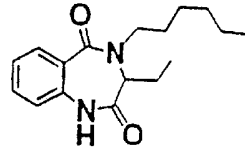
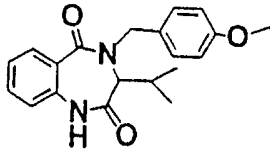
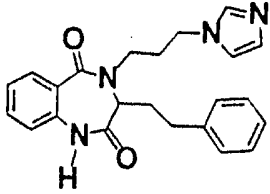
69. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R⁶, R⁷, R⁸
a R^{8'} nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík,
halogen, alkoxy, alkyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl,
kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl,
kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný
heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkyl,
kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, kondenzovaný
heteroarylheterocyklyl, a heteroryl.

70. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, a R¹⁵ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl a aralkyl.

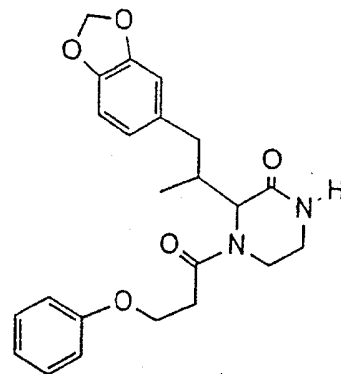
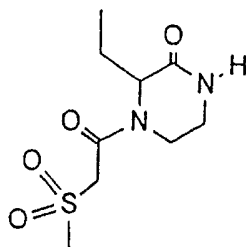
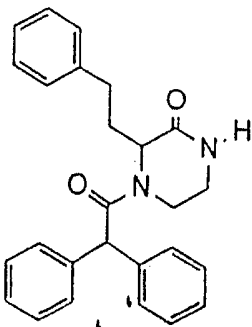
71. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R¹² znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, aralkyl, cykloalkyl a heterocyklyl.

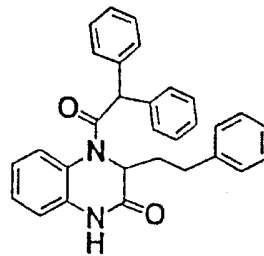
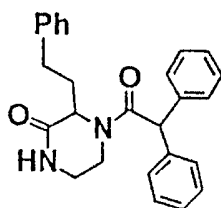
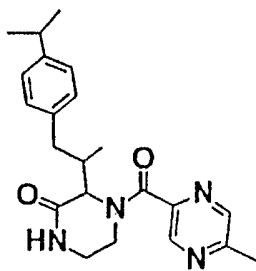
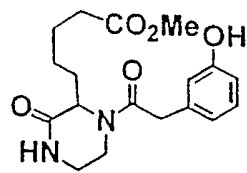
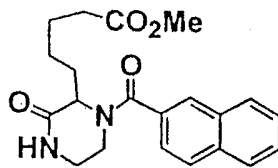
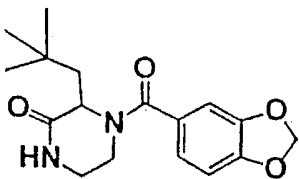
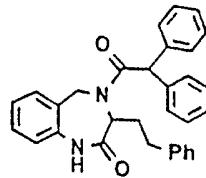
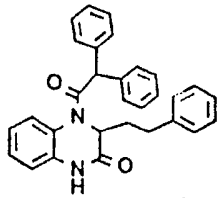
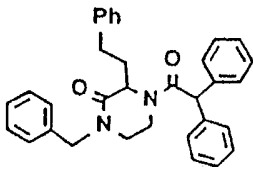
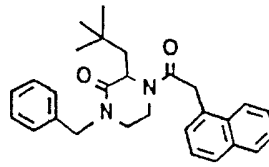
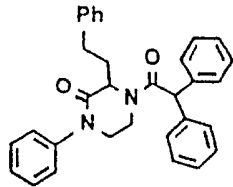
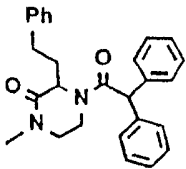
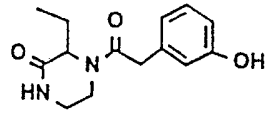
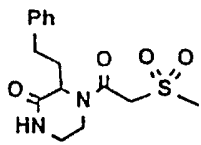
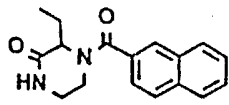
72. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaný produkt znamená sloučeninu ve které R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaralkyl, alkenyl, heteroaralkenyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný arylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl, heterocyklyl a heterocyklyl.

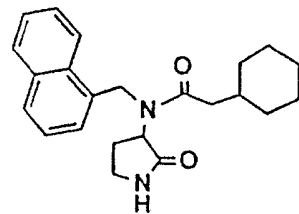
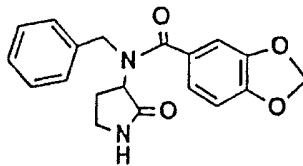
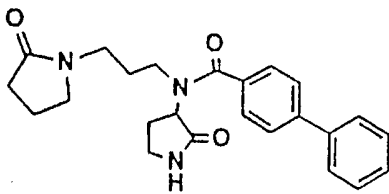
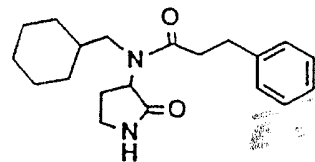
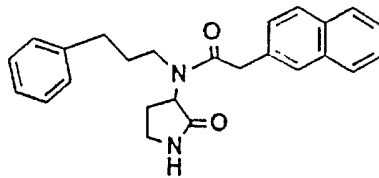
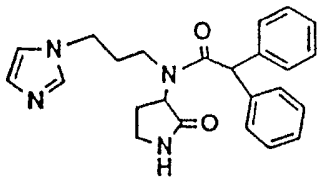
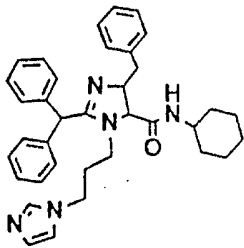
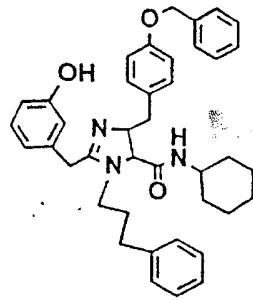
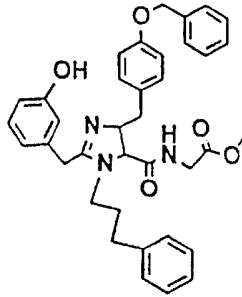
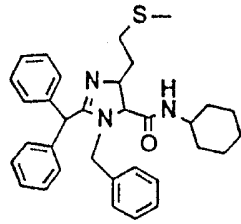
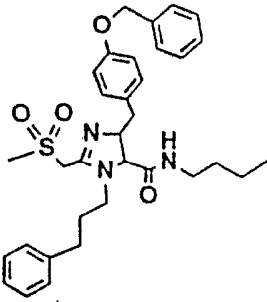
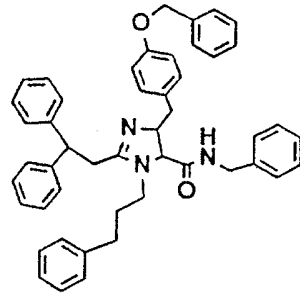
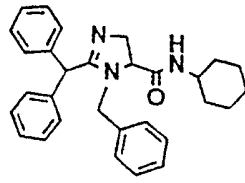
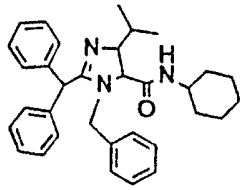
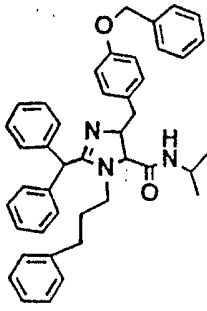
73. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklizovaný produkt je zvolen ze skupiny sloučenin zahrnujících sloučeniny následujících vzorců:

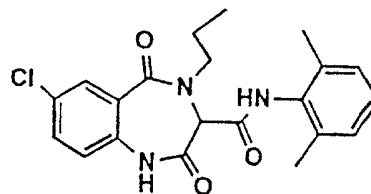
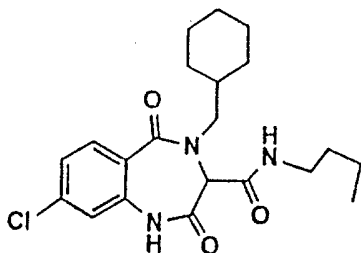
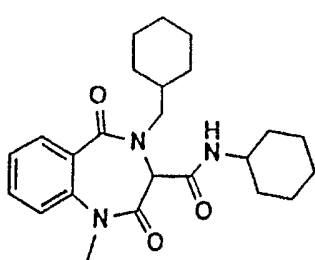
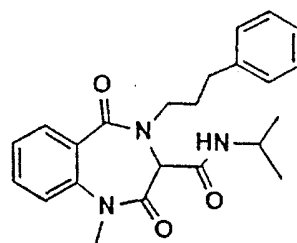
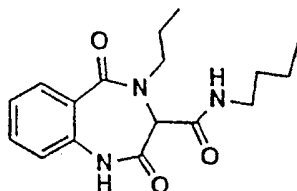
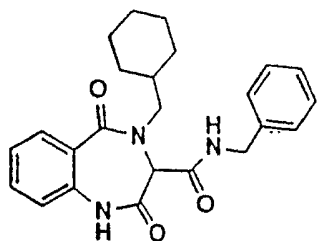
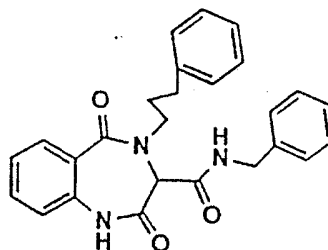
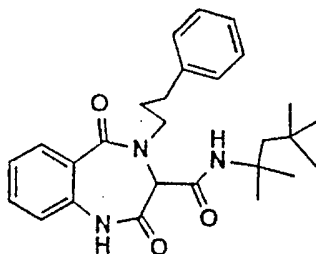
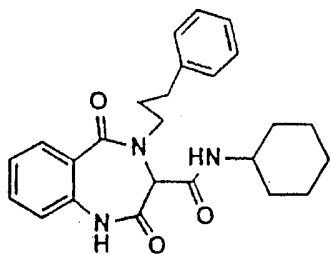
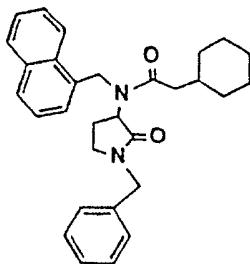
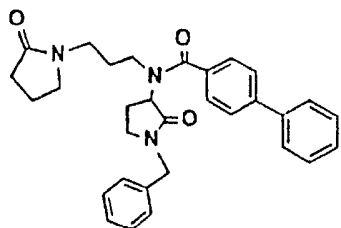
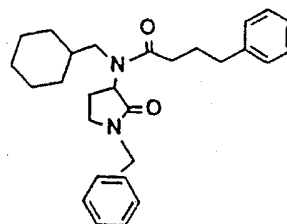
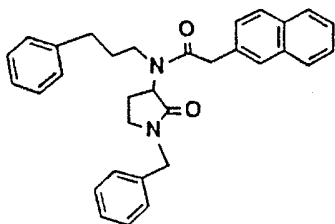
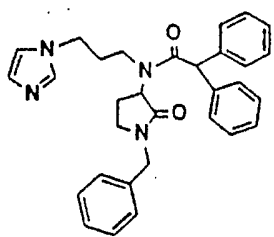


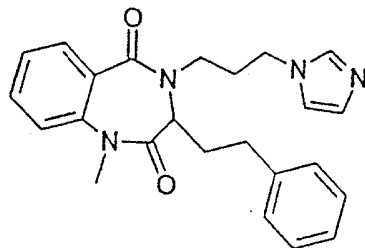
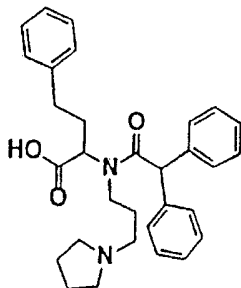
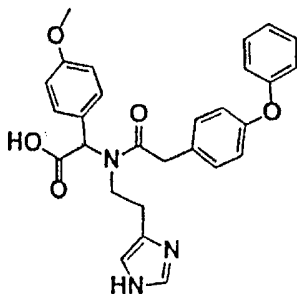
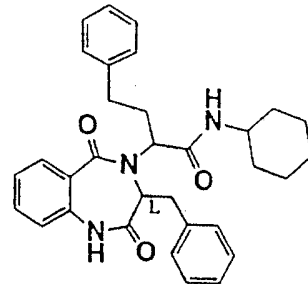
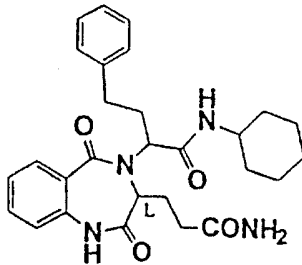
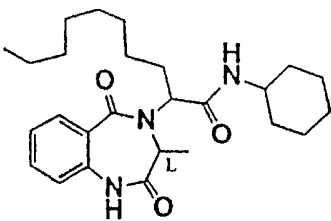
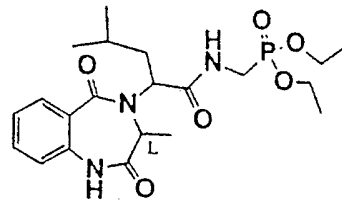
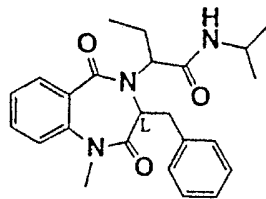
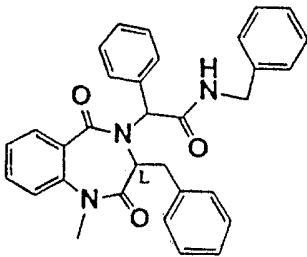
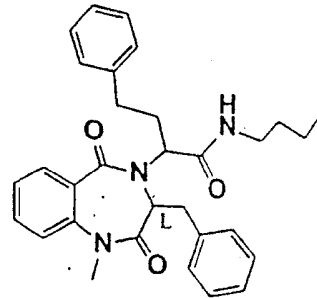
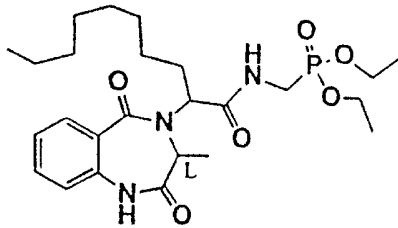
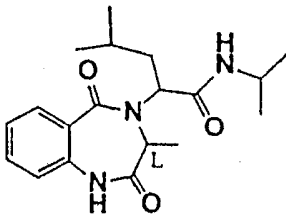
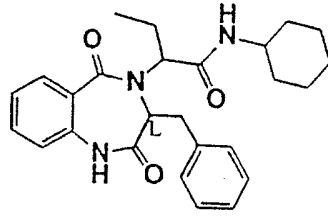
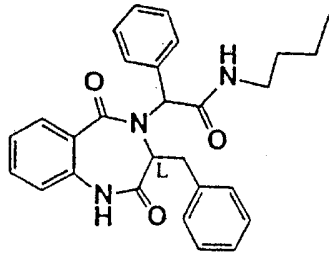
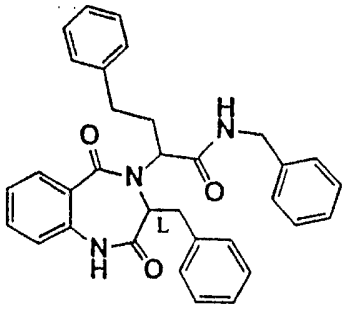
5

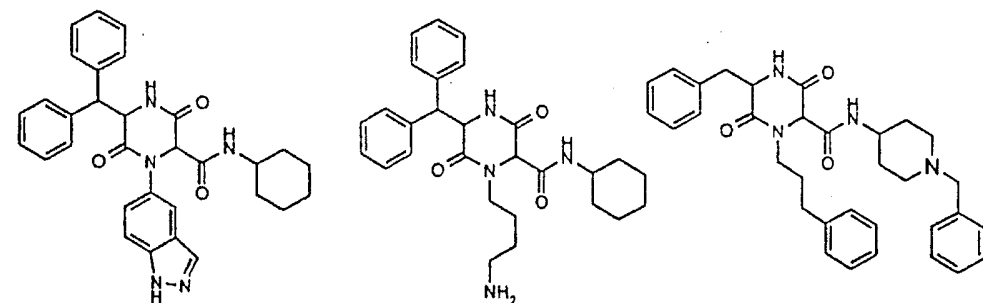
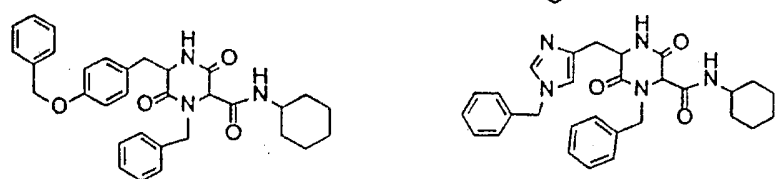
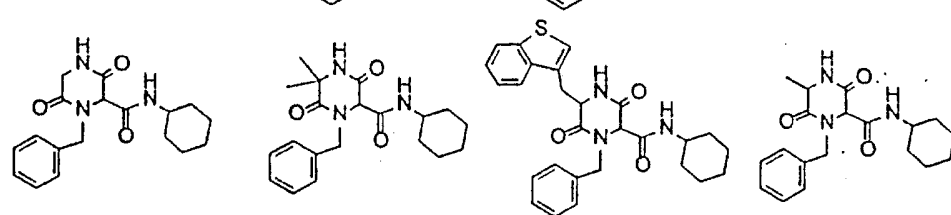
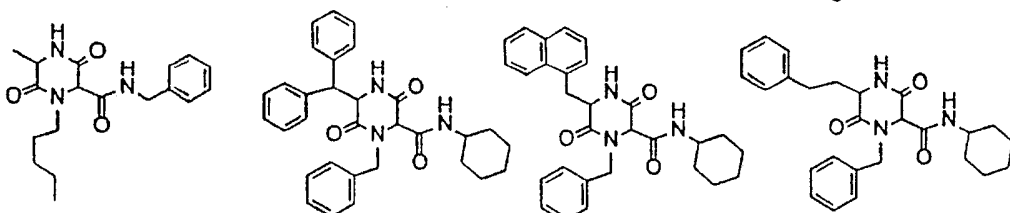
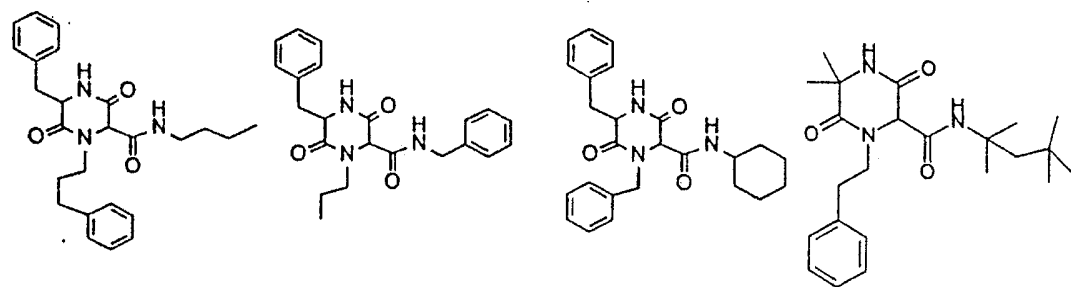




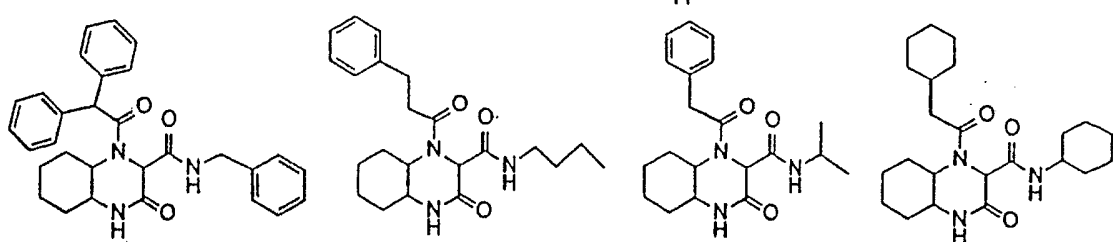
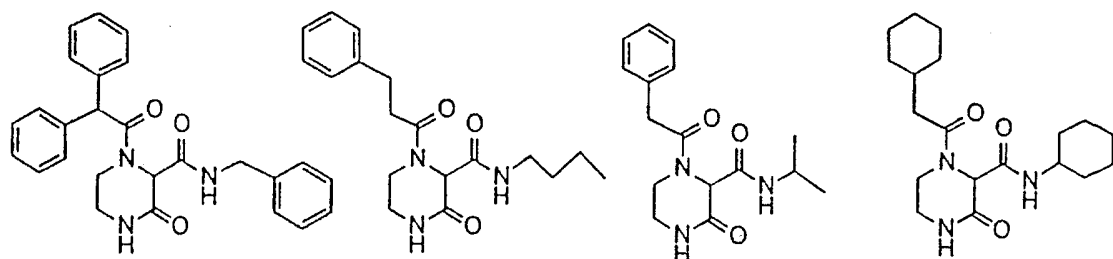


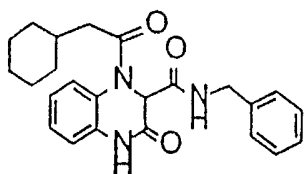
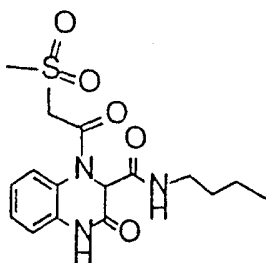
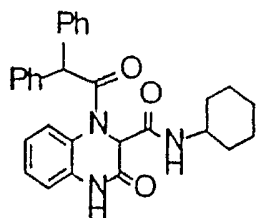
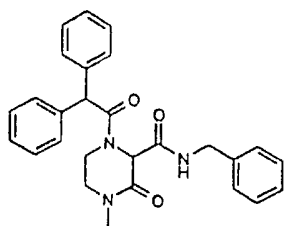
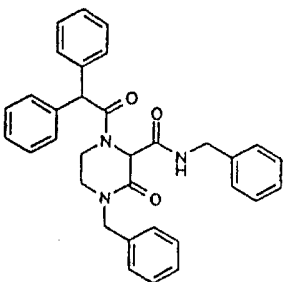
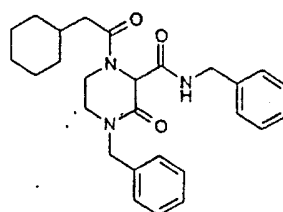
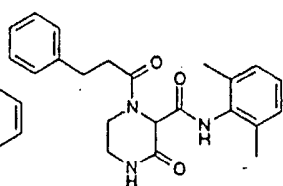
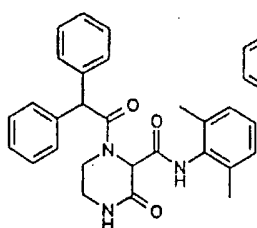
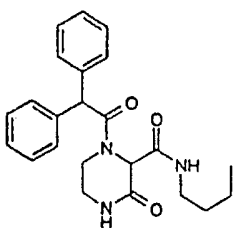
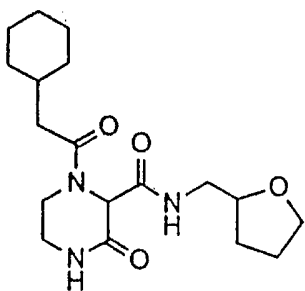


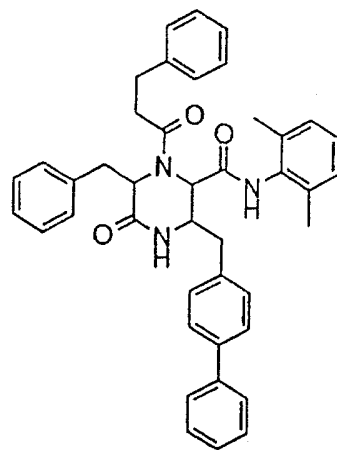
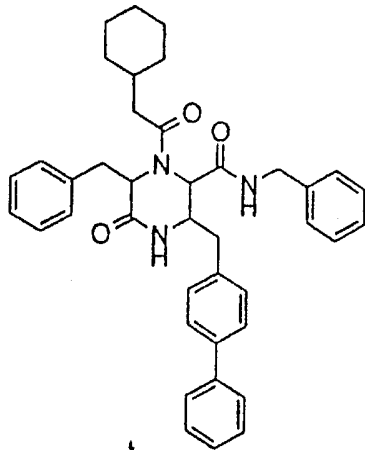
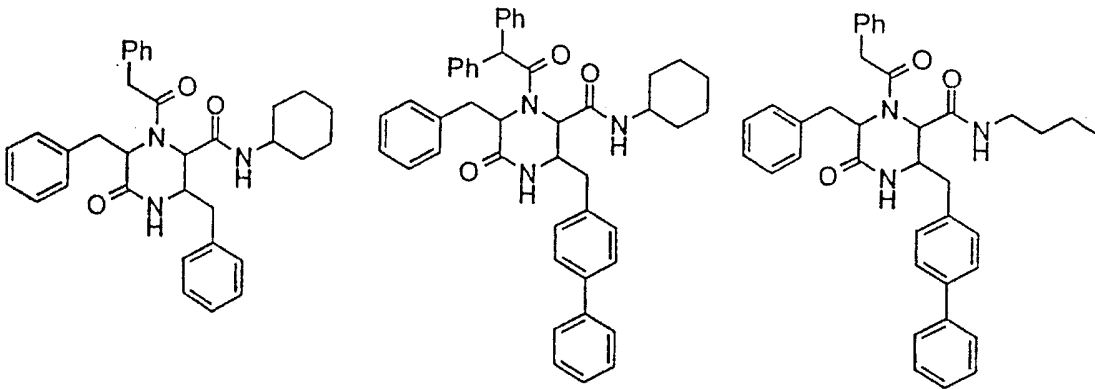
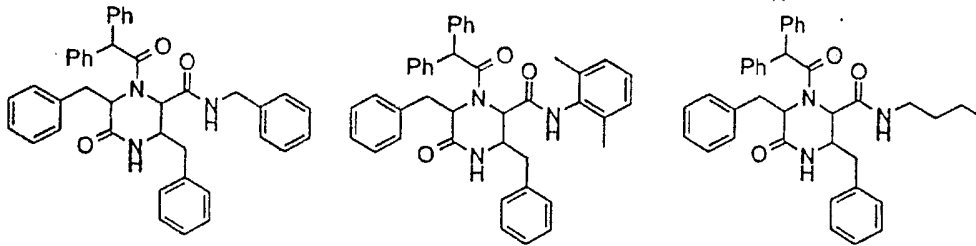
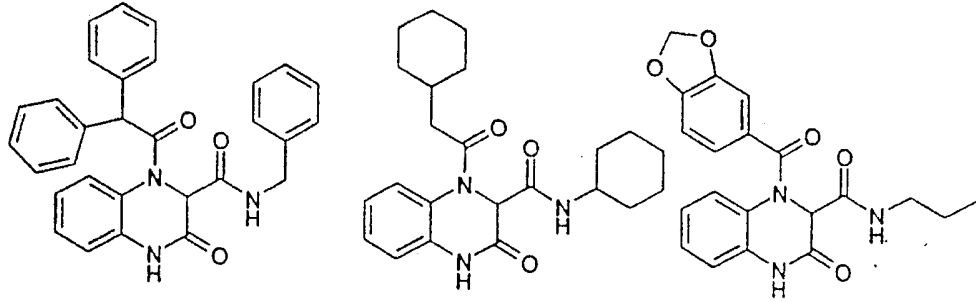
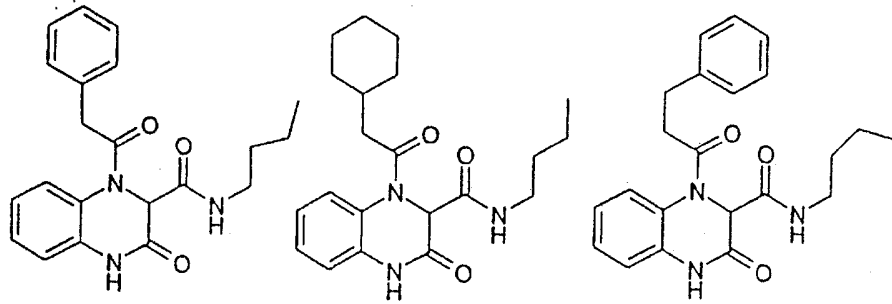




5

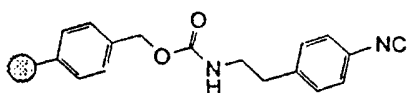








03.11.00

68. Pryskyřice s navázaným isonitrilem obecného vzorce



(IXa)

kde  je tuhý pryskyřicový nosič.


LEON POKORNY
AUTORSKY VZOR